

ÍNDICE

Sección 1. Introducción general y objetivos -----	1
A. La temática de esta tesis -----	3
B. CutA -----	10
B.1. Regulación del metabolismo de nitrógeno y proteína PII -----	10
B.2. De PII a la superfamilia PII -----	13
B.3. Identificación inicial del gen codificante de la proteína CutA -----	17
B.4. La proteína CutA -----	19
B.5. CutA y metales -----	25
C. El gen <i>COG0325</i> , sus productos en cianobacterias y en el ser humano, y su implicación en patología humana -----	30
C.1. El marco de referencia para nuestros estudios con la proteína PipY -----	30
C.2. PipY, miembro cianobacteriano de la familia de proteínas COG0325 -----	31
C.3. Por qué nos hemos interesado en la proteína COG0325 humana -----	36
C.4. Epilepsia dependiente de vitamina B ₆ y mutaciones en el gen <i>PLPBP</i> -----	37
D. Estructura de esta Memoria de Tesis-----	45
E. Objetivos -----	47
Sección 2. Publicaciones -----	49
Capítulo 1: Studies on cyanobacterial protein PipY shed light on structure, potential functions and vitamin B ₆ -dependent epilepsy -----	51
Capítulo 2: Insight into vitamin B ₆ -dependent epilepsy due to PLPBP (previously PROSC) missense mutations -----	85
Capítulo 3: Is the near-universal CutA protein really a divalent metal cation tolerance factor? Functional and structural studies in bacteria -----	117

Sección 3. Discusión general -----	167
A. Proteínas de la familia COG0325: PipY y PLPHP -----	169
A.1. Antigüedad y distribución de la familia COG0325 -----	169
A.2. Principales diferencias entre PipY y PLPHP -----	171
A.3. Dificultades para la cristalización de PLPHP: diferencias estructurales entre PipY y PLPHP -----	172
A.4. Epilepsia dependiente de vitamina B ₆ provocada por mutaciones en <i>PLPBP</i> -----	175
B. CutA, miembro no canónico de la superfamilia PII -----	176
B.1. Anotación incorrecta: CutA no parece implicada en los mecanismos de tolerancia a cobre -----	176
B.2. La proteína CutA une cobre -----	178
B.3. Los bolsillos intersubunidades como elementos con potencialidad funcional -----	180
B.4. Consideraciones adicionales sobre el papel de la estructura de CutA en la elevada estabilidad térmica de la proteína -----	185
C. Nota final -----	188
 Sección 4. Conclusiones -----	 191
 Sección 5. Referencias correspondientes a las Secciones 1 y 3 -----	 197