

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



La respuesta celular al estrés

César de Haro

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM)

Biografía Resumen

César de Haro Castilla es Investigador Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-Universidad Autónoma de Madrid. Es Licenciado y Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad de Salamanca. Durante tres años (1976-78), trabajó en el Roche Institute of Molecular Biology (Nutley, NJ) bajo la dirección del Dr. Severo Ochoa. Sus trabajos siempre han estado centrados en el estudio de los mecanismos de control de la expresión génica de células eucarióticas a nivel del proceso de la traducción de sus ARN mensajeros. Actualmente, es Director del Instituto de Biología Molecular "Eladio Viñuela" (CSIC) y Patrono y Secretario General de la Fundación Carmen y Severo Ochoa.

La respuesta al estrés en eucariotas implica cambios adaptativos en la expresión génica. Uno de los primeros acontecimientos en este proceso es la activación de las proteínas quinasas que fosforilan el factor de iniciación de la traducción eIF2, que promueve la reprogramación celular de la síntesis de proteínas. La fosforilación de eIF2 conduce a una inhibición general de la síntesis de proteínas inducida por estrés, y la activación traduccional de muchos ARNm implicados en la recuperación celular. Esta regulación culmina con la restauración de la homeostasis celular necesaria para la supervivencia y la adaptación.

Summary

Stress response in eukaryotes involves adaptive changes in gene expression. One of the earliest events in this process is the activation of protein kinases that phosphorylate the translation initiation factor eIF2, which promotes the whole-cell reprogramming of protein synthesis. Stress-induced eIF2 phosphorylation leads to a general inhibition of protein synthesis, and the translational activation of many mRNA involved in cellular recovery. This regulation culminates with the restoration of cellular homeostasis that is necessary for survival and adaptation.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

En respuesta a distintas situaciones fisiológicas de estrés que incluyen infección viral, falta de nutrientes, radiación ultravioleta y choque térmico, la fosforilación transitoria de la subunidad α del factor de iniciación de la traducción en las células eucarióticas, eIF2, reduce rápidamente la síntesis global de proteínas, lo cual atenúa el gasto energético, y facilita la reprogramación de la expresión génica para remediar el daño.

Virtualmente, en todas las situaciones de estrés celular se produce la fosforilación de eIF2 α , activándose alguna de las eIF2 α quinasas de manera específica. Dicha fosforilación produce una profunda inhibición de la síntesis de proteínas en general, y al mismo tiempo, la activación traduccional de un conjunto de genes implicados en la respuesta al estrés celular. En las células de mamífero se han identificado cuatro eIF2 α quinasas que están reguladas por distintas señales: HRI, por deficiencia de hierro; PKR, por ARN de doble cadena producido en células infectadas por virus; PERK, por situaciones de estrés en el retículo endoplásmico; y GCN2, por privación de aminoácidos o suero y por radiación ultravioleta (1). En la levadura de fisión *Schizosaccharomyces pombe* están presentes GCN2 y dos eIF2 α quinasas relacionadas con el HRI de mamíferos (Hri1 y Hri2). En células de mamífero, cuando se activan GCN2 o PERK mediante sus correspondientes estímulos, se inhibe la traducción global pero se estimula la síntesis del factor de transcripción ATF4, que a su vez regula la expresión de genes de respuesta a estrés (CHOP, BiP, otros), favoreciendo el crecimiento y la supervivencia celular (2). Es bien sabido que en una situación de escasez de aminoácidos se activa Gcn2, la única eIF2 α quinasa presente en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, promoviendo un incremento significativo en la traducción del gen Gcn4, un factor de transcripción necesario para la supervivencia celular. En respuesta a distintos tipos de estrés, la levadura *Schizosaccharomyces pombe* aumenta rápidamente los niveles de eIF2 α fosforilado mediante la activación de alguna de sus eIF2 α quinasas.

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Así: i) tras el choque térmico o durante la privación de glucosa, se activa Hri2; ii) tras los estreses oxidativo o genotóxico, se activa Gcn2; iii) tras el agotamiento de los nutrientes al final de la fase exponencial de crecimiento, se activa Hri1; y iv) tras la privación de nitrógeno, se activan Gcn2 y Hri1. Además, la fosforilación de eIF2 α por Gcn2 es esencial para la supervivencia de la levadura en medio mínimo, tras el estrés oxidativo o los niveles bajos de glucosa (3).

En respuesta a la infección viral se activa PKR y se promueve la inhibición de la traducción de los ARN mensajeros virales y la consiguiente inhibición de la replicación del virus. También, el GCN2 actúa como un agente antiviral frente a diversos virus ARN con tropismo por el sistema nervioso central. Así: i) el ARN de distintos virus (Sindbis, HIV-1, Polio, otros) activan al GCN2; ii) células de ratón que carecen de GCN2 son más permisivas a la infección por el virus Sindbis (SV) y un pequeño exceso de GCN2 inhibe la replicación viral; y iii) ratones desprovistos de GCN2 son más susceptibles a la infección intranasal con SV, detectándose una carga viral en el cerebro de estos ratones GCN2 $^{-/-}$ muy superior a la encontrada en los ratones control (4).

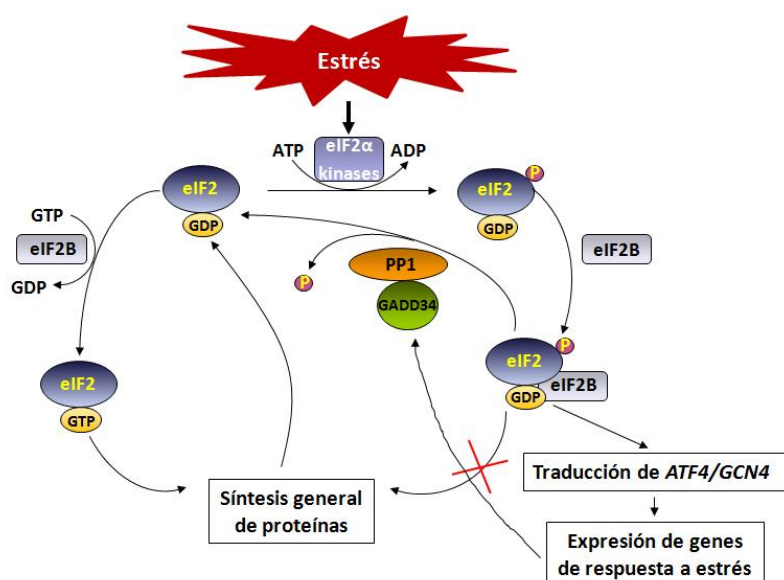
Existen cada vez más trabajos que relacionan directamente un aumento en los niveles de eIF2 α fosforilado con procesos neurodegenerativos. En efecto, alguna eIF2 α quinasa es responsable de mantener elevados los niveles de eIF2 α fosforilado durante la muerte neuronal inducida por estrés oxidativo en la enfermedad de Alzheimer. En estudios de plasticidad sináptica se ha observado una relación íntima entre la síntesis de proteínas *de novo*, el aprendizaje y la memoria. Así, el GCN2 regula la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria modulando la ruta de señalización de ATF4/CREB (5). En este sentido, se han observado niveles elevados de eIF2 α fosforilado tanto en cerebros de pacientes como en sistemas modelo de ratón con la enfermedad de Alzheimer. Recientemente, se ha demostrado que la delección genética de las eIF2 α

quinasas PERK o GCN2 disminuye la fosforilación de eIF2 α , aumenta la síntesis de proteínas y además, estimula la plasticidad sináptica y la memoria espacial de ratones modelo con la enfermedad de Alzheimer (6). Estos descubrimientos sugieren que PERK y GCN2 son dianas terapéuticas potenciales para mejorar la disfunción sináptica y la memoria de los individuos con enfermedad de Alzheimer.

Los cambios post-transcripcionales tempranos de la expresión génica que se producen tras el estrés celular, especialmente la reprogramación de la traducción promovida por el aumento en los niveles de eIF2 α fosforilado, generan las señales y los instrumentos (síntesis de proteínas *de novo*, entre otros) necesarios para organizar una respuesta integrada que propicie la adaptación y la supervivencia de las células y los animales.

Referencias

1. Dever TE "Gene-specific regulation by general translation factors" Cell 108:545-546 (2002)
2. Han et al. "ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death" Nature Cell Biology 15:481-490 (2013)
3. Martín R, Berlanga JJ & de Haro C "New roles of the fission yeast eIF2 α kinases Hri1 and Gcn2 in response to nutritional stress" J. Cell. Sci. 126:3010-3020 (2013)
4. Berlanga et al. "Antiviral effect of the mammalian translation initiation factor eIF2 α kinase GCN2 against RNA viruses" EMBO J. 25:1730-1740 (2006)
5. Costa-Mattioli et al. "Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2 α kinase GCN2" Nature 436:1166-1173 (2005)
6. Tao et al., "Suppression of eIF2 α kinases alleviates Alzheimer's disease-related plasticity and memory deficits" Nature Neuroscience 16:1299-1305 (2013)



Pie de figura. Regulación de la expresión génica a nivel de traducción por las eIF2 α quinasa.