

# SEBBM DIVULGACIÓN ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



## Asociaciones funcionales de chaperonas

### Arturo Muga

Unidad de Biofísica (CSIC-UPV/EHU) y Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencia y Tecnología. Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

#### Biografía

Arturo Muga Villate (Bilbao, 1961) se licenció en Ciencias Biológicas por la Universidad del País Vasco, donde realizó la Tesis Doctoral (1988) bajo la dirección del Dr. José L. Rodríguez Arrondo en el campo de la caracterización conformacional de proteínas de membrana. Durante su estancia postdoctoral en el NRCC (Canadá) se familiarizó con los requerimientos estructurales que permiten a una proteína soluble incorporarse en una bicapa lipídica, y comenzó a interesarse en el plegamiento proteico y en las chaperonas moleculares. Actualmente es Catedrático de la Universidad del País Vasco, y continúa trabajando en el campo de las chaperonas, especialmente en la caracterización de las chaperonas implicadas en la reactivación de agregados proteicos y en su asociación funcional.

#### Resumen

**Las chaperonas son proteínas que mediante distintos mecanismos, la mayoría dependientes de ATP, persiguen un fin común: evitar la agregación proteica. Participan en diversos procesos biológicos debido a su capacidad de formar asociaciones funcionales, que son esenciales para mantener la homeostasis proteica celular.**

#### Summary

**Molecular chaperones are proteins that act with different mechanisms, mostly at the expense of ATP, but all serve to a common purpose: to avoid protein aggregation. They are involved in diverse biological processes due to their ability to associate into cooperative networks that are essential to maintain cellular protein homeostasis.**

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

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

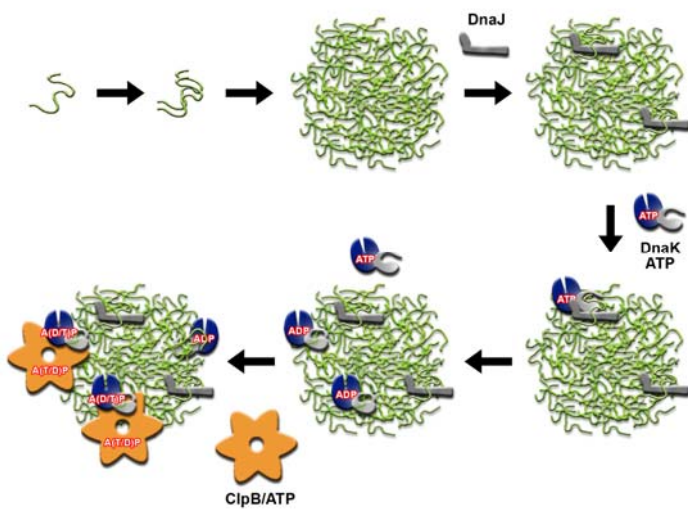
La especificidad de las proteínas, es decir la propiedad que hace que los polipéptidos sean capaces de distinguir ligandos y de catalizar determinadas transformaciones químicas, depende de su estructura tridimensional. Como la cadena polipeptídica se sintetiza de manera lineal, hace falta transformar la información lineal en tridimensional en un proceso que se conoce como plegamiento proteico. Los trabajos pioneros de Christian Anfinsen demostraron que la secuencia de la proteína contenía toda la información necesaria para adoptar su estructura tridimensional activa y estable, sin la necesidad de factores adicionales. Este postulado es correcto en ciertas condiciones experimentales, pero en la vida real la situación es diferente: las cadenas polipeptídicas emergen del ribosoma como cadenas lineales en un disolvente polar, el agua. El problema principal, que hay que resolver, es evitar que las interacciones entre zonas hidrofóbicas de estas cadenas, necesarias para formar el núcleo de las conformaciones nativas, establezcan interacciones intra- o inter-moleculares no-nativas. Este problema se agrava debido a la alta concentración de macromoléculas del medio intracelular que favorece las asociaciones intermoleculares, incluidas las asociaciones ilícitas de intermediarios de plegamiento “pegajosos” que exponen estas regiones hidrofóbicas al disolvente polar.

Solucionar este problema es fundamental para mantener la homeostasis proteica (proteostasis) en la célula, es decir el equilibrio dinámico en el que la síntesis y plegamiento proteico se armoniza de forma apropiada con la degradación para conseguir un proteoma sano (1). Para evitar o minimizar la agregación y favorecer el plegamiento proteico, la célula sintetiza un tipo de proteínas, conocidas como chaperonas, que impiden las asociaciones intermoleculares de polipéptidos parcialmente (des)plegados.

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

Durante las dos últimas décadas se han descrito las propiedades funcionales de numerosas chaperonas en células procariontas y eucariotas. Sin embargo, sólo se conoce con detalle la estructura tridimensional y el mecanismo de acción de unos pocos ejemplos. Uno de ellos, quizás el mejor caracterizado, es GroEL, la representante bacteriana de la familia Hsp60. La estructura cristalográfica de este homotetradecámero y de su complejo con la co-chaperona GroES, junto con estudios de criomicroscopía electrónica y la caracterización bioquímica de numerosos mutantes han permitido entender su mecanismo de acción a nivel molecular. El Premio Lasker 2011 ha querido reconocer especialmente las contribuciones realizadas en este campo por los grupos de Arthur Horwich y Ulrich Hartl (2,3).



**Figura- Unión secuencial de DnaJ, DnaK y ClpB a la superficie de agregados proteicos, donde cooperan para extraer y replegar sus componentes desnaturalizados.**

GroEL está formada por dos anillos heptaméricos unidos por su base, que contienen una cavidad central, conocida como "jaula de Anfinsen", donde se pliega el sustrato proteico en condiciones de aislamiento. Durante el ciclo funcional, la actividad ATPasa de la proteína controla los cambios conformacionales, que modifican convenientemente las propiedades químicas de las paredes de la cavidad central y el volumen de la misma, para que se produzca el plegamiento y posterior liberación del sustrato. La formación del complejo GroEL-GroES en presencia de ATP induce un aumento del volumen de la cavidad, necesario para que se reorganice estructuralmente el sustrato durante su plegamiento, y que los residuos hidrofóbicos que interactuaban con el polipéptido desplegado se escondan, lo que provoca la disociación del sustrato y su plegamiento en el interior de la cavidad. Un complejo entramado de comunicaciones alostéricas hace que todas las subunidades de un anillo

se comporten de la misma manera, y que los dos anillos alternen su funcionalidad.

Los últimos diez años han sido testigo de la importancia de las asociaciones funcionales de chaperonas para mantener la integridad del proteoma. Por ejemplo, distintas familias de chaperonas deben cooperar para conseguir el replegamiento de sustratos proteicos (3,4). Esta cooperación se observa tanto en procariontas como en eucariotas, demostrando que la evolución conserva esta manera de realizar un esfuerzo concertado. Asociaciones específicas de chaperonas pueden incluso reactivar agregados proteicos, que inevitablemente se forman al mantener un tiempo prolongado determinadas situaciones de estrés y durante el envejecimiento celular. Debido a la toxicidad de los agregados o de las conformaciones precursoras de los mismos, éstos deben ser eliminados a través de dos rutas fundamentales. La primera supone la digestión completa de las proteínas plegadas defectuosamente por proteasas, y por tanto la pérdida de la energía invertida en su síntesis. La segunda vía implica su desagregación no destructiva y la posterior reactivación de sus componentes. Este proceso se lleva a cabo mediante la acción concertada de chaperonas de las familias Hsp70 y Hsp100, que se unen de forma secuencial a la superficie del agregado (5, Figura), regulando la necesidad de formar asociaciones más o menos complejas para conseguir su reactivación. Por lo tanto, las chaperonas, consideradas como componentes que pueden formar distintas asociaciones funcionales, constituyen uno de los sistemas más potentes para regular el plegamiento y la agregación proteica. La caracterización de estos sistemas de chaperonas podría tener aplicaciones biomédicas, especialmente en patologías asociadas con el plegamiento defectuoso y agregación de un número creciente de polipéptidos.

## Referencias

1. Tyedmers, J., Mogk, A. y Bukau, B. (2010) Cellular strategies for controlling protein aggregation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11, 777-788
2. Hartl, F.U. Chaperone-assisted protein holding: the path to discovery from a personal perspective (2011) *Nat. med.* 17, viii-xii.
3. Horwich, A.L. Protein folding in the cell: an inside story (2011) *Nat. Med.* 17, xiii-xviii.
4. Cuéllar, J., Martín-benito, J., Scheres, S., Sousa, R., Moro, F., López-Viñas, E., Gómez-Puertas, P., Muga, A., Carrascosa, J.L. y Valpuesta, J.M. (2008) The structure of CCT-Hsc70NBD suggests a mechanism for Hsp70 delivery of substrates to the chaperonin. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 15, 858-864.
5. Acebrón, S.P., Martín, I., del castillo, U., Moro, F. y Muga, A. (2009) DnaK-mediated association of ClpB to protein aggregates. A bichaperone network at the aggregate surface. *FEBS Lett.* 583, 2991-1996.