

## Chaperonas moleculares

### Definición:

Es un grupo numeroso de familias de proteínas no relacionadas cuya función es estabilizar las proteínas desplegadas, desplegarlas para su translocación a través de membranas o para su degradación, y/o ayudarlas para su correcto plegamiento y ensamblaje.

### Propiedades:

- 1) Interaccionan con proteínas desplegadas o parcialmente plegadas. Por ejemplo las cadenas nascentes emergentes de los ribosomas, o cadenas extendidas que están siendo translocadas a través de membranas subcelulares
- 2) Estabilizan conformaciones no-nativas y facilitan el correcto plegamiento de las proteínas
- 3) No interaccionan con proteínas en estado nativo, y tampoco forman parte de la estructura final
- 4) Algunas chaperonas no son específicas, e interactúan con una amplia variedad de proteínas. Otras, sin embargo son específicas para sus dianas.
- 5) Frecuentemente acoplan la fijación de ATP/hidrólisis en el proceso de plegado.
- 6) Son esenciales para la viabilidad, y su expresión es frecuentemente inducida por stress celular.

### Función principal

Evitar asociaciones inapropiadas o agregaciones de residuos hidrofóbicos expuestos en la superficie y dirigen sus sustratos hacia plegamientos correctos, transporte o a su degradación

## FAMILIES OF MOLECULAR CHAPERONES

### Small heat shock proteins (hsp25) [holders]

protect against cellular stress  
prevent aggregation in the lens (cataract)

### Hsp60 system (cpn60, GroEL) ATPase [(un)folders]

protein folding

### Hsp70 system (DnaK, BiP) ATPase [(un)folders]

stabilization of extended chains  
membrane translocation  
regulation of the heat shock response

### Hsp90 ATPase [holder]

binding and stabilization/ regulation of steroid receptors, protein kinases

### Hsp100 (Clp) ATPase [unfolder]

thermotolerance, proteolysis, resolubilization of aggregates

### Calnexin, calreticulin

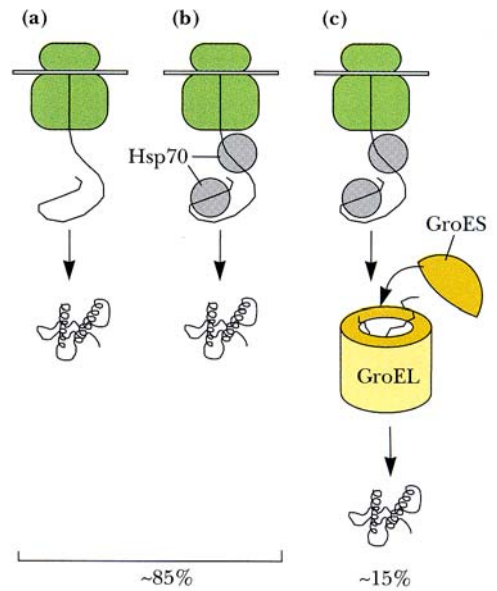
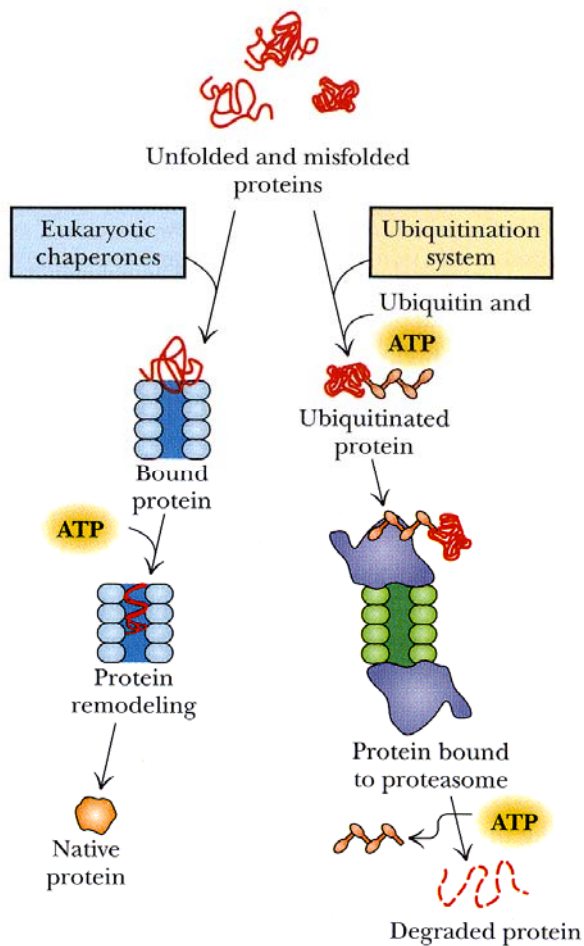
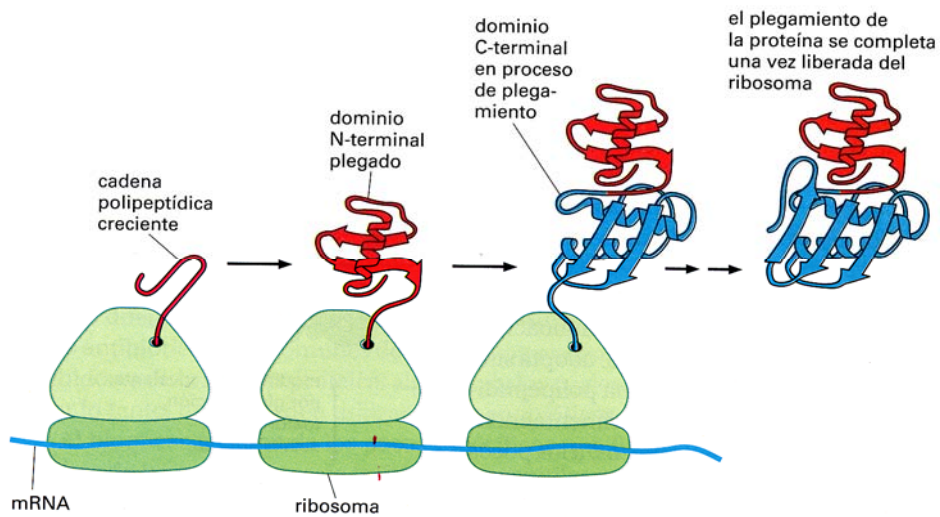
glycoprotein maturation in the ER  
quality control

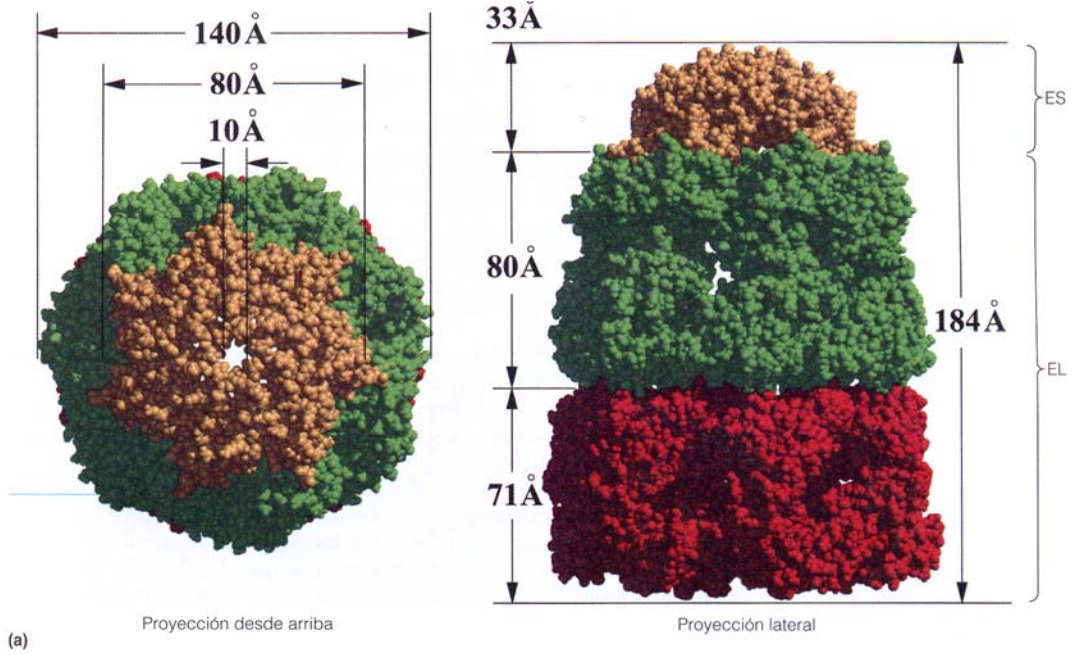
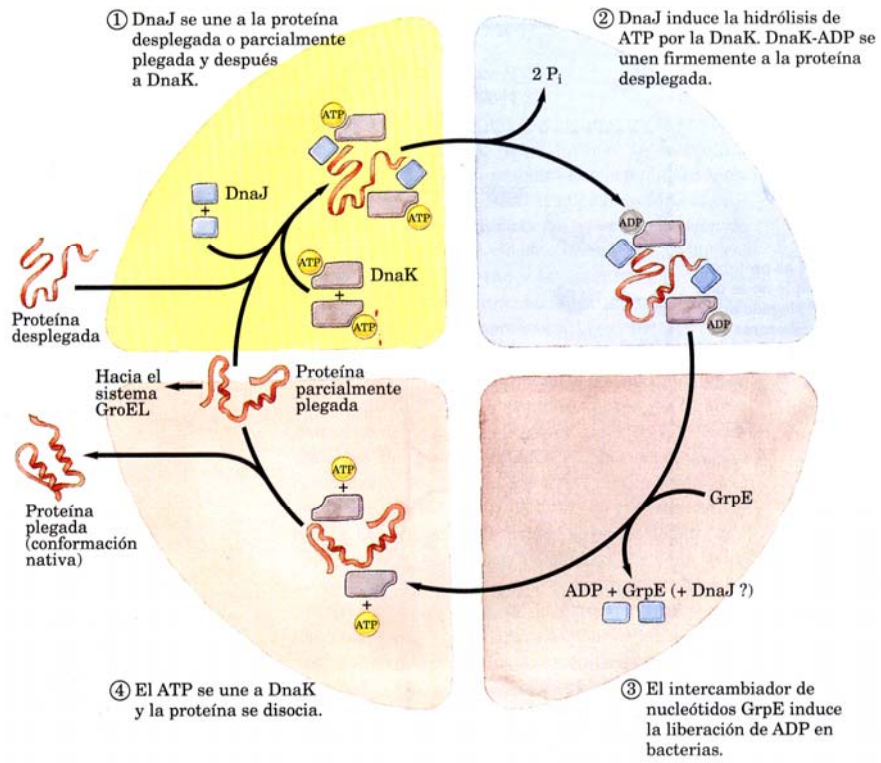
### Folding catalysts: PDI, PPI [folders]

Prosequences: alpha-lytic protease, subtilisin (intramolecular chaperones) [folders]

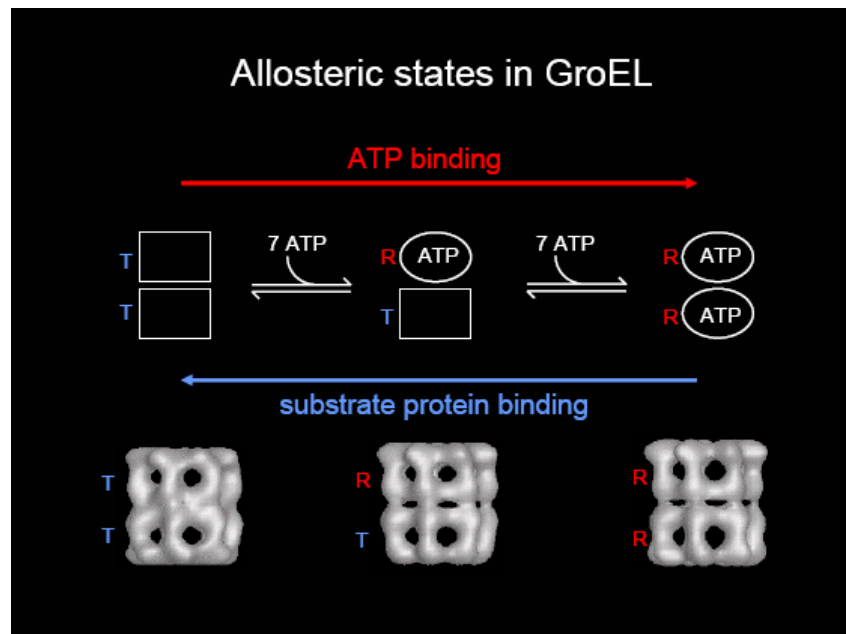
## HSP70 AND HSP60 FAMILIES

| <i>Location</i>                | <i>Chaperone</i>                                  | <i>Roles</i>  |
|--------------------------------|---|---|
| <b>HSP70 Family</b>            |   |   |
| <b>Prokaryotic cytosol</b>     | <b>DnaK cofactors<br/>DnaJ, GrpE</b>              | <b>Stabilizes newly synthesised polypeptides and preserves folding competence; reactivates heat-denatured proteins; controls heat-shock response</b>                      |
| Eukaryotic cytosol             | SSA1, SSB1(yeast)<br>Hsc/hsp70, hsp40 (mammalian) | Protein transport across organelle membranes; binds nascent polypeptides; dissociates clathrin from coated vesicles; promotes lysosomal degradation of cytosolic proteins |
| ER                             | KAR2, BiP/Grp78                                   | Protein translocation into ER   |
| Mitochondria/<br>Chloroplasts  | SSC1<br>ctHsp70                                   | Protein translocation into mitochondria; Insertion of light-harvesting complex into thylakoid membrane  |
| <b>HSP60/CHAPERONIN Family</b> |   |   |
| <i>GroE subfamily</i>          |   |   |
| <b>Prokaryotic cytosol</b>     | <b>GroEL/ GroES</b>                               | <b>Protein folding, including elongation factor, RNA polymerase. Required for phage assembly</b>  |
| Mitochondria/<br>Chloroplasts  | Hsp60/10<br>Cpn60/10                              | Folding and assembly of imported proteins   |
| <i>TCP-1 subfamily</i>         |   |   |
| Archaeobacterial cytosol       | TF55<br>Thermosome                                | Binds heat-denatured proteins and prevents aggregation  |
| Eukaryotic cytosol             | TCP-1, CCT, or<br>Tric                            | Folding of actin and tubulin; folds firefly luciferase <i>in vitro</i>  |

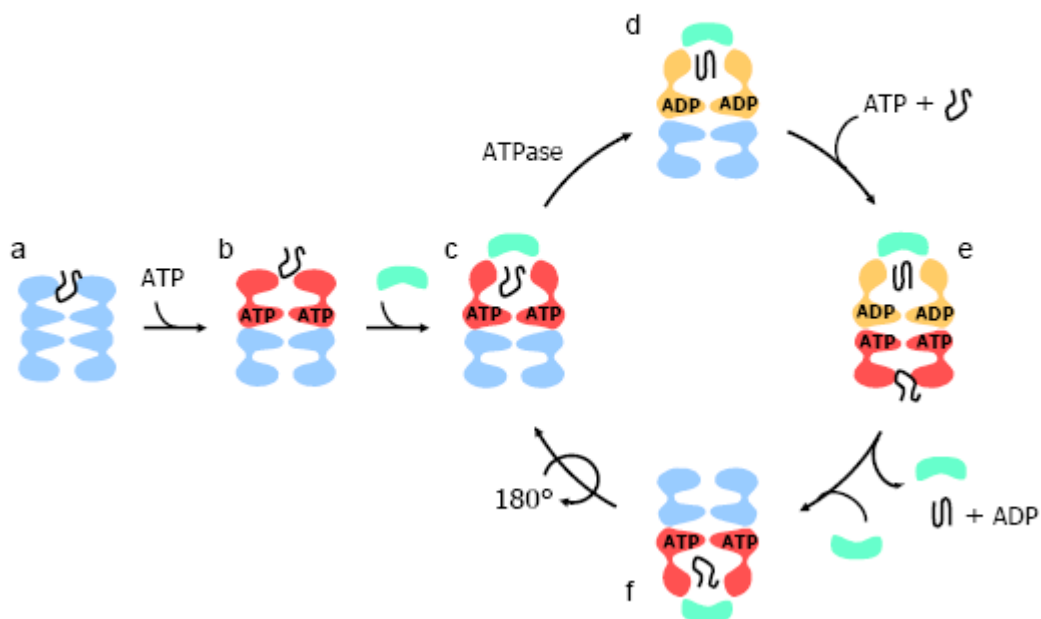




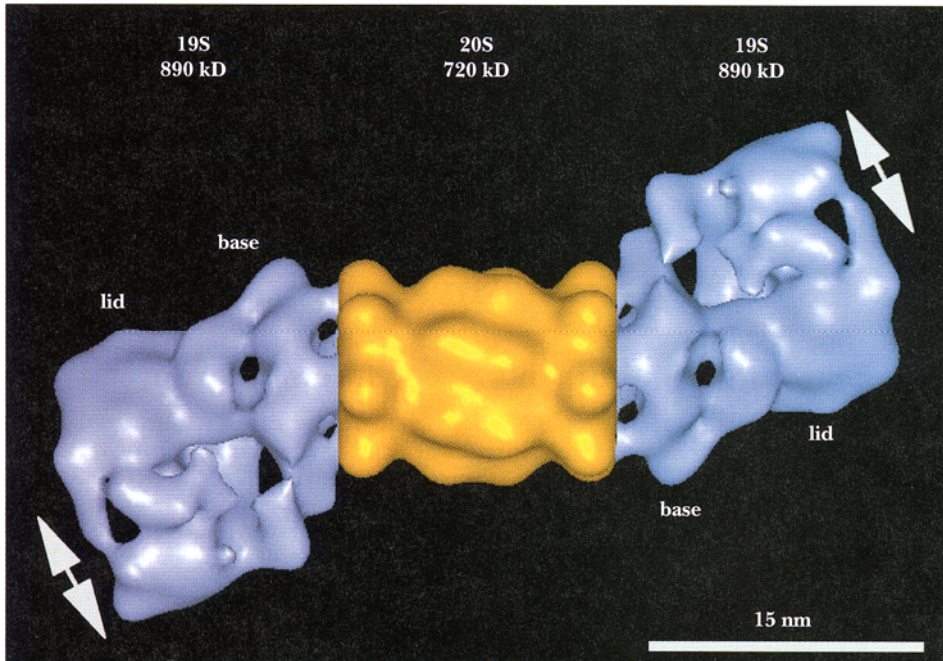
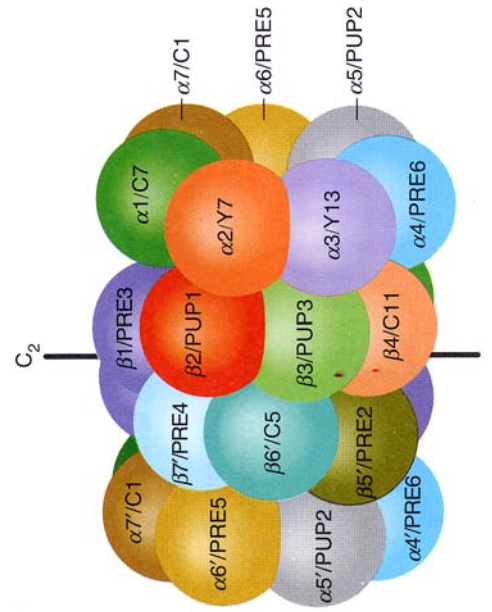
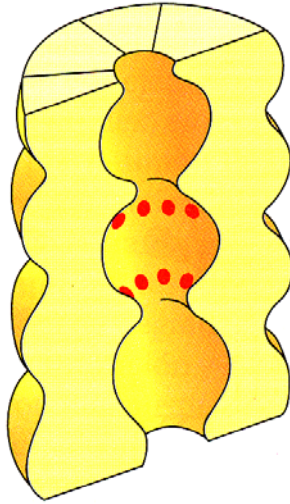
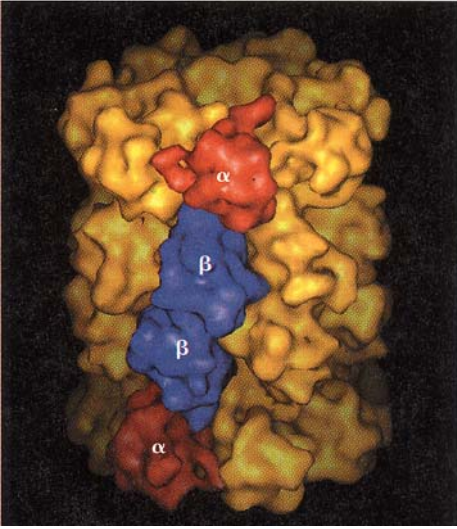
| Clase | Tipo de movimiento   | Margen aproximado |                         |
|-------|--|-------------------|-------------------------|
|       |  | Amplitud (nm)     | Tiempo (s)              |
| 1     | Vibraciones y oscilaciones de átomos y grupos individuales                                     | 0.2               | $10^{-15}$ – $10^{-12}$ |
| 2     | Movimientos concertados de elementos, estructurales como hélices $\alpha$ y grupos de residuos | 0.2–1             | $10^{-12}$ – $10^{-8}$  |
| 3     | Movimientos de dominios completos, apertura y cierre de hendiduras                             | 1–10              | $\geq 10^{-8}$          |



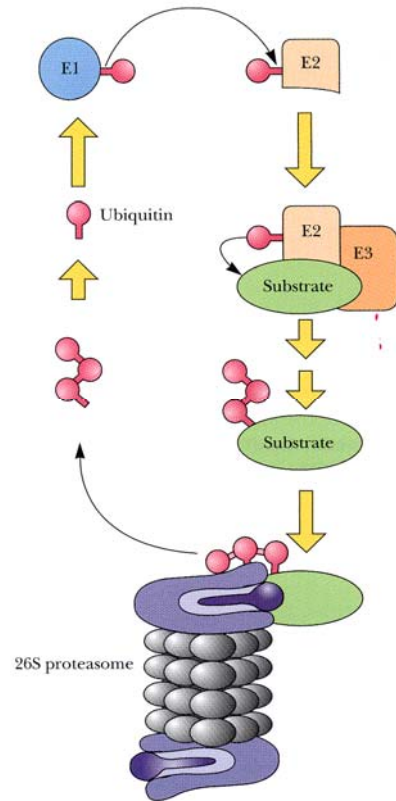
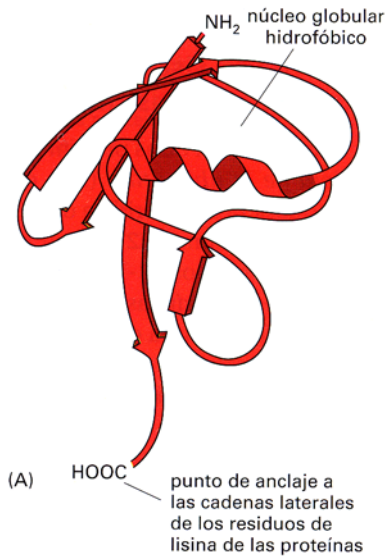
## The chaperonin functional cycle



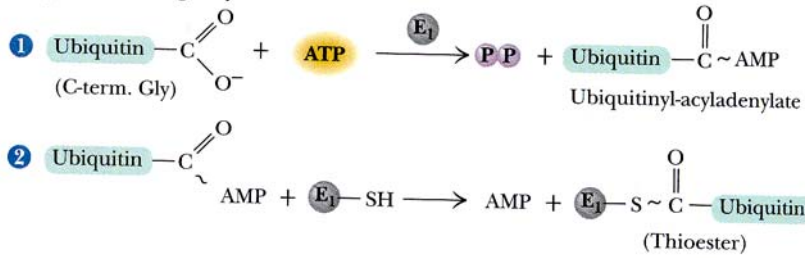
# Proteasomas



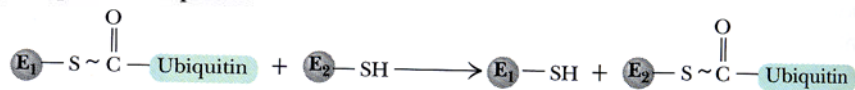
# Ubiquitinación



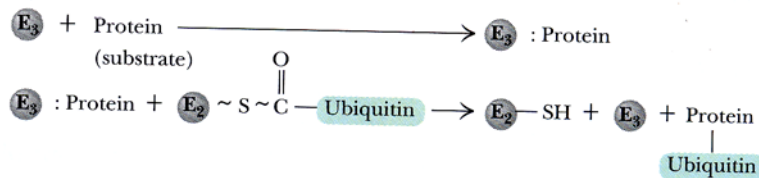
**E<sub>1</sub> : Ubiquitin-activating enzyme**

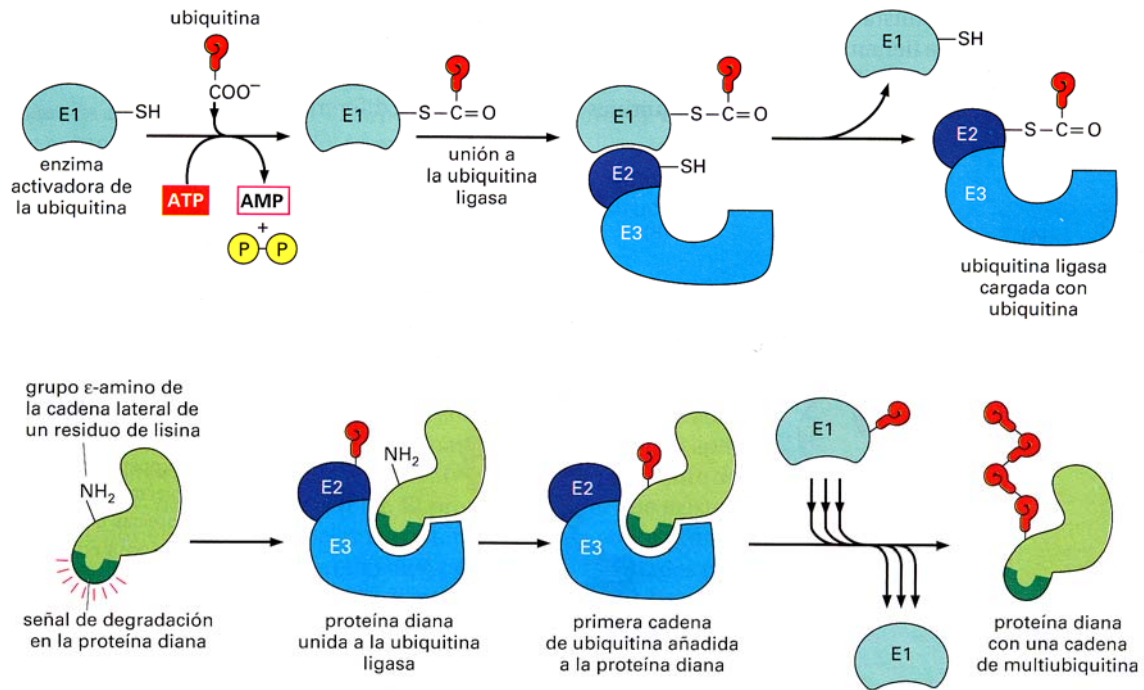


**E<sub>2</sub> : Ubiquitin-carrier protein**



**E<sub>3</sub> : Ligase**



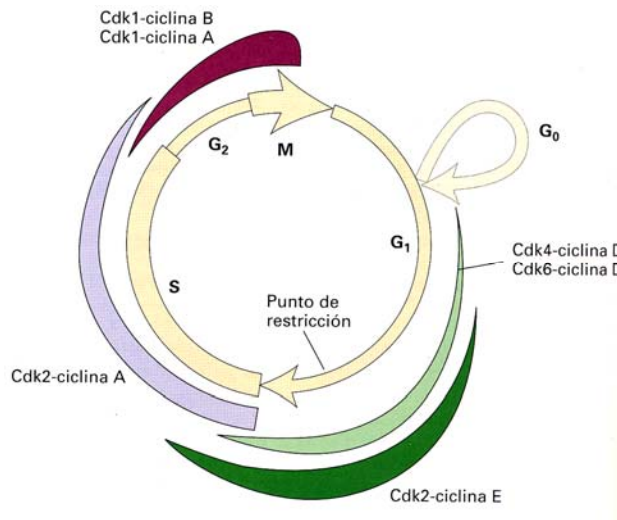


## Relación entre la vida media de una proteína y su aminoácido amino-terminal

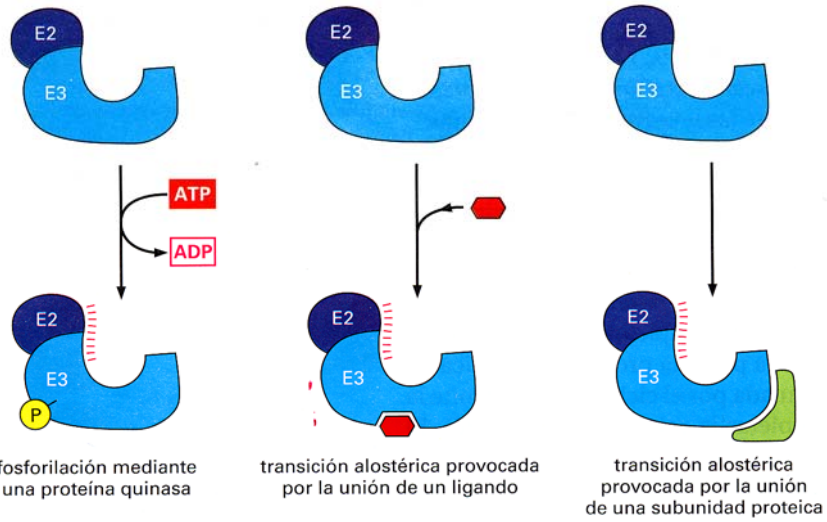
| Residuo amino-terminal       | Vida media* |
|------------------------------|-------------|
| <b>Estabilizante</b>         |             |
| Met, Gly, Ala, Ser, Thr, Val | >20 h       |
| <b>Desestabilizante</b>      |             |
| Ile, Gln                     | ~30 min     |
| Tyr, Glu                     | ~10 min     |
| Pro                          | ~7 min      |
| Leu, Phe, Asp, Lys           | ~3 min      |
| Arg                          | ~2 min      |



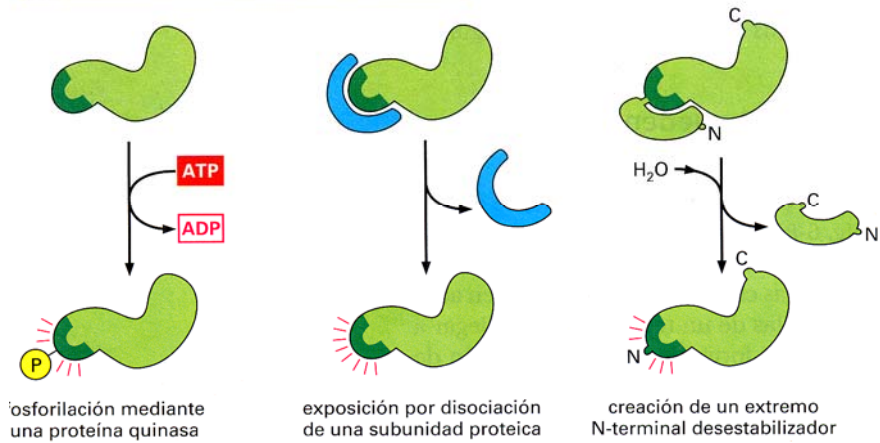
# Regulación de proteínas por su destrucción (ciclinas)



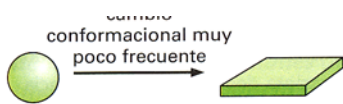
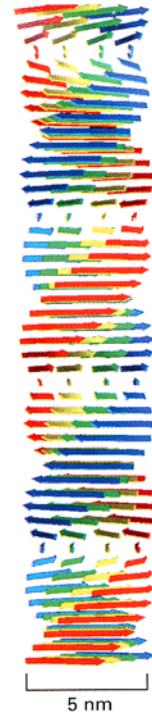
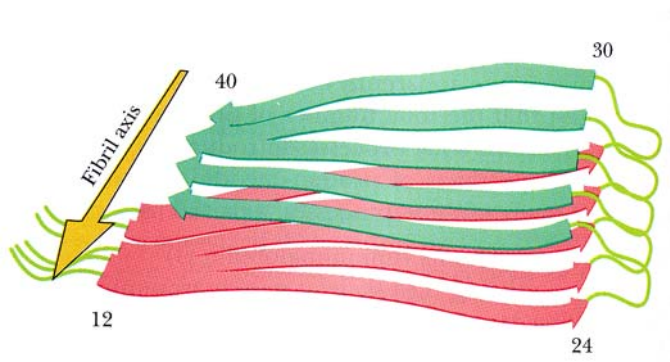
## (A) ACTIVACIÓN DE UNA UBIQUITINA LIGASA



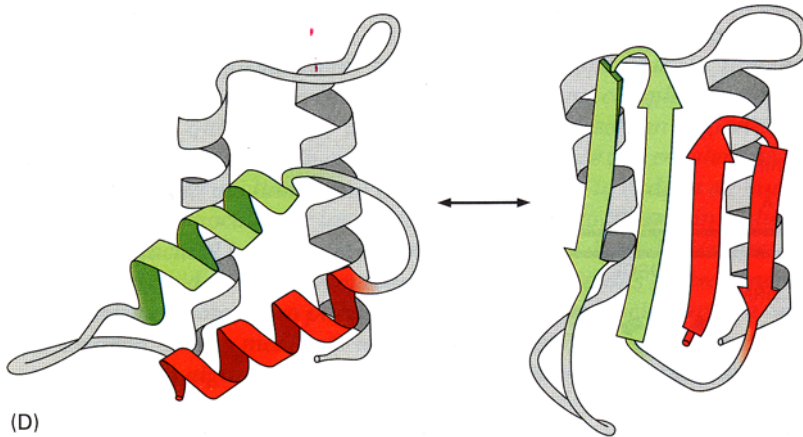
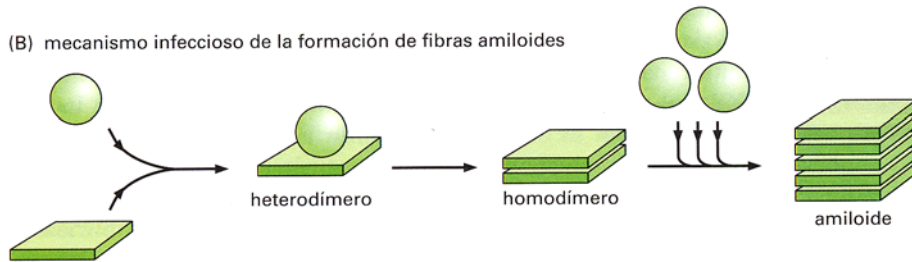
## ACTIVACIÓN DE UNA SEÑAL DE DEGRADACIÓN



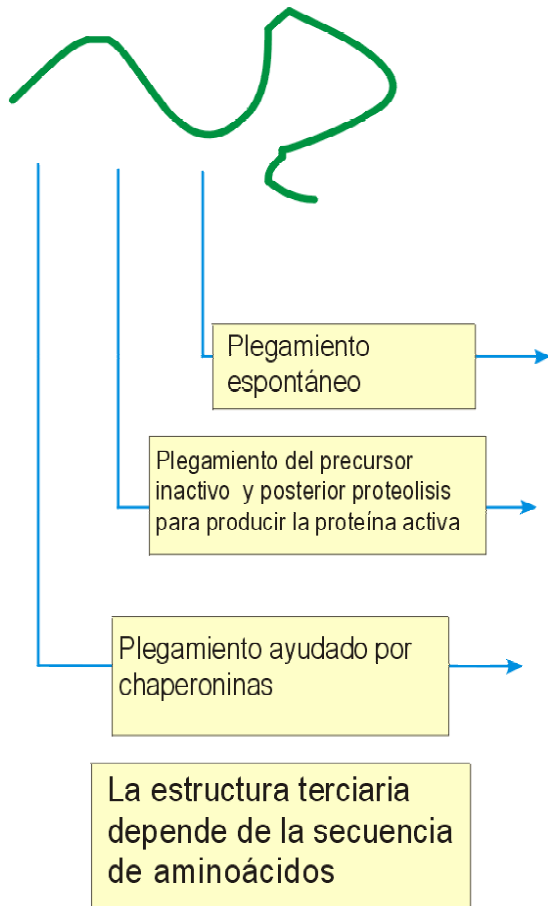
# Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's Disease Are Late-Onset Neurodegenerative Disorders Caused by the Accumulation of Protein Deposits



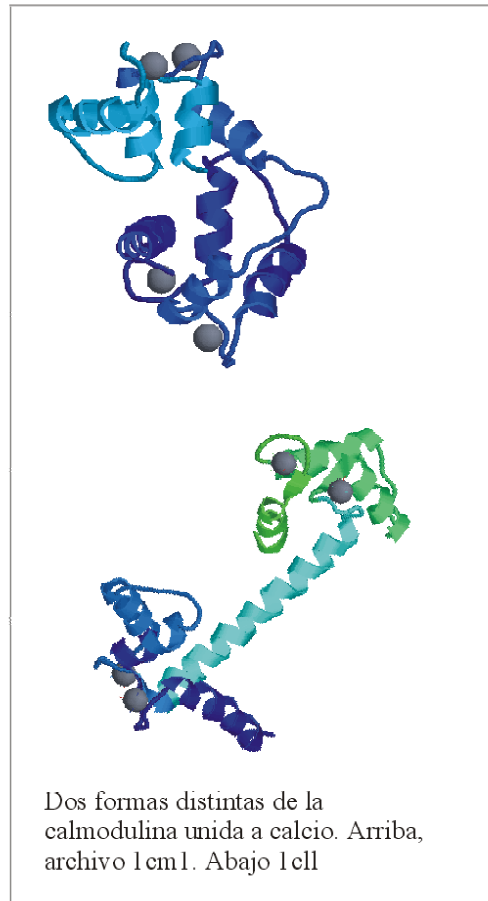
(B) mecanismo infeccioso de la formación de fibras amiloides



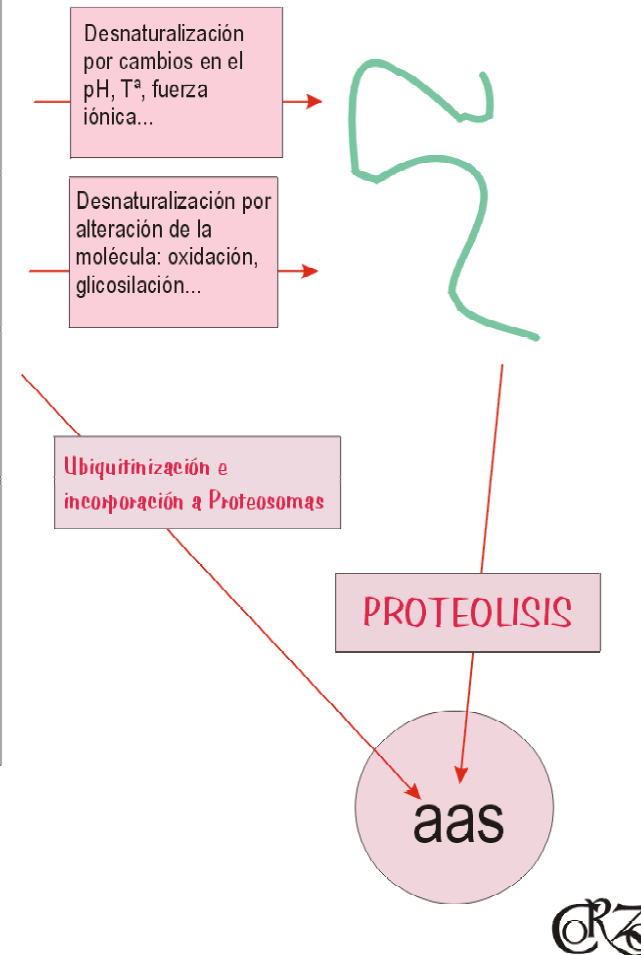
(D)

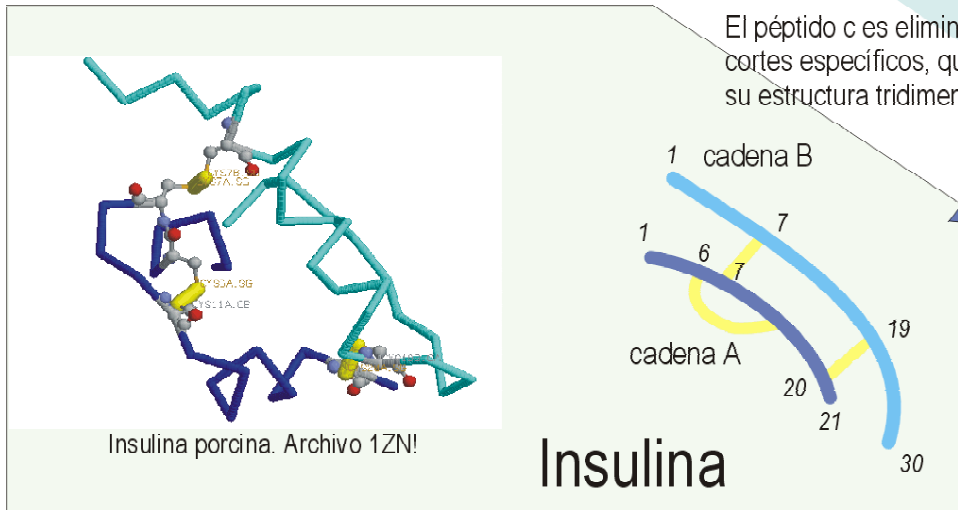
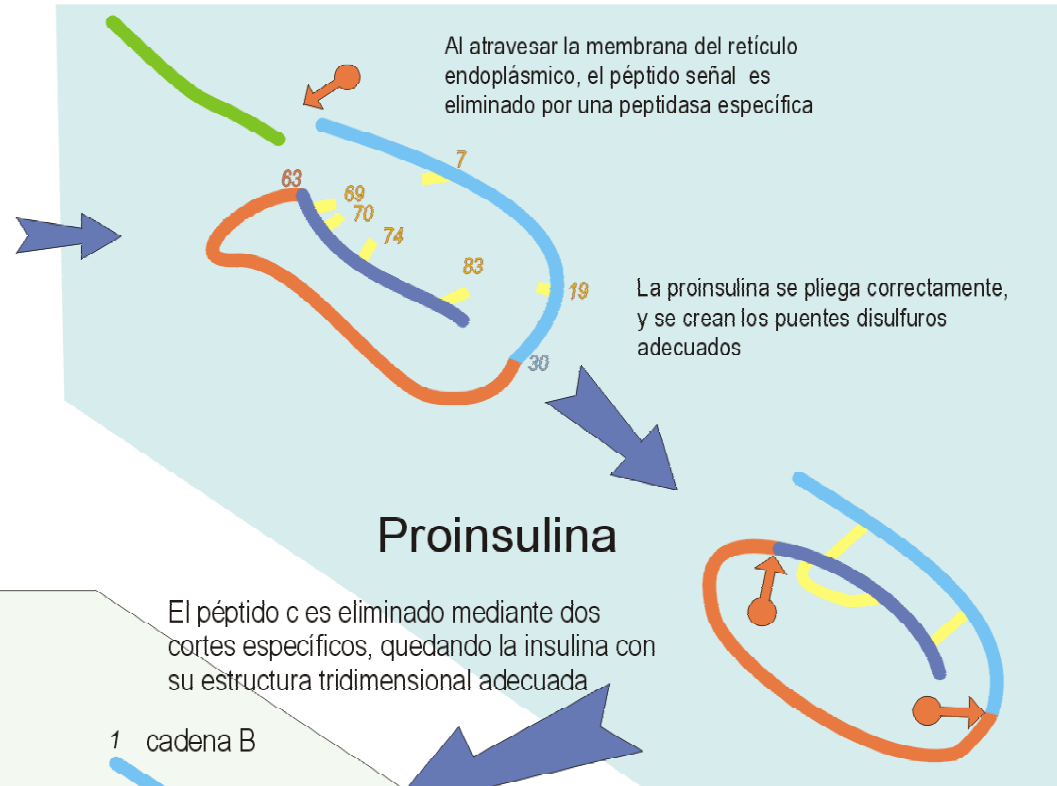
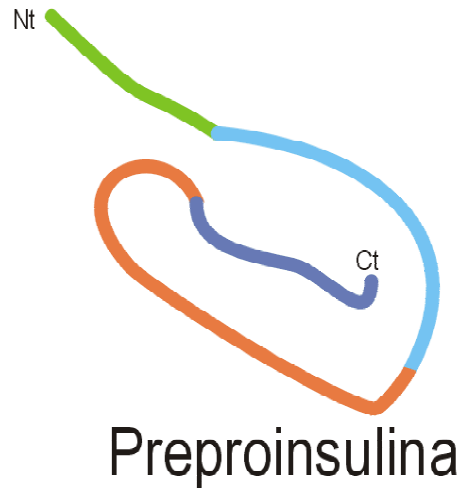


Normalmente, el plegamiento se inicia Antes de haber terminado el proceso biosintético: se pliega la cadena al mismo tiempo que se sintetiza



Las proteínas pueden tener un elevado grado de movilidad en su conformación nativa. NO se deben considerar como estructuras rígidas

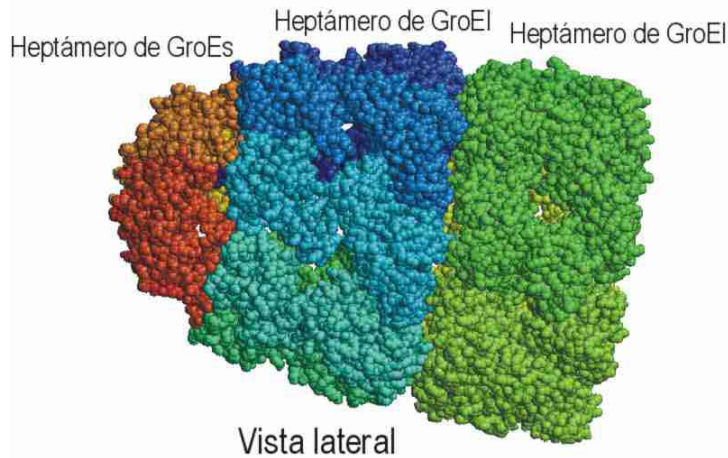




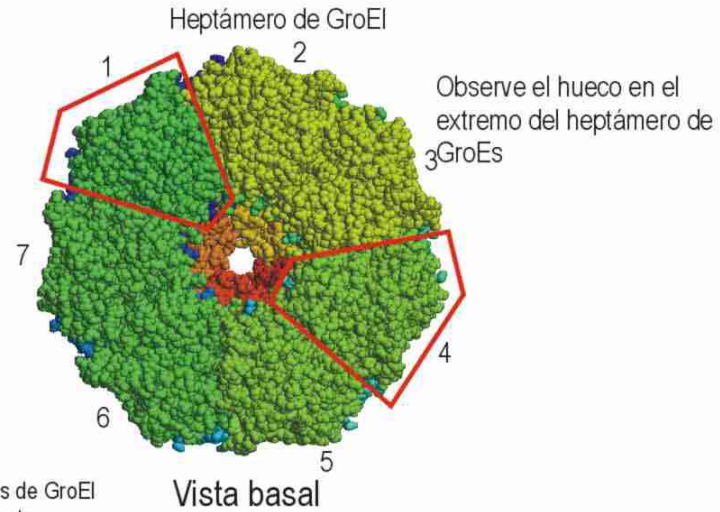
La numeración corresponde a la secuencia de la insulina porcina., al igual que la estructura 1NZ1



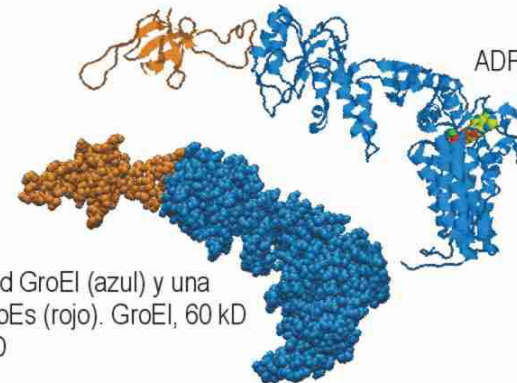
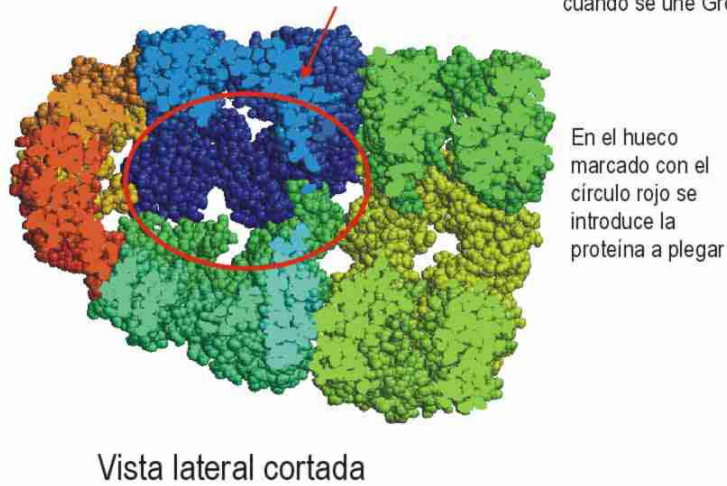
La Chaperonina GroEl y la cochaperonina GroEs de *Escherichia coli* 1AON, z.Xu, A.L.Horwich, P.B.Sigler.



En cada subunidad de este heptámero hay unida una molécula de ADP



Note que los dos heptámeros de GroEl tienen conformaciones diferentes cuando se une GroEs



Una subunidad GroEl (azul) y una subunidad GroEs (rojo). GroEl, 60 kD y GroEs 10 kD

