

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Hibernación molecular

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2021.11.1

Carlos Fernández Tornero
Centro Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid



Biografía

Carlos Fernández Tornero (Jaén, 1974) es licenciado en Bioquímica por la Universidad de Granada (1997, premio nacional) y doctor por la Universidad Autónoma de Madrid (2002, premio Juan Abelló Pascual I). Desarrolló la tesis doctoral en el CIB-CSIC, donde desveló la estructura de un dominio compartido por una familia de factores de virulencia del neumococo (NSMB, 2001). Durante su postdoctorado en el EMBL-Grenoble (2002-2007) y como científico en plantilla en el EMBL-Heidelberg (2007-2009) estudió la estructura de diversos complejos macromoleculares implicados en la expresión génica (Mol. Cell, 2006; Mol. Cell, 2007; EMBO J., 2010). El grupo que dirige desde 2009 en el CIB-CSIC aplica la biología estructural combinada con estudios funcionales para caracterizar la transcripción de los genes de ARN ribosómico (Nature, 2013; eLife, 2017), el bloqueo de la transcripción por las lesiones de ADN (PNAS, 2018) y los mecanismos para la reparación de dichas lesiones (NAR, 2020)

Resumen

La expresión génica depende de dos máquinas celulares fundamentales: las polimerasas de ARN para la transcripción y los ribosomas para la traducción. Ambos complejos macromoleculares se inactivan mediante homodimerización, generalmente en respuesta a cambios ambientales que reducen la expresión génica. Este fenómeno se conoce como hibernación molecular.

Summary

Gene expression depends on two fundamental cellular machines: RNA polymerases for transcription and ribosomes for translation. Both macromolecular complexes are inactivated by homodimerization, generally as a consequence of environmental changes that reduce gene expression. This phenomenon is known as molecular hibernation.

En el laboratorio, las células crecen de manera sostenida si se mantienen las condiciones óptimas de nutrientes, temperatura, oxigenación, etcétera. En la naturaleza, por el contrario, se enfrentan a condiciones que amenazan su crecimiento. Ante determinadas situaciones adversas, las células entran en un estado de latencia, también conocido como estacionario o de quiescencia, en el que ocurren cambios a nivel molecular cuyo objetivo es la supervivencia. En analogía con el mundo animal, podría decirse que hibernan para atravesar de esta forma su particular invierno.

Entre los cambios que experimentan las células en respuesta a las adversidades del entorno, destacan las alteraciones en la expresión del genoma, que queda restringida a la producción de aquellas proteínas que permiten la supervivencia. De este modo, dos de los procesos centrales en la vida de la célula, que además constituyen el eje del dogma central de la biología molecular, ven severamente reducida su actividad: la transcripción y la traducción. ¿Qué ocurre entonces con las máquinas celulares encargadas de realizar estos importantes procesos celulares, es decir, las polimerasas de ARN y los ribosomas? En ambos casos, se trata de grandes complejos macromoleculares que están entre los más abundantes de la célula. Además de ser muy costosa energéticamente, la producción de nuevas polimerasas de ARN y ribosomas requiere disponer de polimerasas de ARN y ribosomas.

Fijémonos, en primer lugar, en las polimerasas de ARN (RNAP, de sus siglas en inglés), enzimas multiproteicas que sintetizan el ARN celular mediante la transcripción del genoma. Mientras que las bacterias emplean una sola RNAP para transcribir todos sus genes, los eucariotas requieren tres RNAP distintas, cada una de las cuales transcribe un grupo específico de genes. Cuando determinamos la estructura cristalográfica de la RNAP I de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, nos sorprendió observar que formaba homodímeros. Aunque más aún nos asombró comprobar que la arquitectura de estos dímeros era incompatible con la actividad transcripcional de la enzima, es decir, que representaban un estado inactivo¹. Más adelante, observamos que la falta de nutrientes y otros tipos de estrés provocan la dimerización de la RNAP I en células vivas². Esto nos condujo a proponer que la dimerización de esta máquina molecular era un modo de hibernación, pues la enzima queda inactivada sin ser degradada, a la vez que se posibilita una rápida reactivación por disociación de los dímeros³.

Recientemente, se ha demostrado que la RNAP I de *Schizosaccharomyces pombe* también forma dímeros inactivos con una configuración similar a la de *S. cerevisiae*⁴. Asimismo, se acaba de publicar la estructura de los homodímeros inactivos de la RNAP II de mamíferos⁵. Y lo que resulta más llamativo, la RNAP bacteriana, que presenta marcadas diferencias con las RNAP eucarióticas,

también puede homodimerizar aunque para ello debe antes unirse a la proteína HeiD, implicada en la adaptación a cambios ambientales⁶. Por lo tanto, es probable que, al igual que en el caso de la RNAP I de *S. cerevisiae*, la dimerización de estas otras RNAP tenga lugar cuando las células están sometidas a una falta de nutrientes u otras condiciones adversas. En cualquier caso, parece obvio que la inactivación de las RNAP por dimerización es un mecanismo extendido en la naturaleza.

En cuanto a los ribosomas, son enormes complejos ribonucleoproteicos que catalizan la formación del enlace peptídico entre aminoácidos transportados por los ARN de transferencia, según el código dictado por los ARN mensajeros. Están constituidos por dos subunidades de distinto tamaño y composición que, al acoplarse entre sí, forman la unidad funcional conocida como 70S en bacterias y 80S en eucariotas. Curiosamente, los ribosomas de ciertas bacterias son capaces de inactivarse por homodimerización aunque, igual que la RNAP bacteriana, necesitan factores adicionales llamados HSF y RFM para conseguirlo^{7,8}. Además, como en el caso de las RNAP, estos factores solo actúan cuando las bacterias son sometidas a condiciones adversas como la falta de nutrientes.

Resulta fascinante que se hayan seleccionado estrategias similares para la hibernación de las máquinas celulares responsables de la transcripción y la traducción, lo que reduce la expresión génica a las proteínas esenciales para la supervivencia. Así se consigue inactivar estas maquinarias de modo que se protegen de la degradación durante situaciones adversas y, al tiempo, pueden movilizarse rápidamente cuando las condiciones vuelven a ser favorables. Esto no solo permite ahorrar energía, sino también reactivar la expresión génica de forma eficaz. Podría decirse que es equivalente a la hibernación animal, pero a nivel molecular. Un ejemplo más de cómo lo macroscópico emula lo microscópico, ¿o era al revés?

Referencias:

1. Fernández-Tornero C, Moreno-Morcillo M, Rashid UJ, Taylor NM, Ruiz FM, Gruene T, Legrand P, Steuerwald U, Müller CW (2013) Crystal structure of the 14-subunit RNA polymerase I. *Nature* 502(7473):644-649
2. Torreira E, Louro JA, Pazos I, González-Polo N, Gil-Carton D, Duran AG, Tosi S, Gallego O, Calvo O, Fernández-Tornero C (2017) The dynamic assembly of distinct RNA polymerase I complexes modulates rDNA transcription. *eLife* 6:e20832
3. Fernández-Tornero C (2018) RNA polymerase I activation and hibernation: unique mechanisms for unique genes. *Transcription* 9:248-254
4. Heiss FB, Daiß JL, Becker P, Engel C (2021) Conserved strategies of RNA polymerase I hibernation and activation. *Nat Commun* 12:758
5. Albara S, Dienemann C, Cramer P (2021) Structure of an inactive RNA polymerase II dimer. *Nucleic Acids Res.* doi: 10.1093/nar/gkab783
6. Pei HH, Hilal T, Chen ZA, Huang YH, Gao Y, Said N, Loll B, Rappaport J, Belogurov GA, Artsimovitch I, Wahl MC (2020) The δ subunit and NTPase HeiD institute a two-pronged mechanism for RNA polymerase recycling. *Nat Commun* 11:6418
7. Khusainov I, Vicens Q, Ayupov R, Usachev K, Myasnikov A, Simonetti A, Validov S, Kieffer B, Yusupova G, Yusupov M, Hashem Y (2017) Structures and dynamics of hibernating ribosomes from *Staphylococcus aureus* mediated by intermolecular interactions of HPF. *EMBO J* 36:2073-2087
8. Beckert B, Turk M, Czech A, Berninghausen O, Beckmann R, Ignatova Z, Plitzko JM, Wilson DN (2018) Structure of a hibernating 100S ribosome reveals an inactive conformation of the ribosomal protein S1. *Nat Microbiol* 3:1115-1121

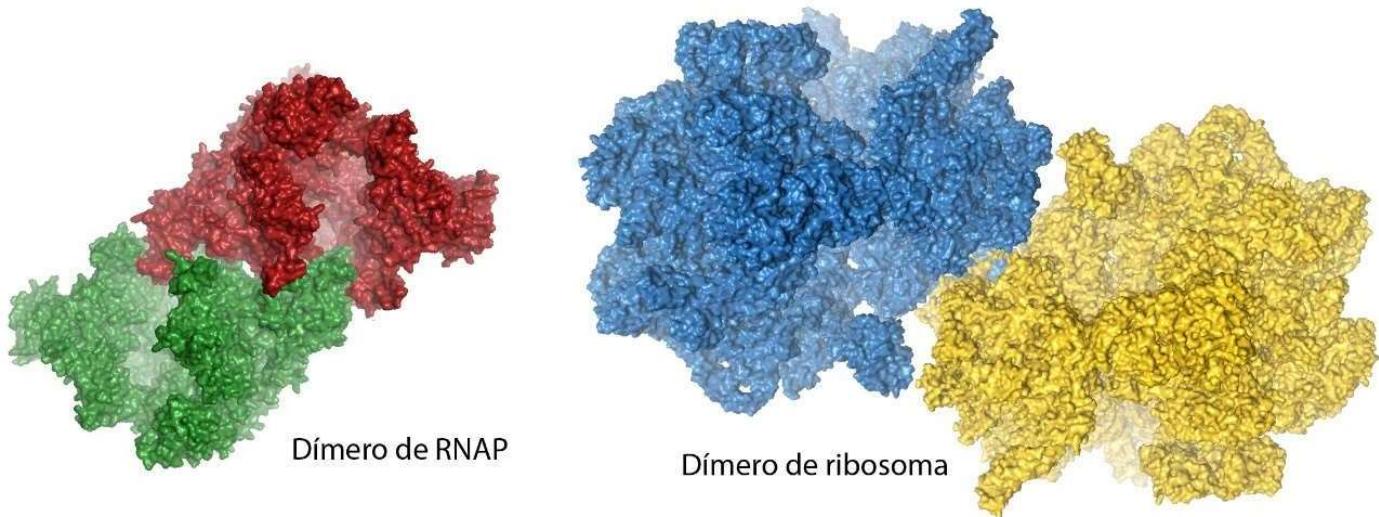


Figura 1. Hibernación de máquinas celulares implicadas en la expresión génica.