



**Título:** LA AGLOMERACIÓN MACROMOLECULAR MODULA LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES Y FUNCIONALES DEL SISTEMA DnaK

**Nombre:** CELAYA GARAVILLA, GARBIÑE

**Universidad:** Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

**Departamento:** Bioquímica y biología molecular

**Fecha de lectura:** 14/03/2014

**Programa de doctorado:** Biología Molecular y Biomedicina

**Dirección:**

> **Director:** ARTURO MUGA VILLATE

**Tribunal:**

> **presidente:** Alicia Alonso Izquierdo

> **secretario:** HELENA OSTOLAZA ETXABE

> **vocal:** GERMAN ALEJANDRO RIVAS CABALLERO

> **vocal:** JOSÉ MARÍA VALPUESTA MORALEJO

> **vocal:** JOSÉ MANUEL SÁNCHEZ RUIZ

**Descriptores:**

> BIOQUIMICA MOLECULAR

> PROTEINAS

**El fichero de tesis** no ha sido incorporado al sistema.

**Resumen:** El sistema de chaperonas DnaK de *E. coli* es una de las armas de defensa más potentes contra la formación de agregados proteicos intracelulares y está constituido por DnaK (Hsp70) y sus cochaperonas DnaJ (Hsp40) y GrpE (NEF). La concentración de macromoléculas del citosol bacteriano donde este sistema lleva a cabo sus funciones se sitúa en torno a 300 - 400 g/l. Los modelos teóricos predicen que la aglomeración macromolecular afectará al plegamiento proteico y a la reactivación de agregados mediados por chaperonas, ya que favorece la asociación entre macromoléculas y la agregación proteica. El objetivo de la presente Tesis Doctoral fue analizar el efecto de la aglomeración macromolecular sobre las propiedades conformacionales y funcionales del sistema DnaK. Se comprobó que en presencia de un agente aglomerante inerte el equilibrio conformacional de DnaK está desplazado hacia una forma más compacta que presenta mayor afinidad por DnaJ. A su vez, la estructura de la cochaperona sufre un reordenamiento dependiente de la temperatura. Sin embargo, la asociación con GrpE se vio ligeramente desfavorecida. Estas variaciones de afinidad tienen consecuencias funcionales, ya que estrechan el rango de concentraciones en las que la reactivación de agregados es óptima. Esto explica el estricto control que la célula ejerce para mantener las concentraciones relativas de los componentes del sistema DnaK. Además, la aglomeración macromolecular permite la competencia de GrpE y ClpB para unirse a DnaK, lo que facilitaría la interacción de DnaK con la desagregasa



en condiciones de estrés, y con GrpE en condiciones fisiológicas.