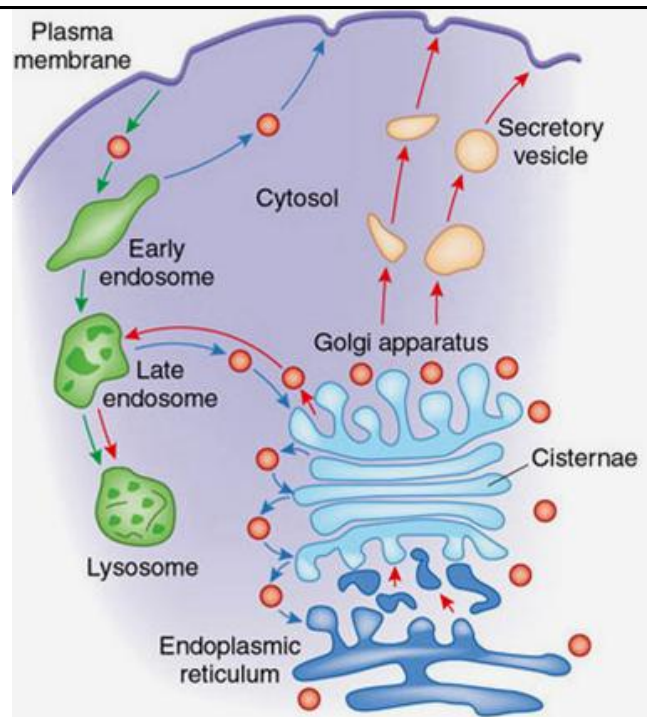


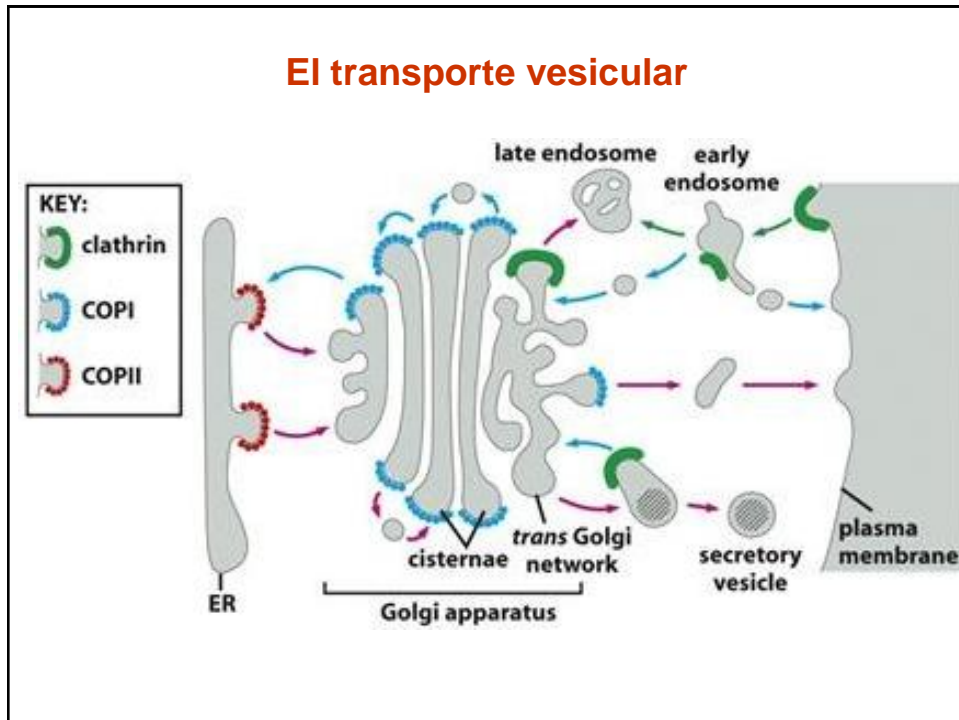
# Desde los precursores a la proteína madura

Dr. Miguel Angel Sosa

*La ruta biosintética-secretoria*



## El transporte vesicular



## TEMARIO

- MODIFICACIONES DE LAS PROTEINAS (CO- Y POST-TRADUCCIONALES)
- CONTROLES DE CALIDAD
- VIDA MEDIA DE LAS PROTEINAS
- PROCESAMIENTO DE PROTEINAS MAL PLEGADAS.
- VIAS DE DEGRADACION DE PROTEINAS
- ENFERMEDADES ASOCIADAS.

## MODIFICACIONES DE LAS PROTEINAS

- FORMACION DE PUENTES DISULFURO
- PLEGAMIENTO
- GLICOSILACIÓN
- FORMACIÓN DE MULTÍMEROS
- ESCISIÓN PROTEOLÍTICA
- FOSFORILACIÓN
- ACETILACIÓN
- HIDROXILACIÓN
- ISOPRENILACIÓN
- ADICIÓN DE GRUPOS PROSTÉTICOS

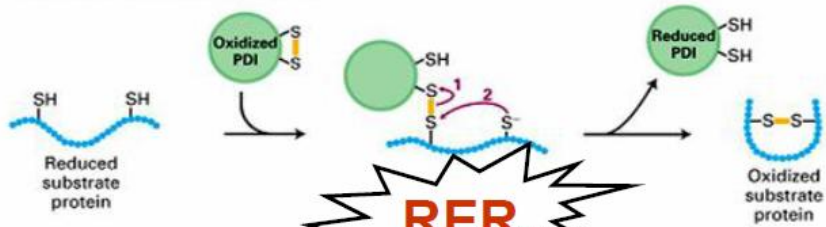
Modificación PS	Función
Fosforilación	Señalización, activación
Acetilación	Estabilidad, interacción DNA-Prot
Metilación	Regulación génica
Acilación, modif. lipídicas	Localización y señalización celular
Glicosilación	Estabilidad, reconocimiento y señalización
Anclas GPI	Fijación de enzimas receptores a membranas
Puentes S-S	Estabilidad de proteínas
Ubiquitinación	Señal de destrucción
Sulfatación	Modulador de interacciones

## Modificaciones post-traduccionales de las proteínas

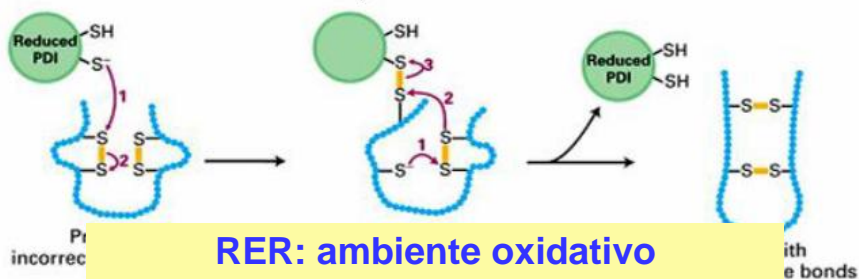
- FORMACIÓN DE PUENTES DISULFURO
- PLEGAMIENTO
- GLICOSILACIÓN
- FORMACIÓN DE MULTÍMEROS
- ADICIÓN DE GRUPOS PROSTÉTICOS
- ESCISIÓN PROTEOLÍTICA
- FOSFORILACIÓN
- ACETILACIÓN
- HIDROXILACIÓN
- ISOPRENILACIÓN
- etc....

### Formación de puentes S-S por la Protein Disulfuro Isomerasa

(a) Formation of a disulfide bond



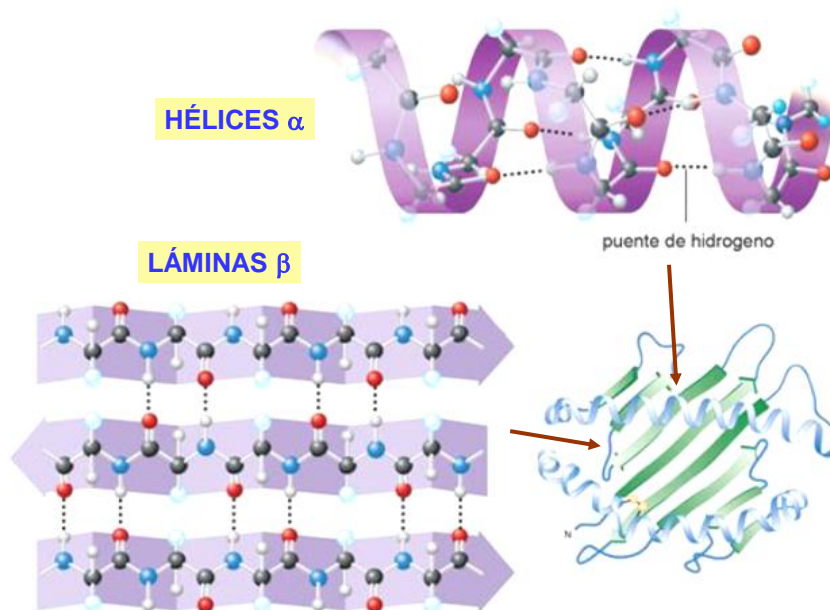
(b) Rearrangement of disulfide bonds



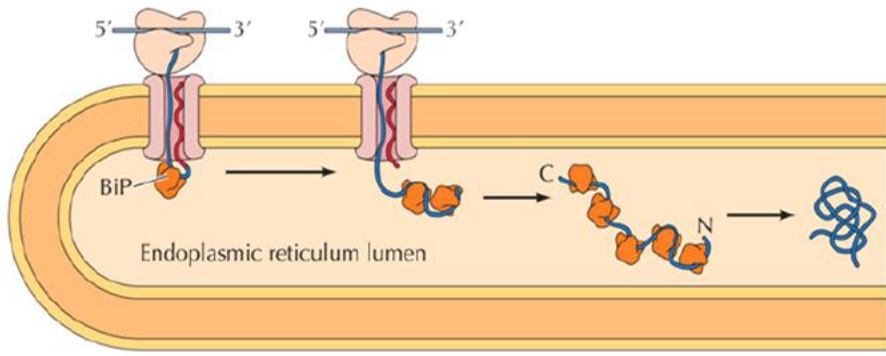
## Modificaciones post-traduccionales de las proteínas

- FORMACIÓN DE PUENTES DISULFURO
- PLEGAMIENTO
- GLICOSILACIÓN
- FORMACIÓN DE MULTÍMEROS
- ADICIÓN DE GRUPOS PROSTÉTICOS
- ESCISIÓN PROTEOLÍTICA
- FOSFORILACIÓN
- ACETILACIÓN
- HIDROXILACIÓN
- ISOPRENILACIÓN
- otras....

## Plegamiento de proteínas



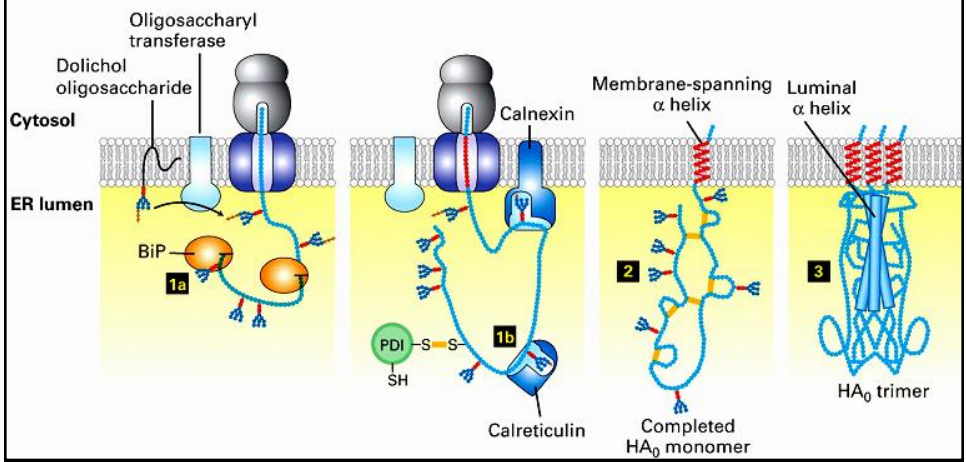
# Plegamiento de proteínas

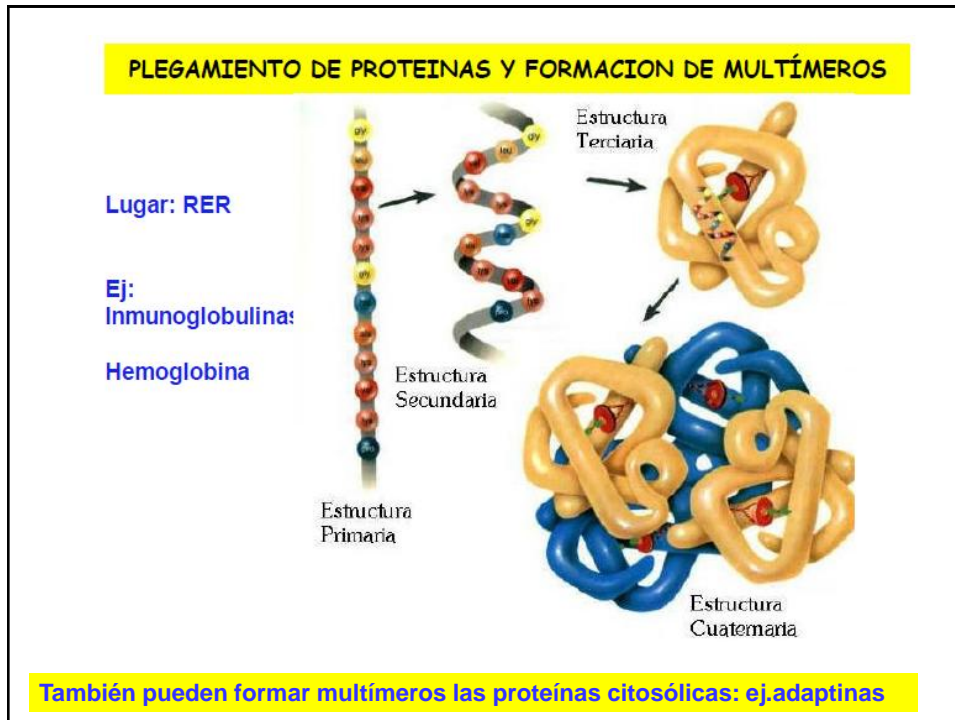


Participación de CHAPERONAS!!!

# CHAPERONAS DEL RER

Plegamiento y ensamblado de proteínas con varias subunidades: ej., la proteína trimérica HA<sub>0</sub>

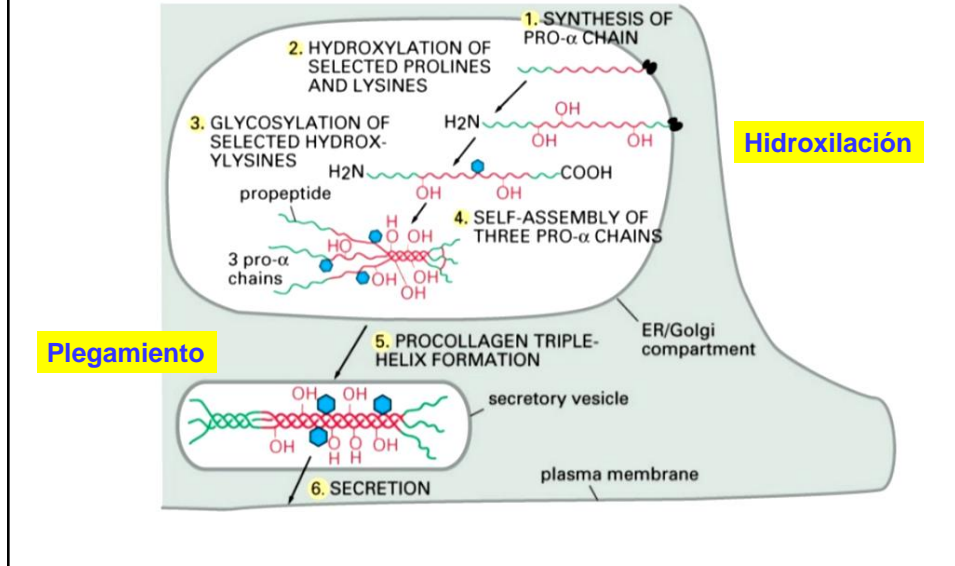




## Modificaciones post-traduccionales de las proteínas

- FORMACIÓN DE PUENTES DISULFURO
- PLEGAMIENTO
- GLICOSILACIÓN
- FORMACIÓN DE MULTÍMEROS
- ADICIÓN DE GRUPOS PROSTÉTICOS
- ESCISIÓN PROTEOLÍTICA
- FOSFORILACIÓN
- ACETILACIÓN
- HIDROXILACIÓN
- ISOPRENILACIÓN
- etc....

## Biosíntesis y Transformación Postraduccional del Colágeno



## Biosíntesis y Transformación Postraduccional del Colágeno (Escisión proteolítica)

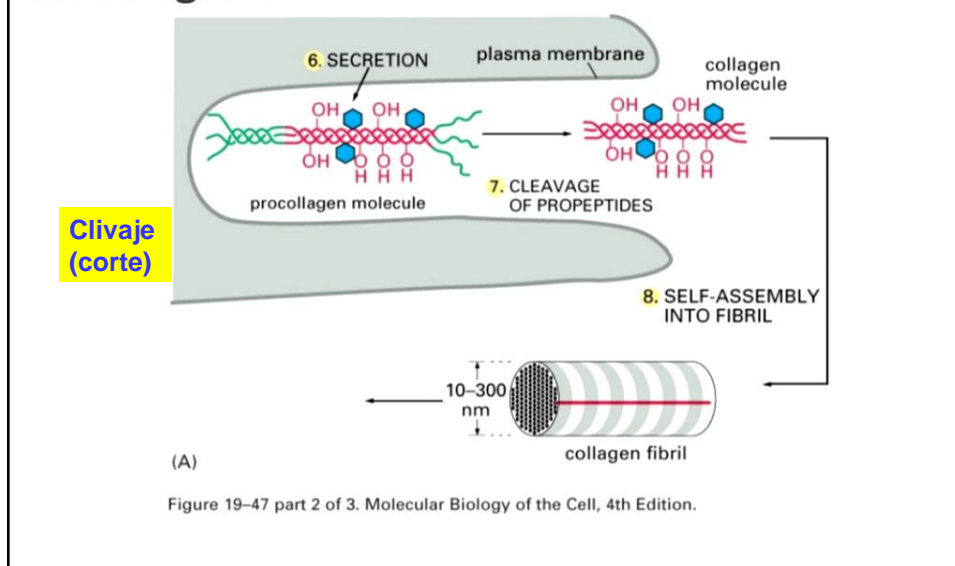


Figure 19-47 part 2 of 3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

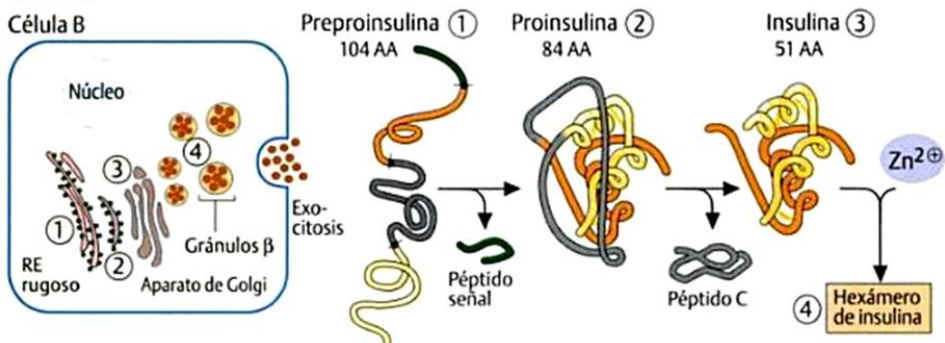


## Modificaciones post-traduccionales de las proteínas

- FORMACIÓN DE PUENTES DISULFURO
- PLEGAMIENTO
- GLICOSILACIÓN
- FORMACIÓN DE MULTÍMEROS
- ADICIÓN DE GRUPOS PROSTÉTICOS
- ESCISIÓN PROTEOLÍTICA
- FOSFORILACIÓN
- ACETILACIÓN
- HIDROXILACIÓN
- ISOPRENILACIÓN
- etc....

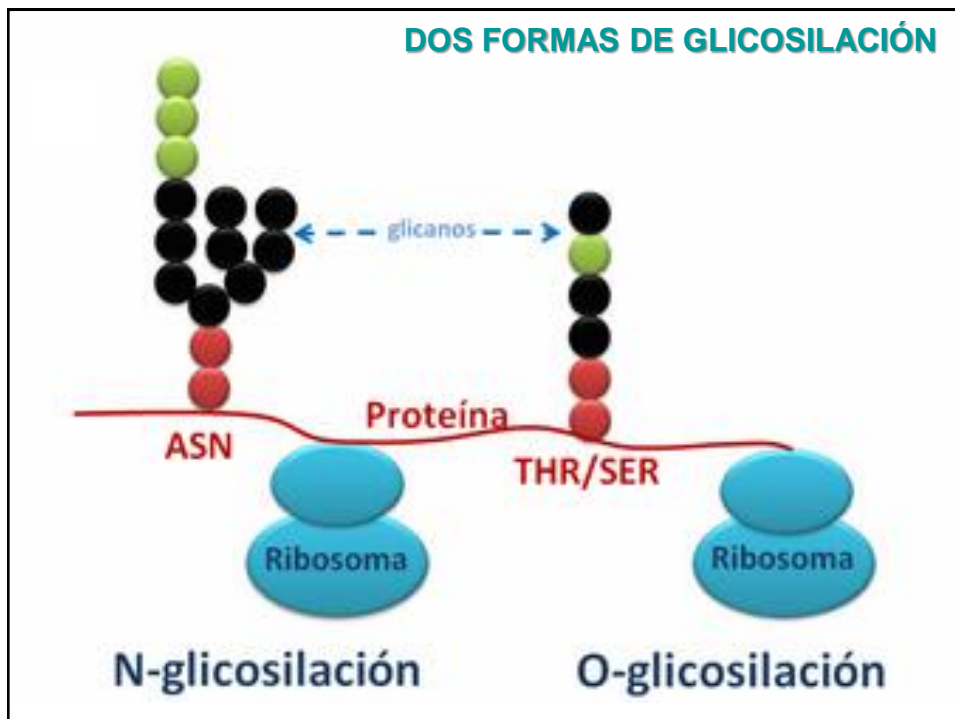
### Escisión proteolítica – INSULINA

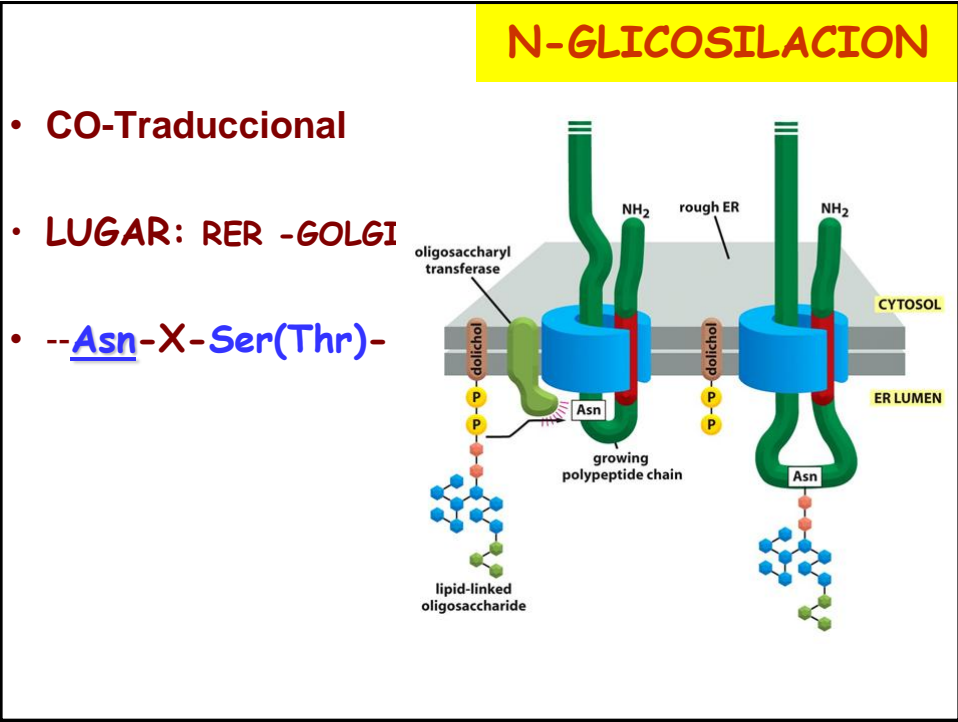
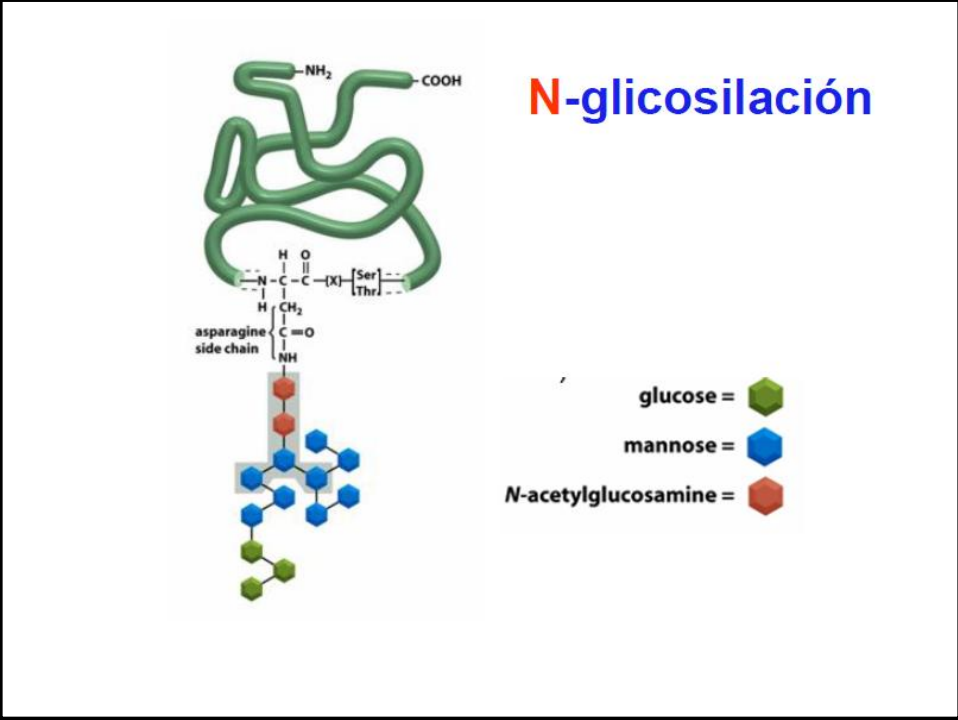
#### A. Biosíntesis de la insulina

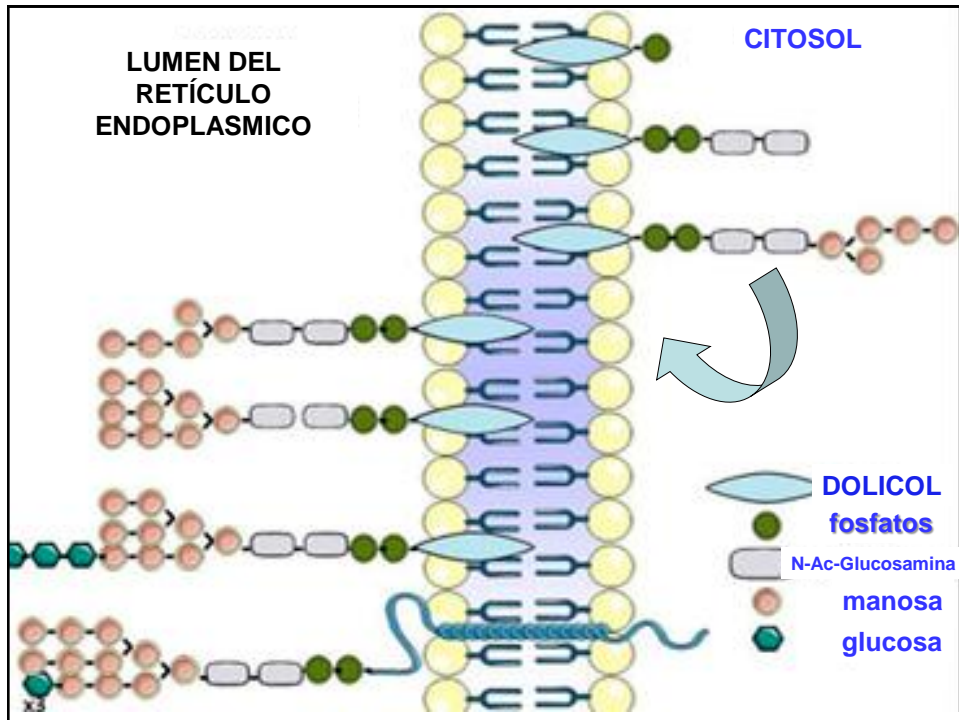


## IMPORTANCIA DE LA GLICOSILACION DE PROTEINAS

- CONTROLA EL PLEGAMIENTO
- OTORGA ESTABILIDAD
- AYUDA A LA MULTIMERIZACION
- PARTICIPA EN EL RECONOCIMIENTO DE MOLECULAS (e.g. RECEPTORES)
- ESTRUCTURAL (MATRIZ EXTRACELULAR)







tunicamicina

LUMEN DEL RETÍCULO ENDOPLASMICO

CITOSOL

DOLICOL

fosfor

N acetilglucosamina

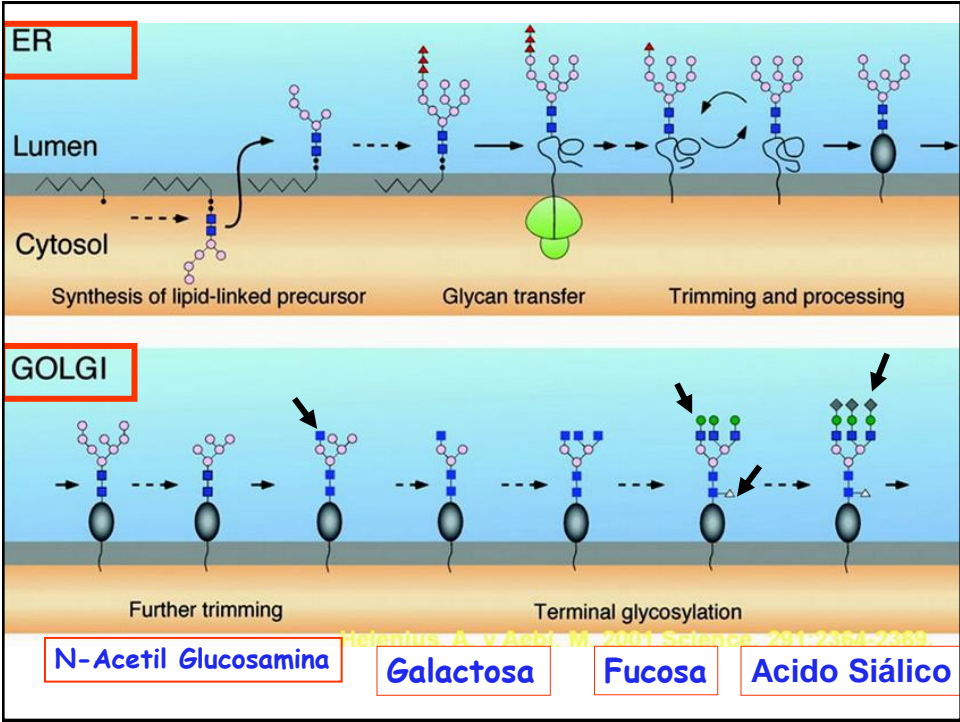
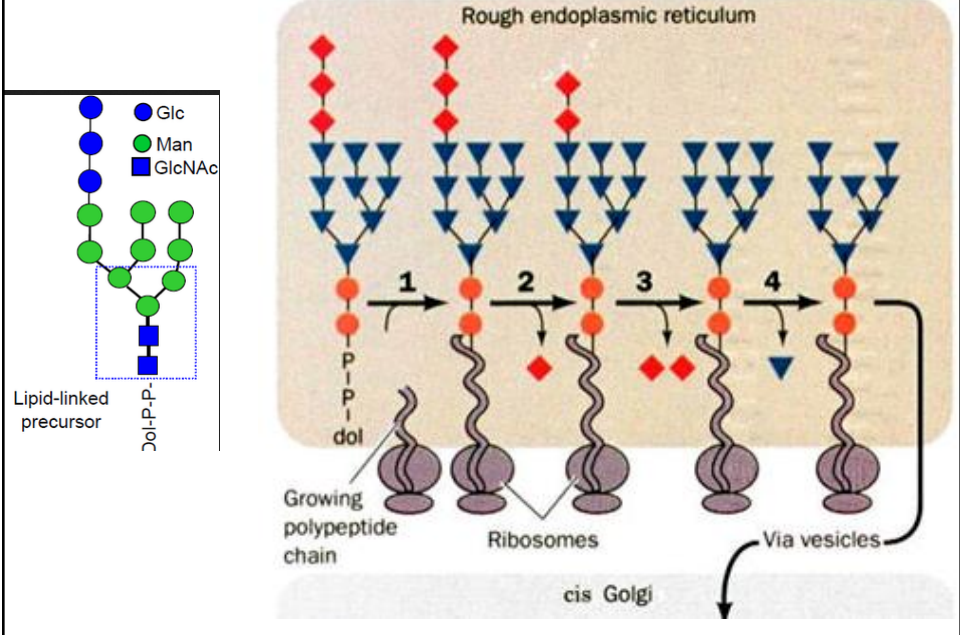
manosa

glucosa

- El **dolicol** es un “**cebador**” para la síntesis del oligosacárido

$$\text{HO-CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{---}\left[\text{CH}_2\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{CH}_2\right]_{17-21}\text{---CH}_2\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{CH}_3$$

# LA N-GLICOSILACIÓN EN EL RER



### Tres formas finales de oligosacaridos (post-Golgi)

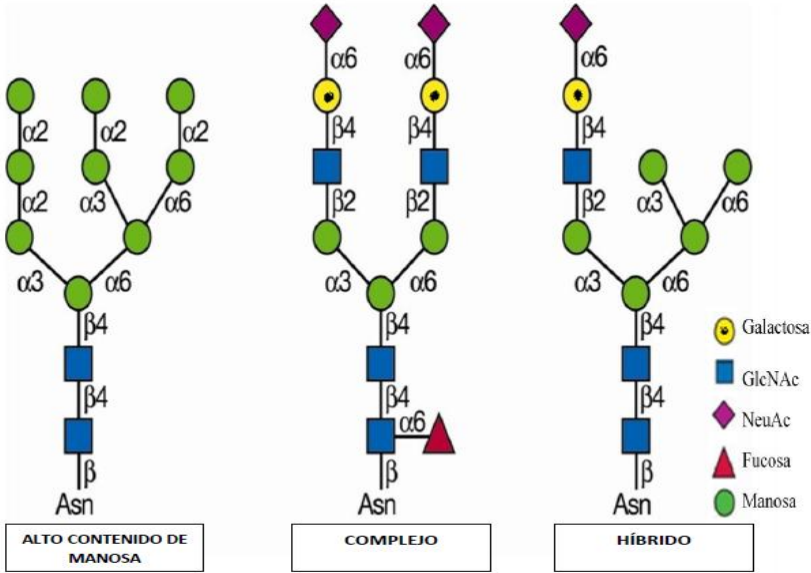
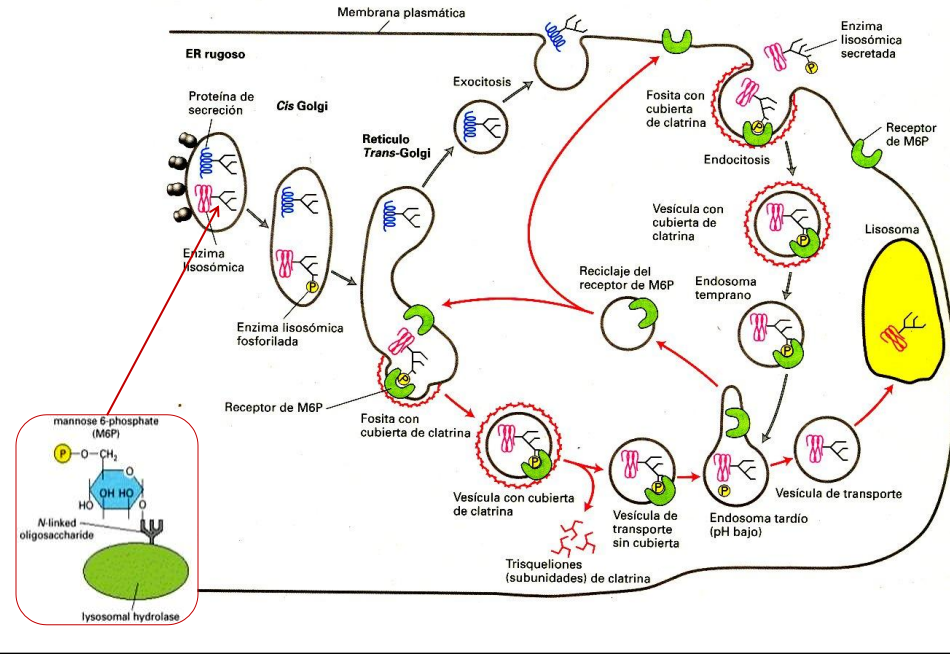


Figura 4. Estructuras de los tres tipos de N- glicanos.

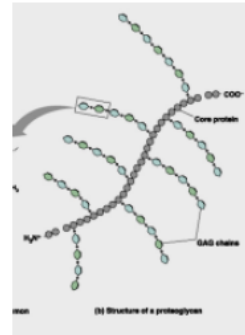
### Glicosilación de enzimas lisosomales

### (Manosa-6- fosfato)



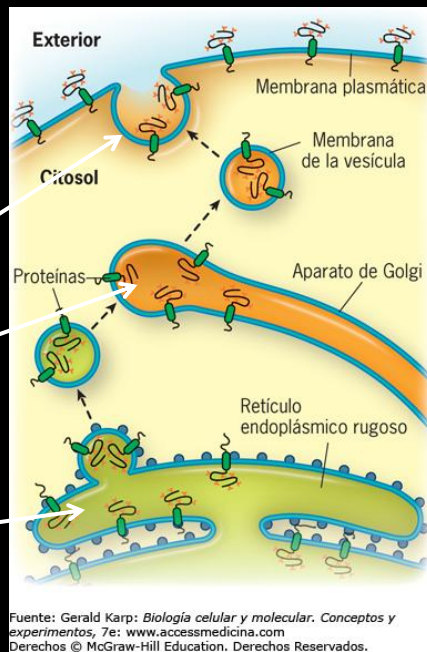
## O - GLICOSILACION

- RESIDUOS SERINA O TREONINA
- MONOSACARIDOS INDIVIDUALES (no EN TANDEM)
- EXCLUSIVO DEL GOLGI
- PROTEINAS DE SECRECION (PROTEOGLICANOS Y MUCOPOLISACARIDOS)



*CONTROLES DE CALIDAD*

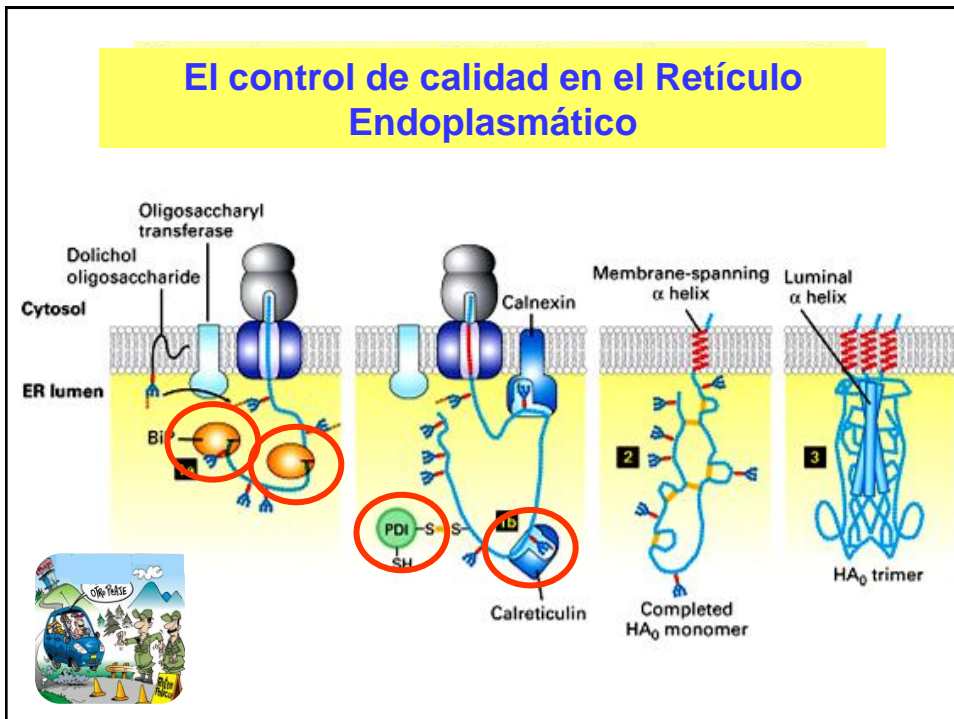
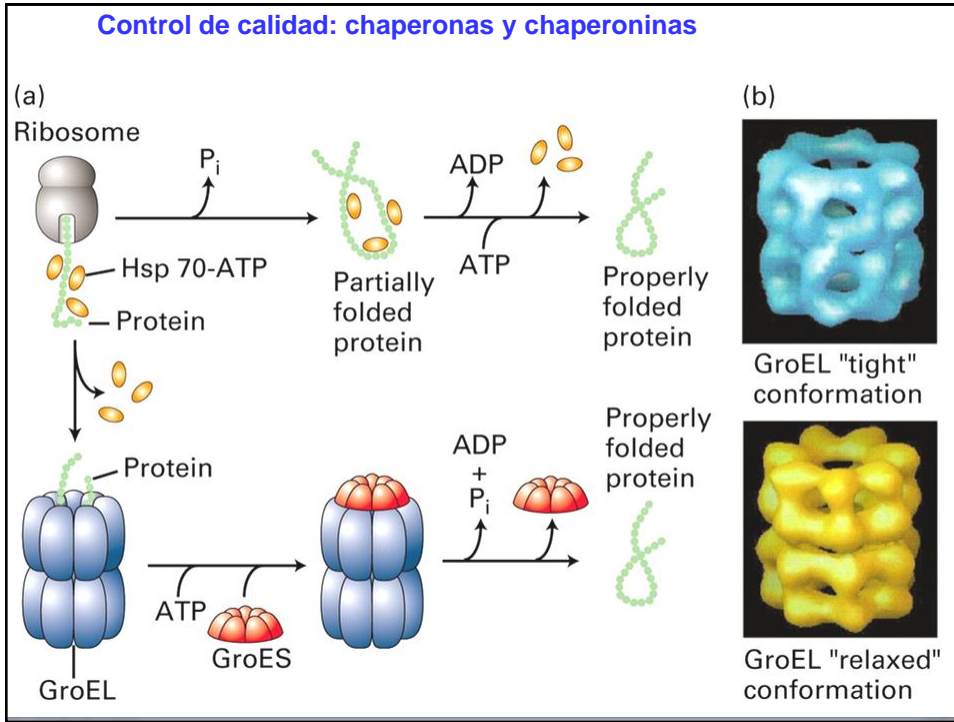
## La ruta **Biosintética Secretoria** y el control de calidad de las proteínas



### Control de calidad de las proteínas en el REF

- 1) Roturas proteolíticas específicas
- 2) Adición y procesamiento de oligosacáridos.
- 3) Correcto plegamiento ("folding").
- 4) Formación de puentes disulfuro (S-S).
- 5) Ensamblado de proteínas multiméricas





## Algunos chaperones moleculares

### Chaperonas y Chaperoninas:

FAMILIA	Chaperonas y Chaperoninas:	
	Procariotas	Eucariotas
Hsp70	DnaK	Hsc73 (citosol) BiP (RE) mHsp70 (mitocondria) ctHsp70 (cloroplasto)
Hsp90	HtpG	Hsp90 (citosol) Grp94 (RE)
Hsp40		Sec63 (RE)
Hsp60 (chaperoninas)	GroEL	Hsp60 (mitocondria) Cpn60 (cloroplasto)
TRiC	TF55	TRiC (citosol)
Lectinas	?	Calnexina (RE)

### Como incide la N-glicosilación en el control de calidad de proteínas

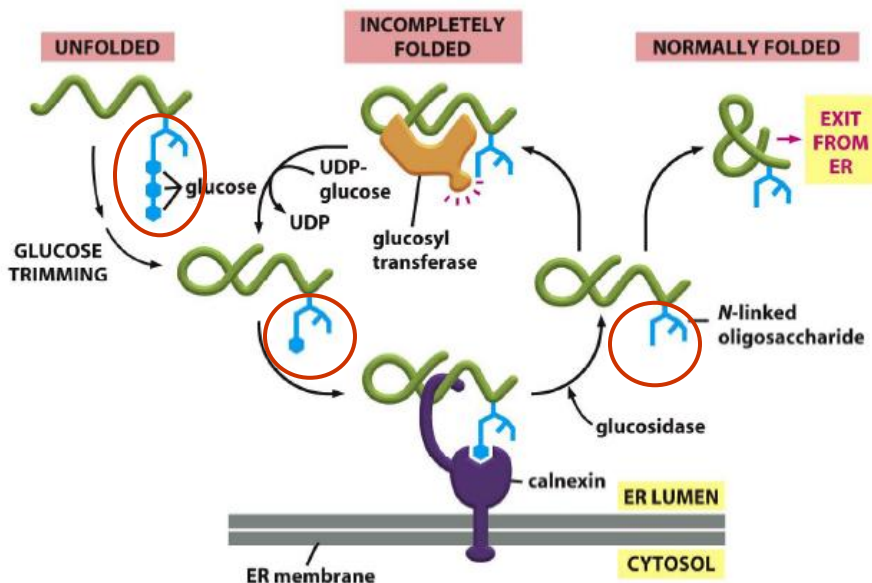
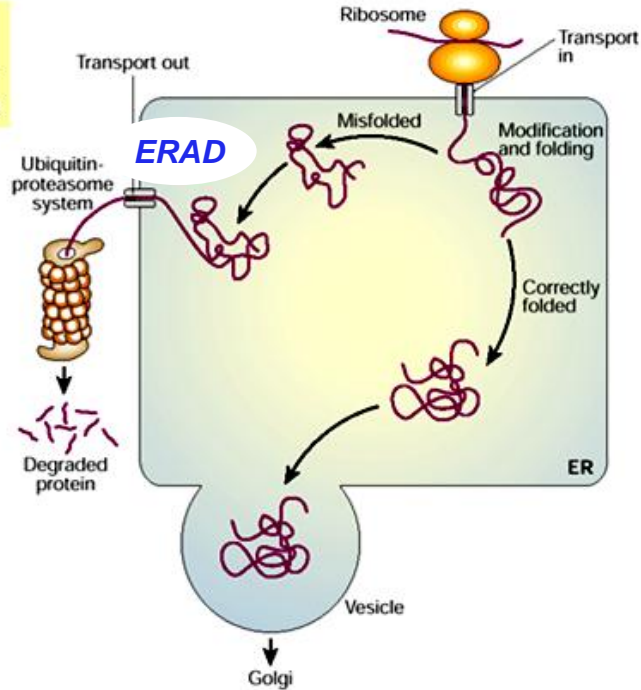


Figure 12-53 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Dos posibles vías de salida del RER para una proteína



**ERAD** (*endoplasmic reticulum associated degradation*):  
 Sec61, calnexinas,  
 BiP etc..

## LA DEGRADACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

**UNA PROTEINA PUEDE SER  
DEGRADADA PORQUE.....**

**CUMPLIO SU CICLO DE VIDA**

**ESTA MAL PLEGADA**

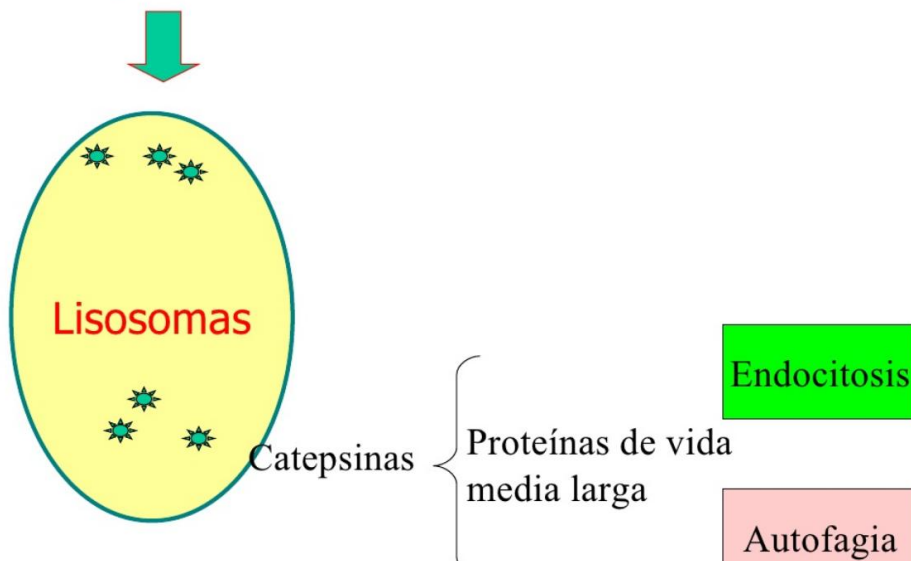
**¿COMO SE RECONOCEN LAS PROTEINAS  
QUE VAN A SER DEGRADADAS?**

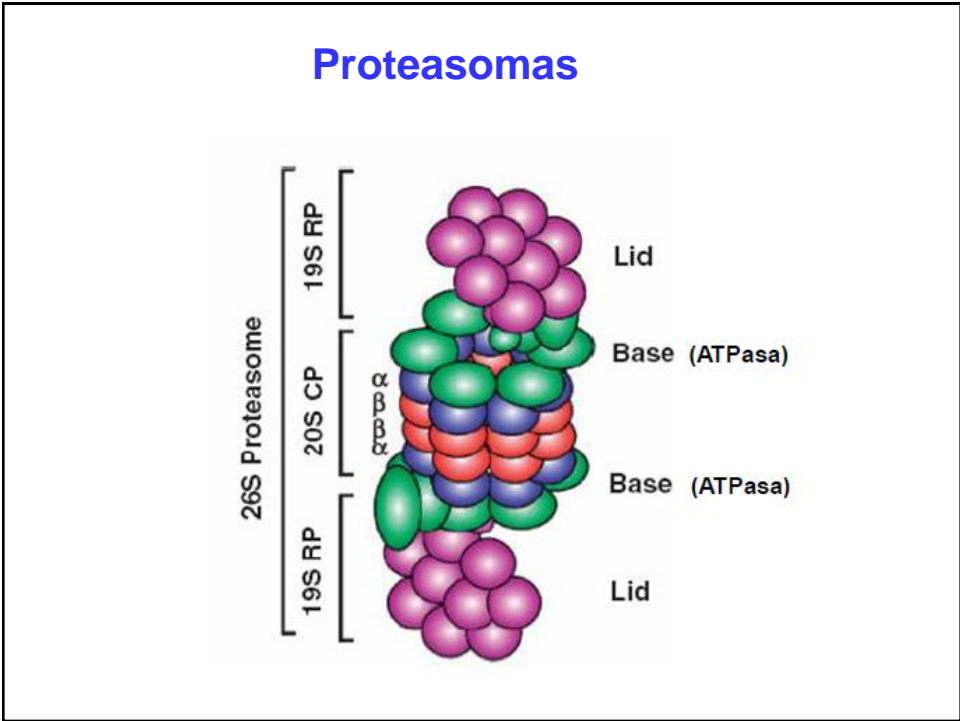
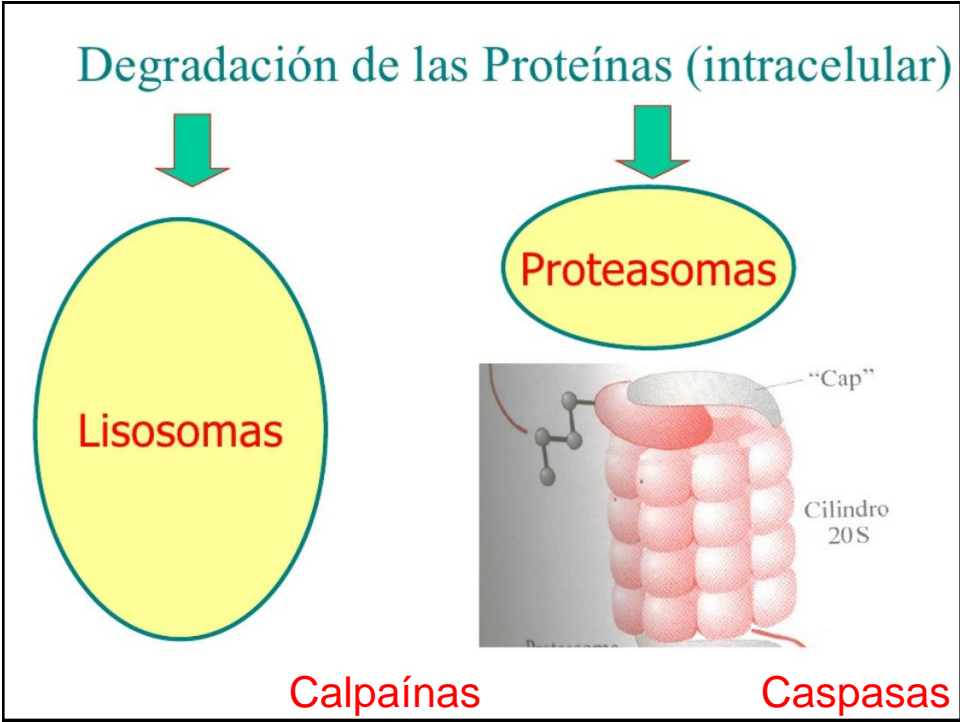
- **POR OXIDACION DE ALGUNOS Aac**
- **POR EL MAL PLEGAMIENTO**
- **Aac EN EL EXTREMO AMINO TERMINAL**
- **METILACIONES**
- **ETC..**

**LOS AMINOACIDOS N-TERMINALES INFLUYEN SOBRE LA VIDA MEDIA DE PROTEINAS** (reconocidas en mayor o menor medida por E3)

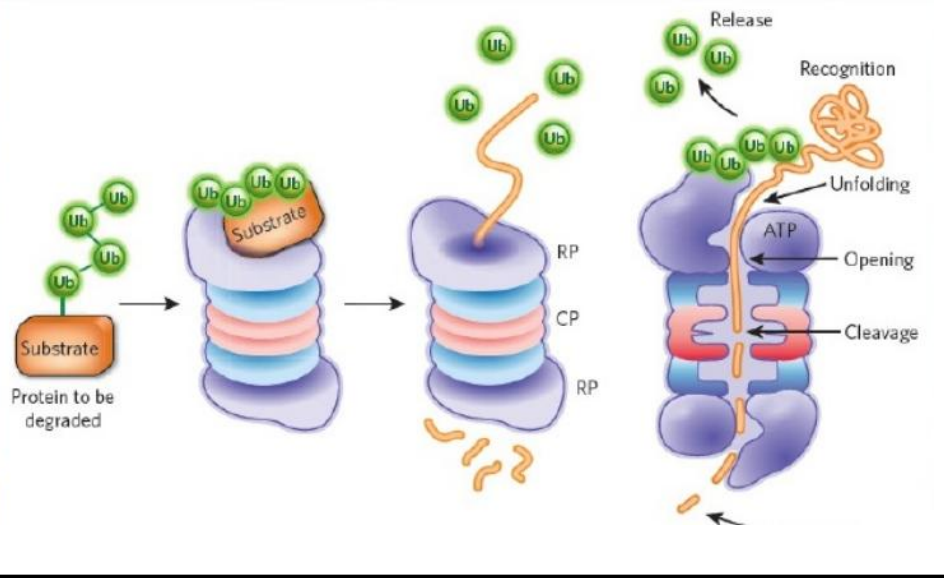
<i>Aminoácidos N-terminales</i>	<i>Vida media</i>	
Met, Ser, Ala, Thr, Val, Gly, Cis	> 20 hs	<u>ESTABILIZADORES</u> (Algunas enzimas)
Ile, Glu, Tyr, Gln	~ 20 min	<u>DESESTABILIZADORES</u>
Phe, Leu, Asp, Lys, Arg	~ 2 min	<u>ALTAMENTE DESESTABILIZADORES</u> (CICLINAS)

**Degradación de las Proteínas (intracelular)**

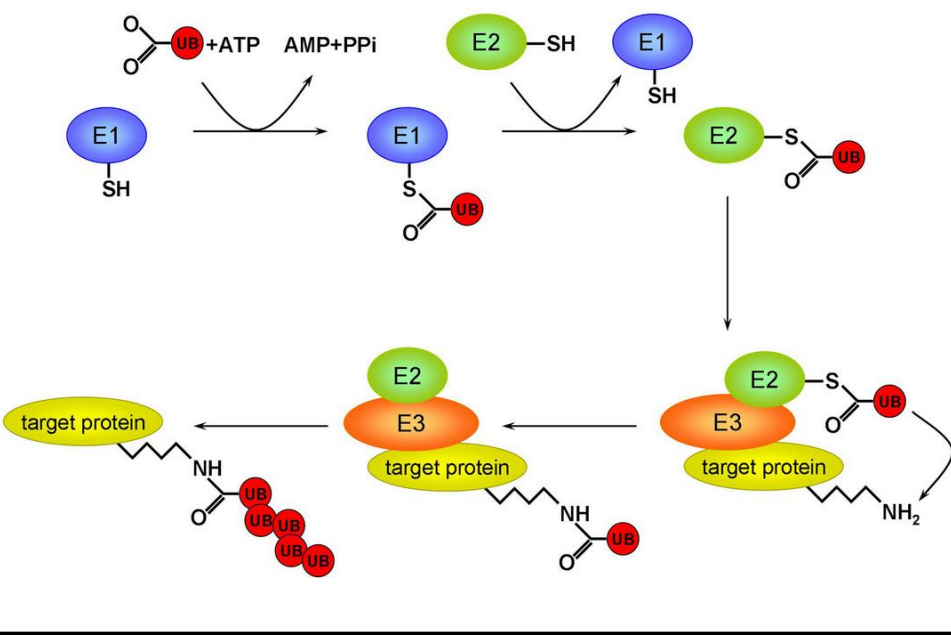




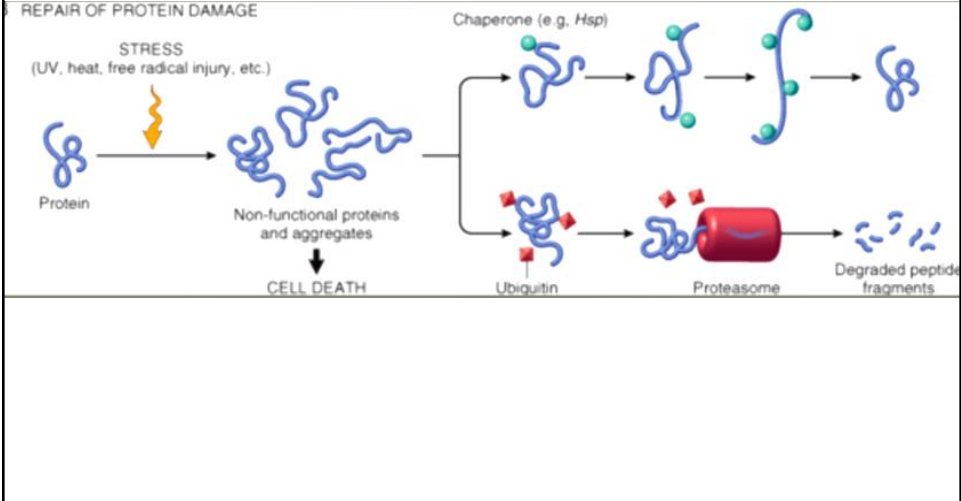
# Como actúan los proteosomas



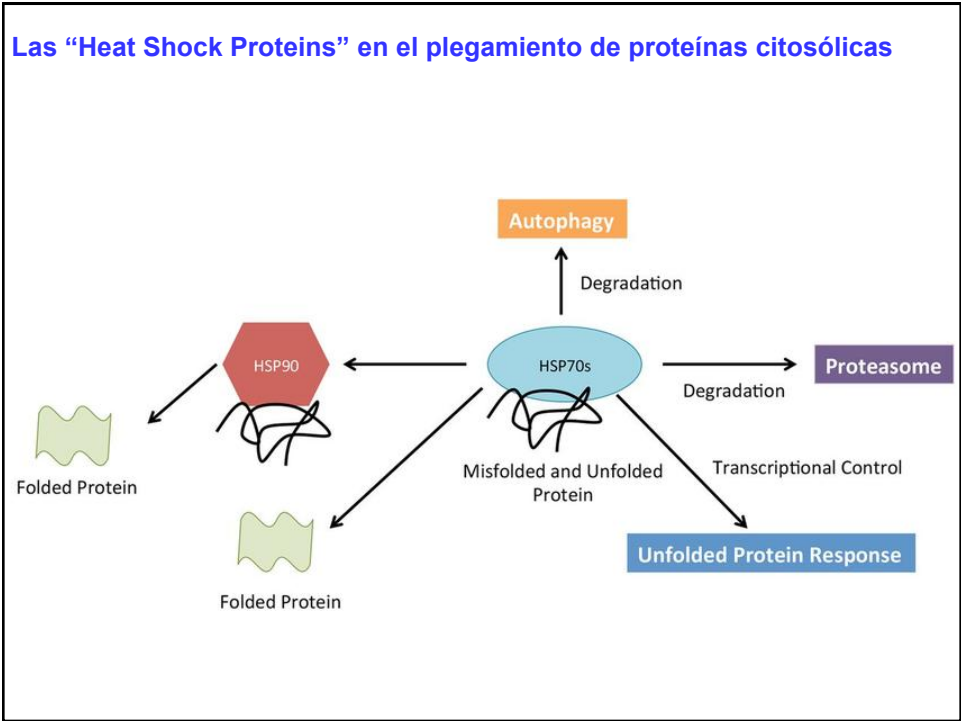
## Ubiquitinación de proteínas



# Proteínas citosólicas

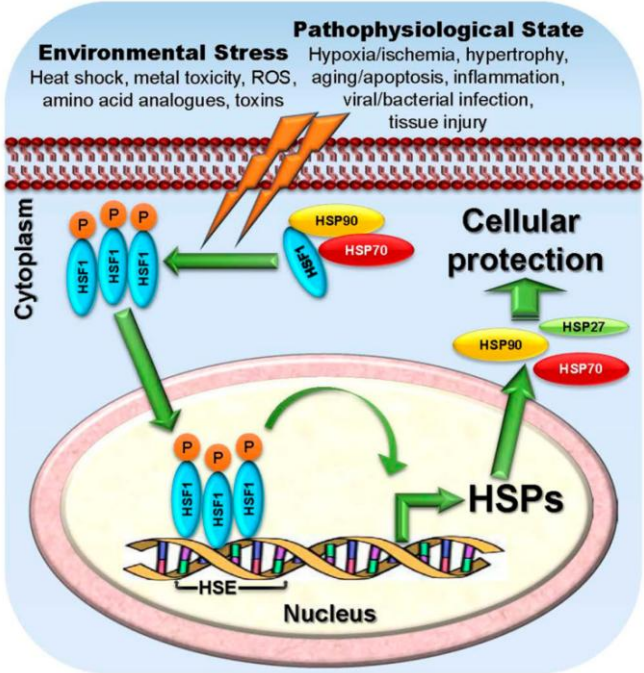


## Las "Heat Shock Proteins" en el plegamiento de proteínas citosólicas

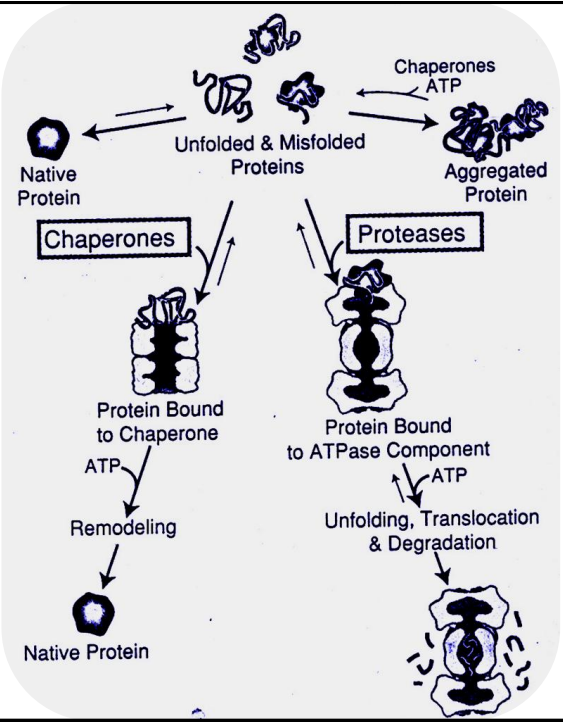




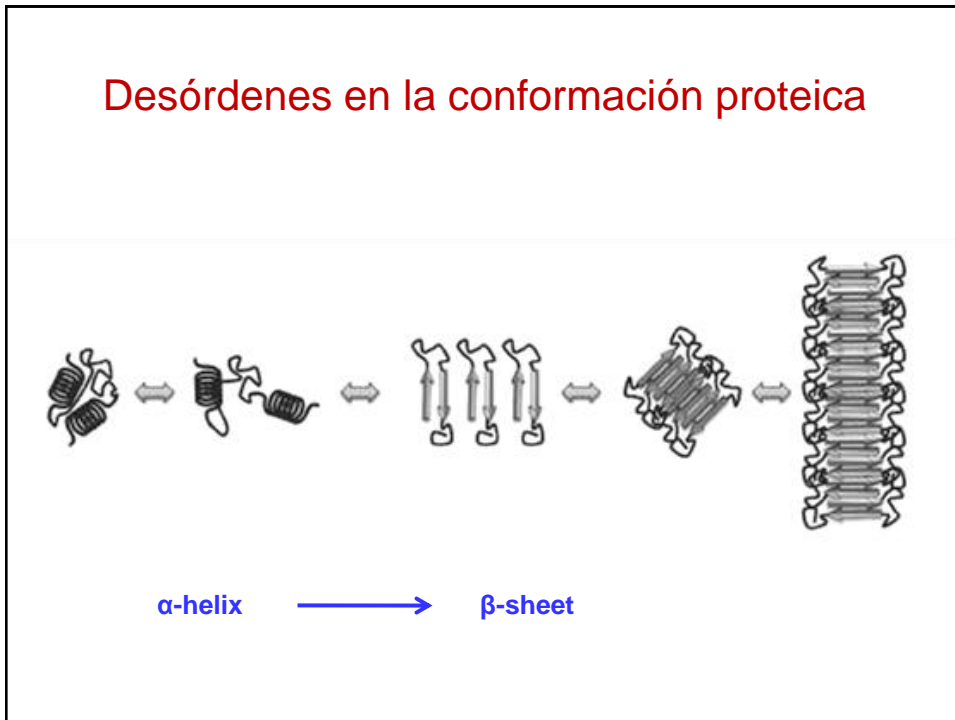
Las HSP;  
protectores  
celulares



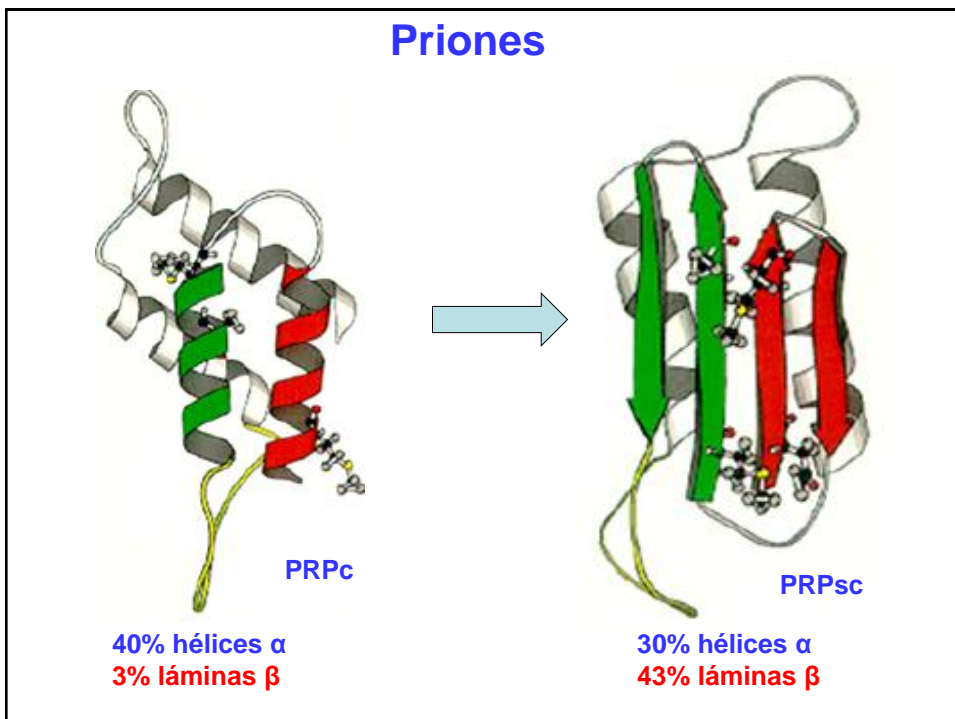
• CUANDO EL  
SISTEMA  
FALLA



## Desórdenes en la conformación proteica



## Priones



## Enfermedades por priones

- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- Encefalopatía espongiforme bovina ("Mal de la Vaca Loca")
- Scaprie (o *Tembleque*)
- Insomnio familiar fatal
- Kuru