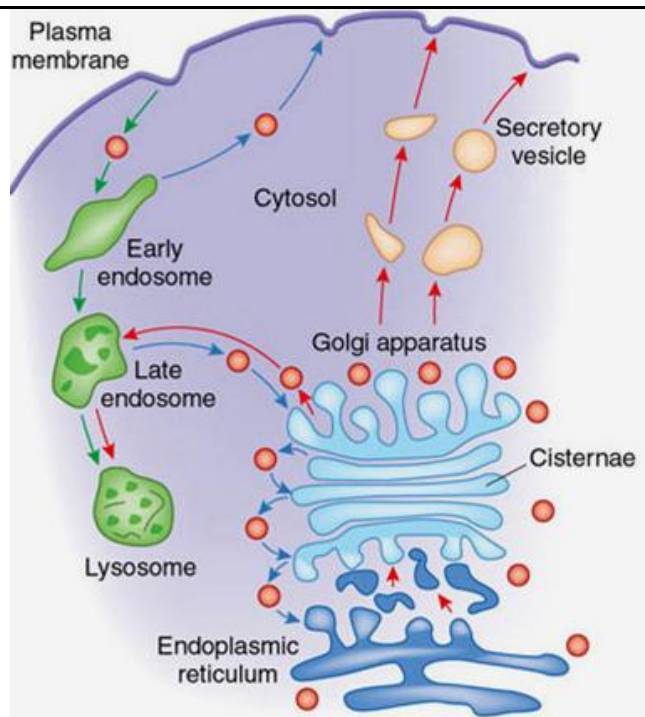


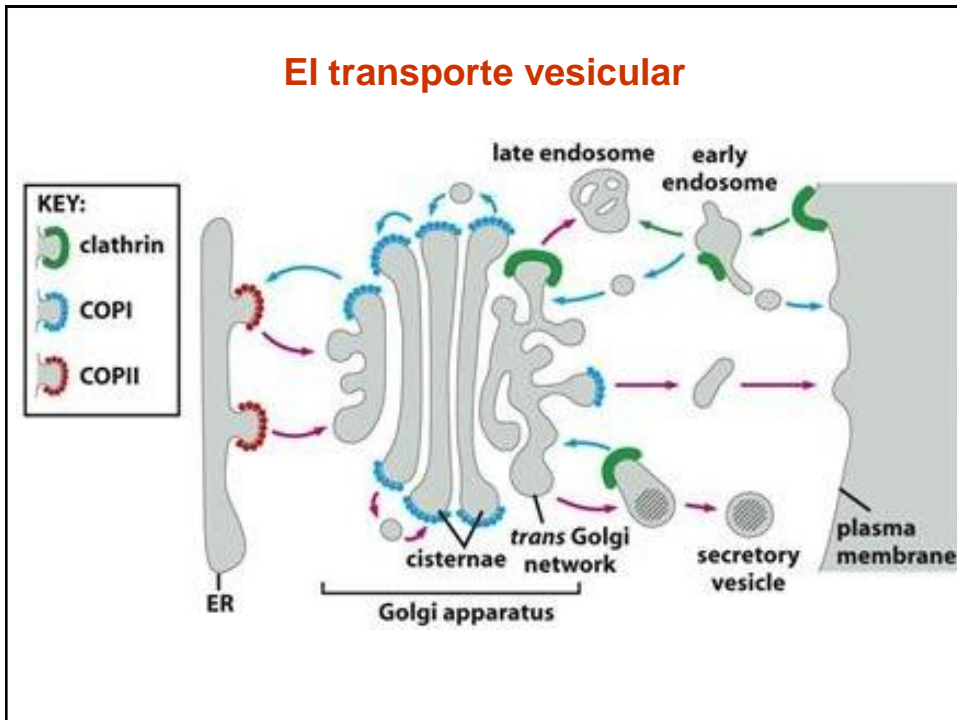
Desde los precursores a la proteína madura

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

Formación de puentes S-S por la Protein Disulfuro Isomerasa

(a) Formation of a disulfide bond

Reduced substrate protein

Oxidized PDI

Reduced PDI

Oxidized substrate protein

RER

(b) Rearrangement of disulfide bonds

Reduced PDI

Reduced PDI

Pr incorrec

ith e bonds

RER: ambiente oxidativo
Citosol: ambiente reductor

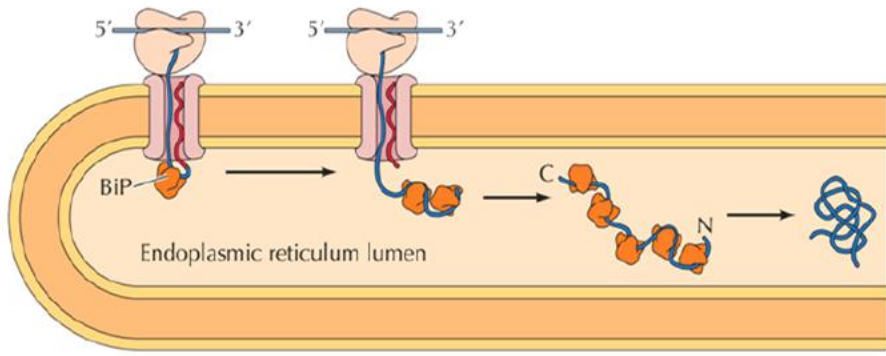
Plegamiento de proteínas

HÉLICES α

LÁMINAS β

puente de hidrogeno

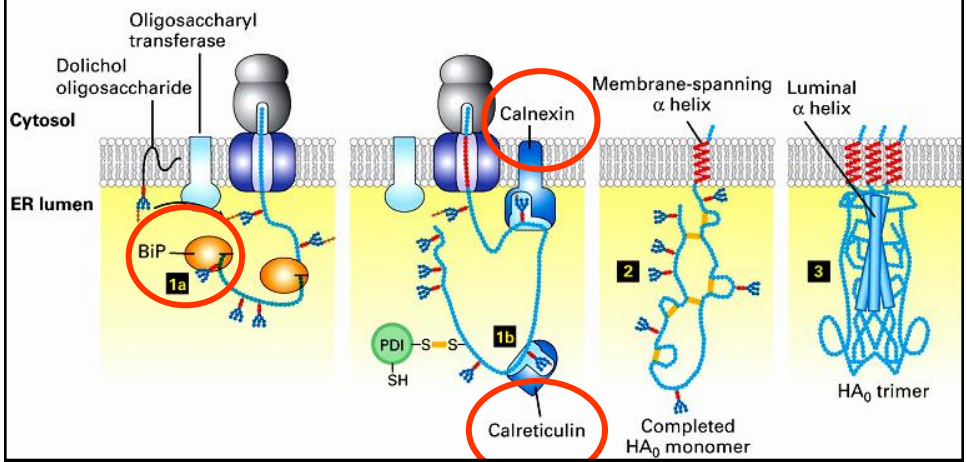
Plegamiento de proteínas



Participación de CHAPERONAS!!!

CHAPERONAS DEL RER

Plegamiento y ensamblado de proteínas con varias subunidades: ej., la proteína trimérica HA₀



Biosíntesis y Transformación Postraduccional del Colágeno (Escisión proteolítica)

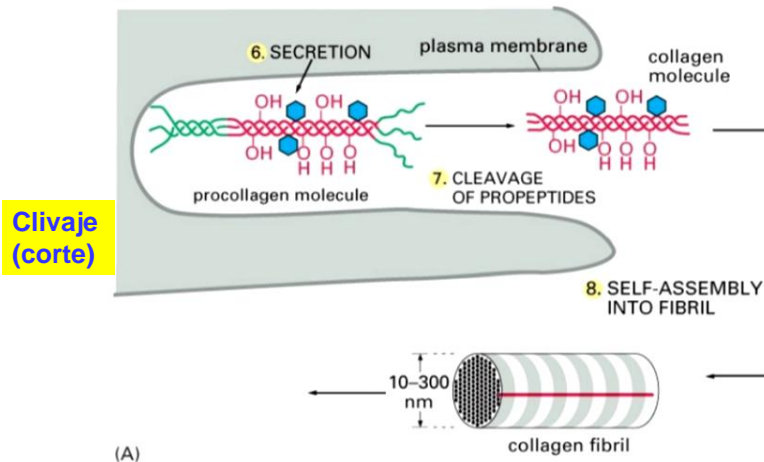
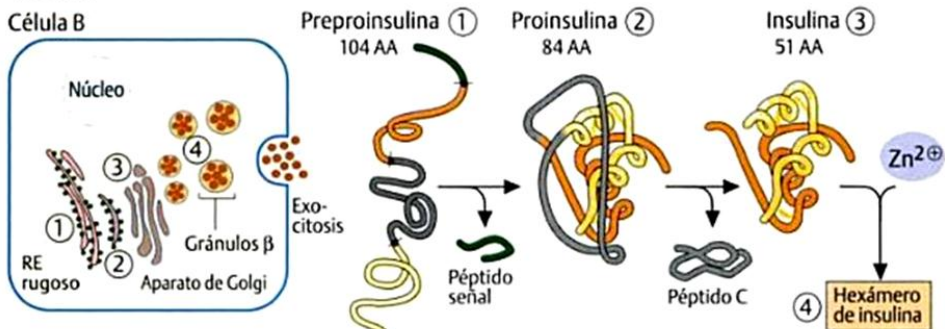


Figure 19-47 part 2 of 3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

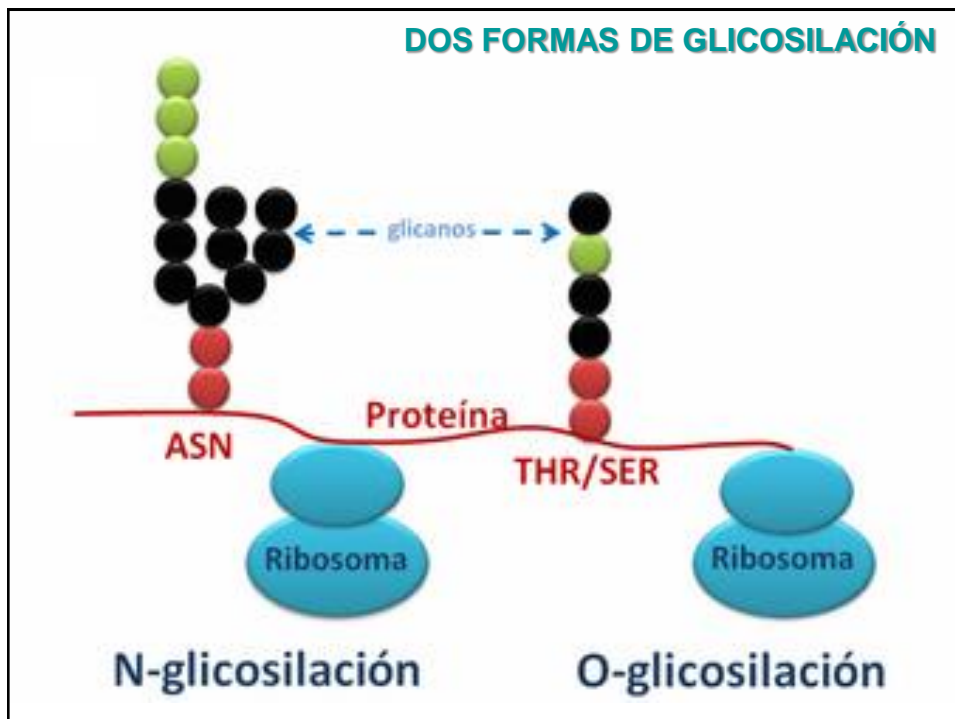
Escisión proteolítica – INSULINA

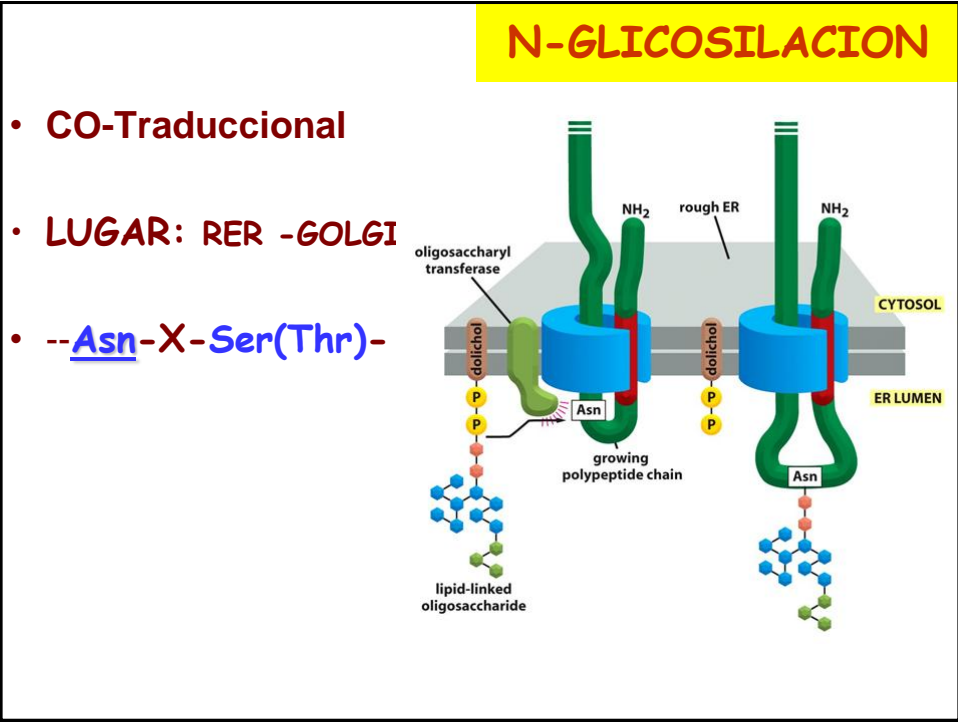
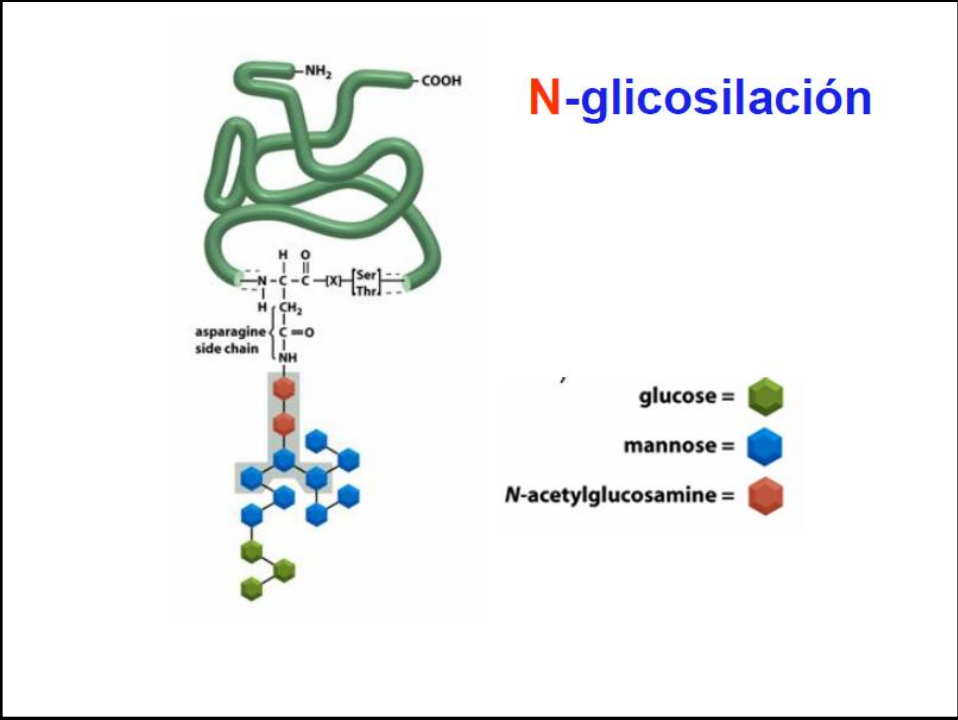
A. Biosíntesis de la insulina

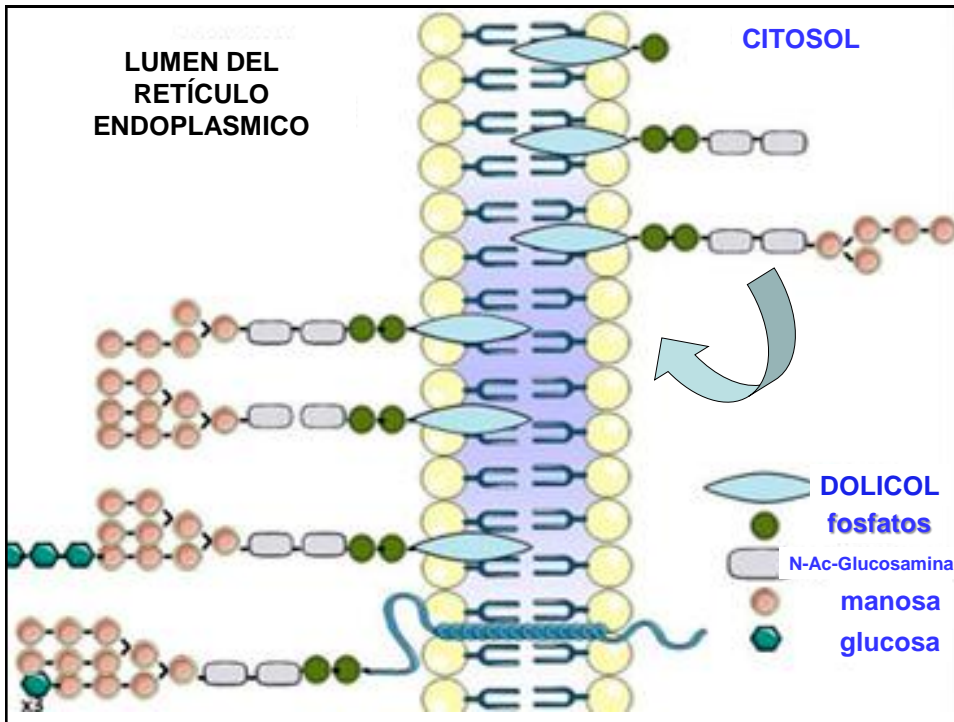


IMPORTANCIA DE LA GLICOSILACION DE PROTEINAS

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





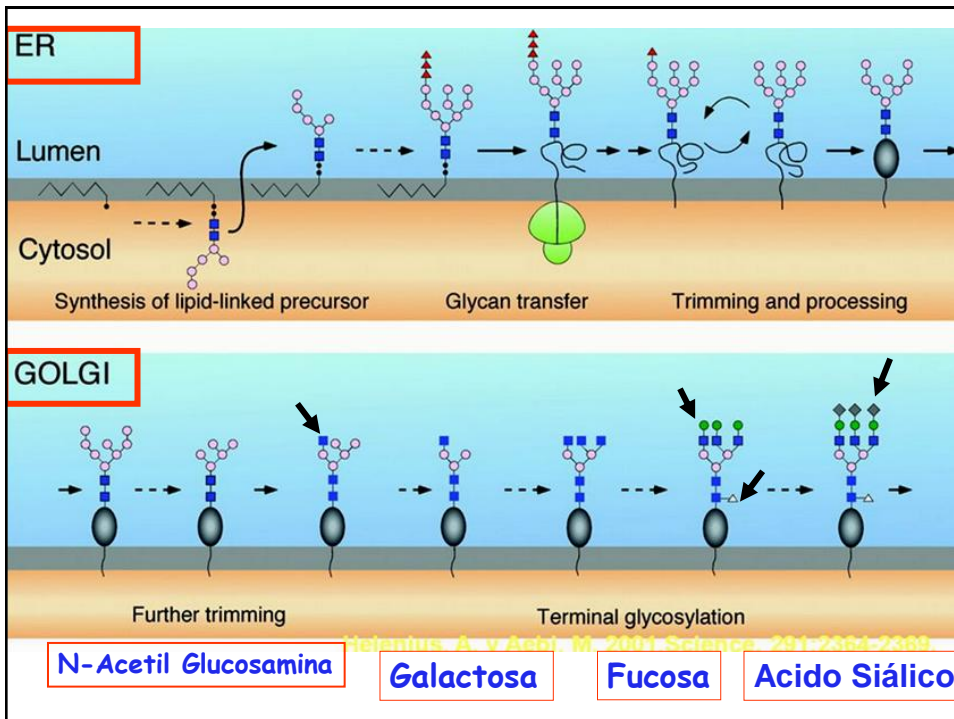
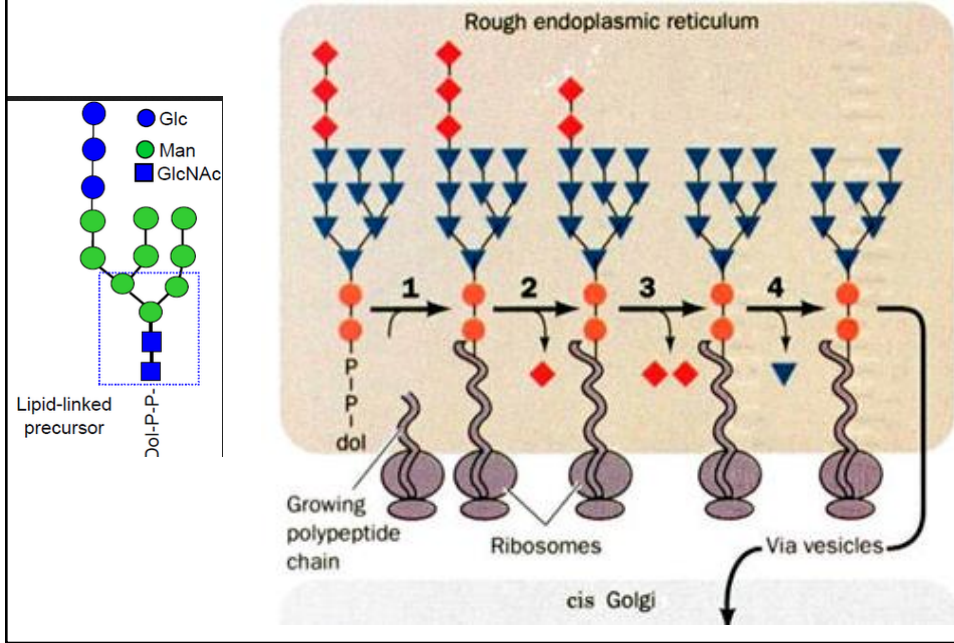


- El **dolicol** es un “**cebador**” para la síntesis del oligosacárido

DOLICOL

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

LA N-GLICOSILACIÓN EN EL RER



Tres formas finales de oligosacaridos (post-Golgi)

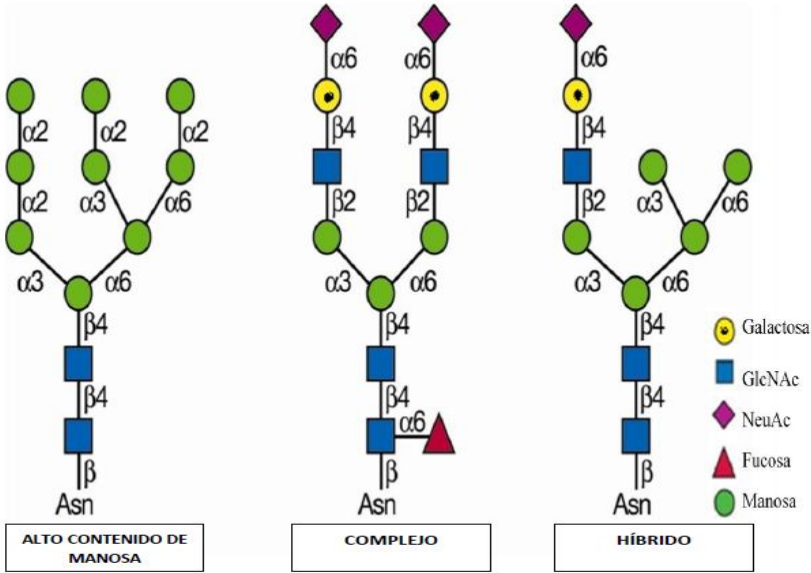
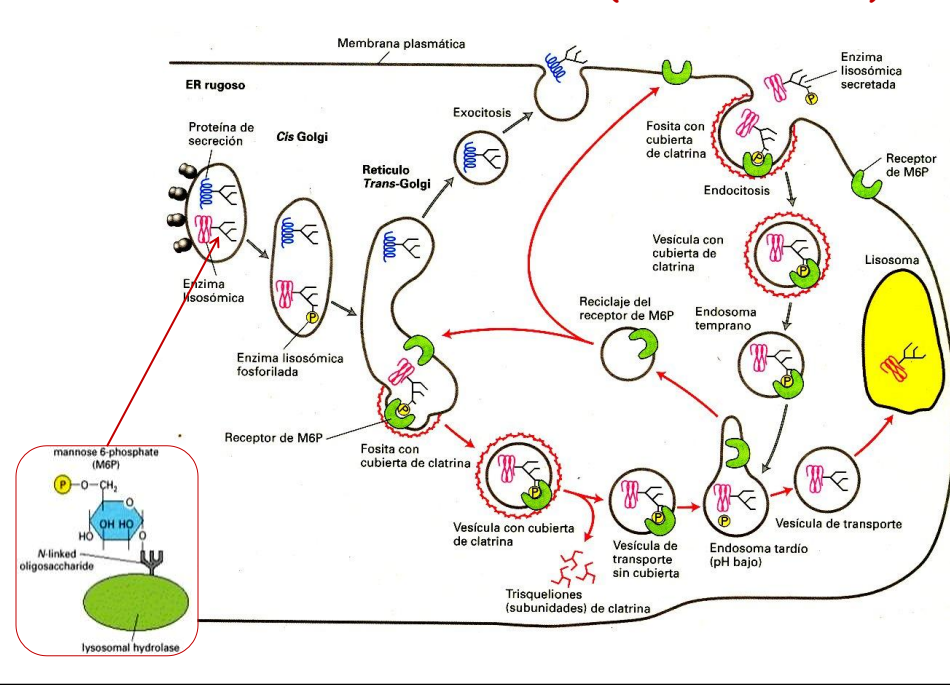


Figura 4. Estructuras de los tres tipos de N- glicanos.

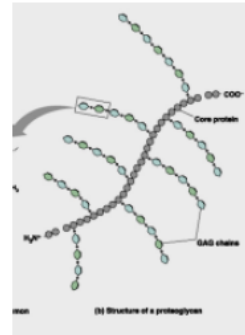
Glicosilación de enzimas lisosomales

(Manosa-6- fosfato)



O - GLICOSILACION

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

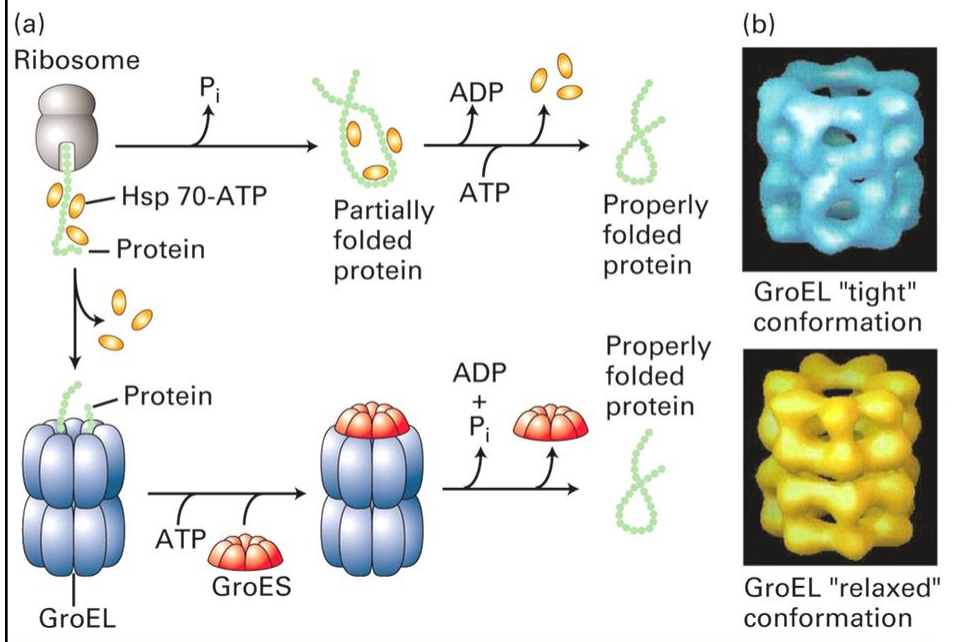


CONTROLES DE CALIDAD

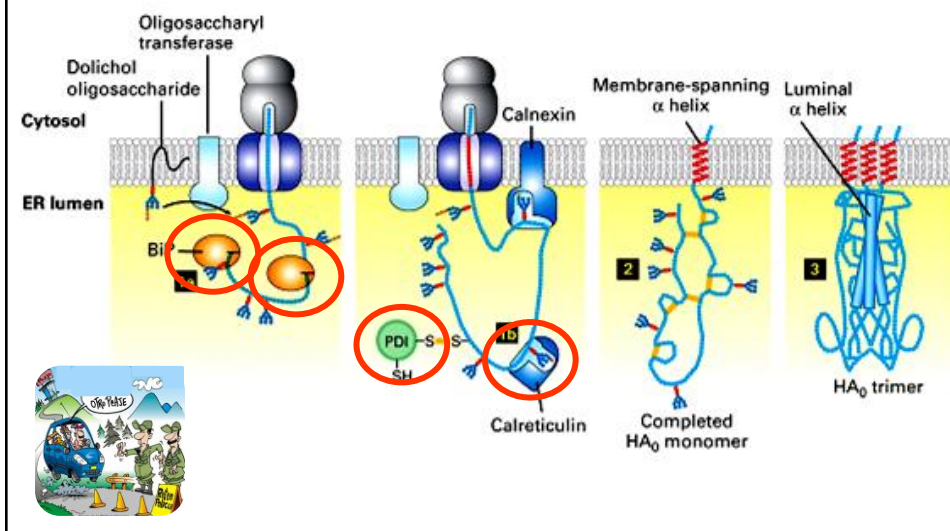
Control de calidad de las proteínas en el REF

- 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

Control de calidad: chaperonas y chaperoninas



El control de calidad en el Retículo Endoplasmático

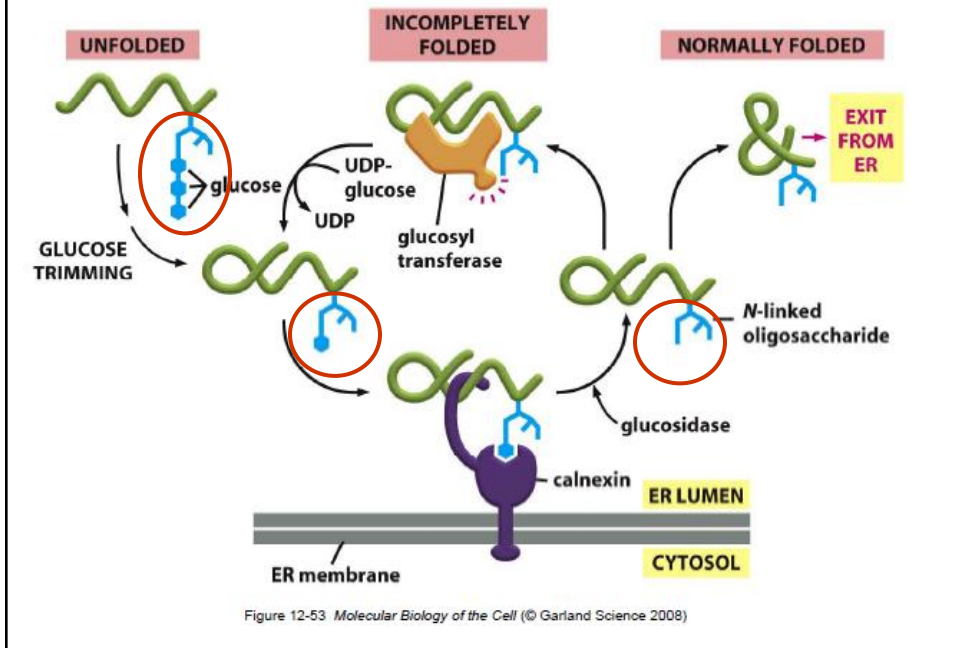


Algunos chaperones moleculares

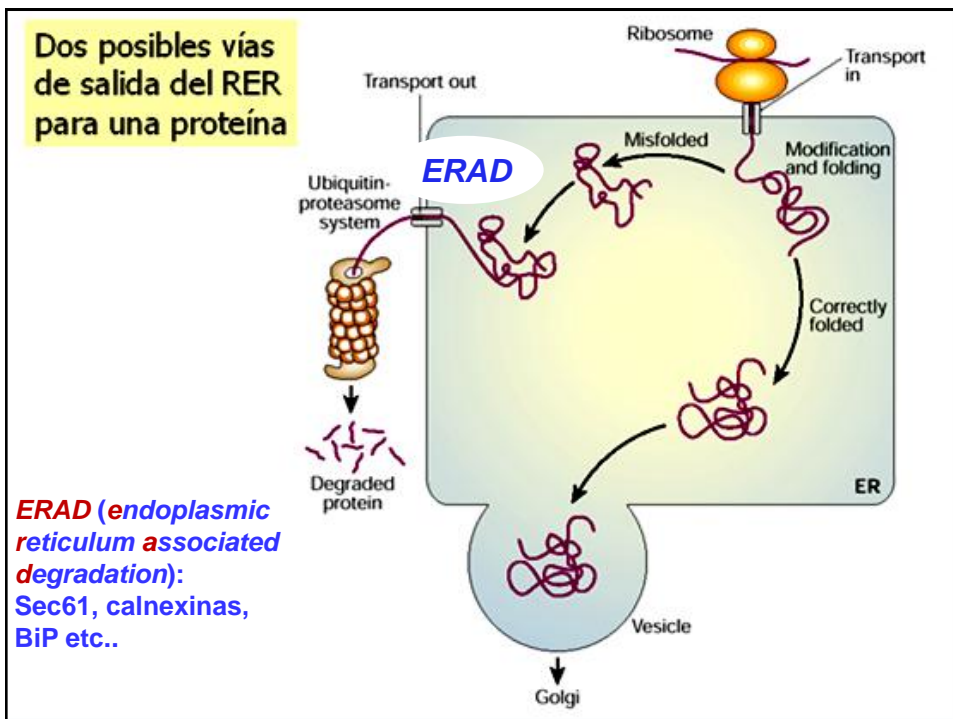
Chaperonas y Chaperoninas:

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

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



Dos posibles vías de salida del RER para una proteína



LA DEGRADACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

UNA PROTEINA PUEDE SER
DEGRADADA PORQUE.....

CUMPLIO SU CICLO DE VIDA

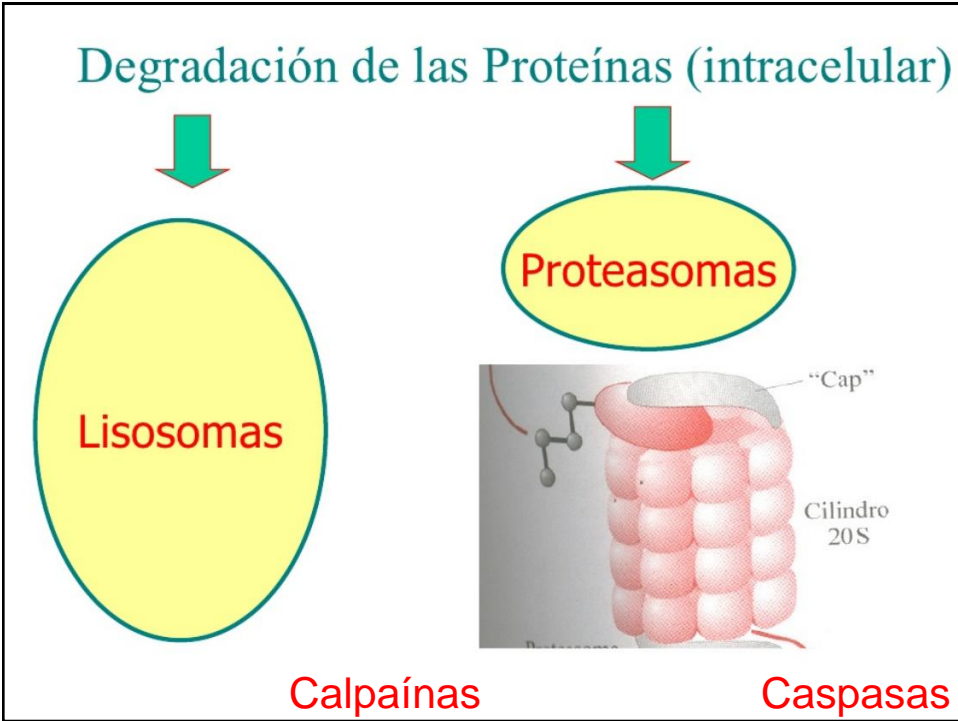
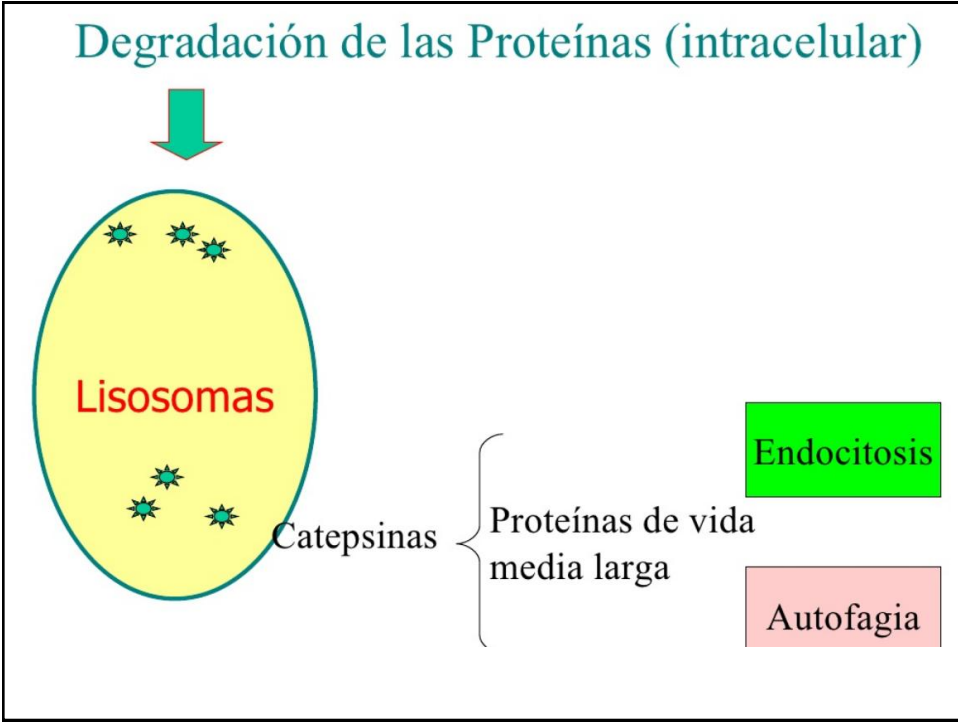
ESTA MAL PLEGADA

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

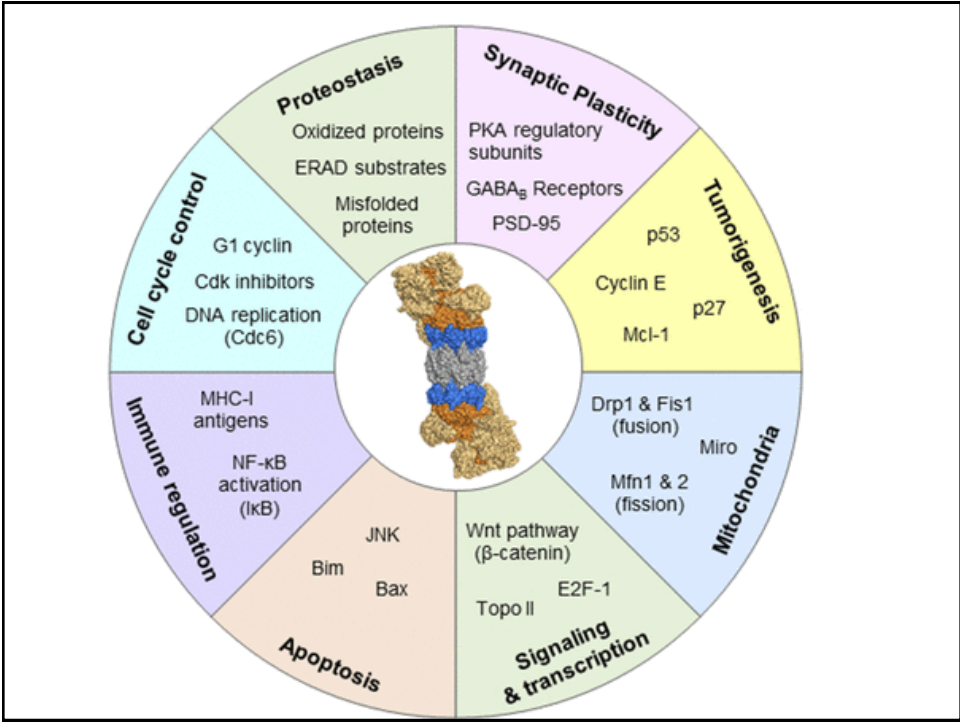
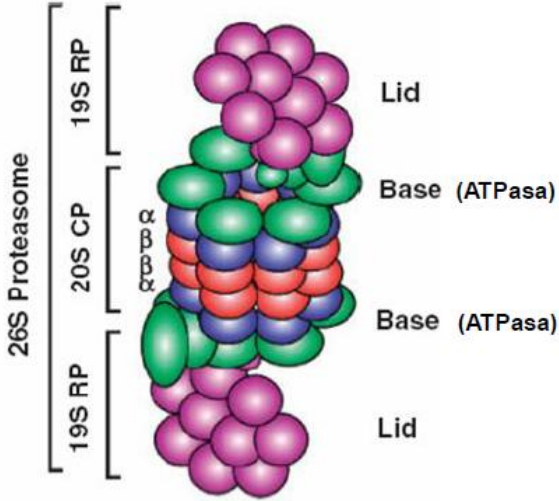
- POR OXIDACION DE ALGUNOS Aac
- POR EL MAL PLEGAMIENTO
- Aac EN EL EXTREMO AMINO TERMINAL
- METILACIONES
- ETC..

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

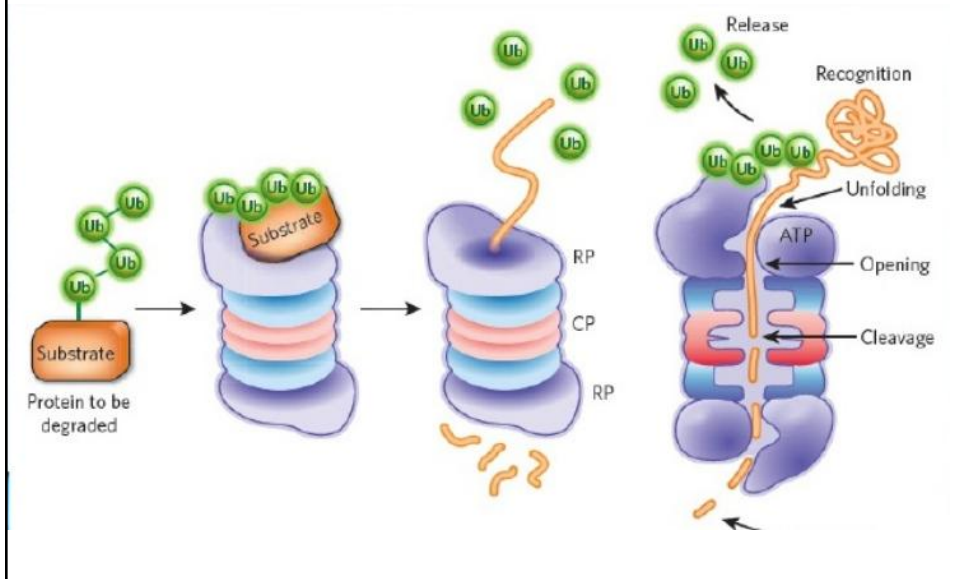
<i>Aminoácidos N-terminales</i>	<i>Vida media</i>	
Met, Ser, Ala, Thr, Val, Gly, Cis	> 20 hs	<u>ESTABILIZADORES</u> (Algunas enzimas)
Ile, Glu, Tyr, Gln	~ 20 min	<u>DESESTABILIZADORES</u>
Phe, Leu, Asp, Lys, Arg	~ 2 min	<u>ALTAMENTE DESESTABILIZADORES</u> (CICLINAS)



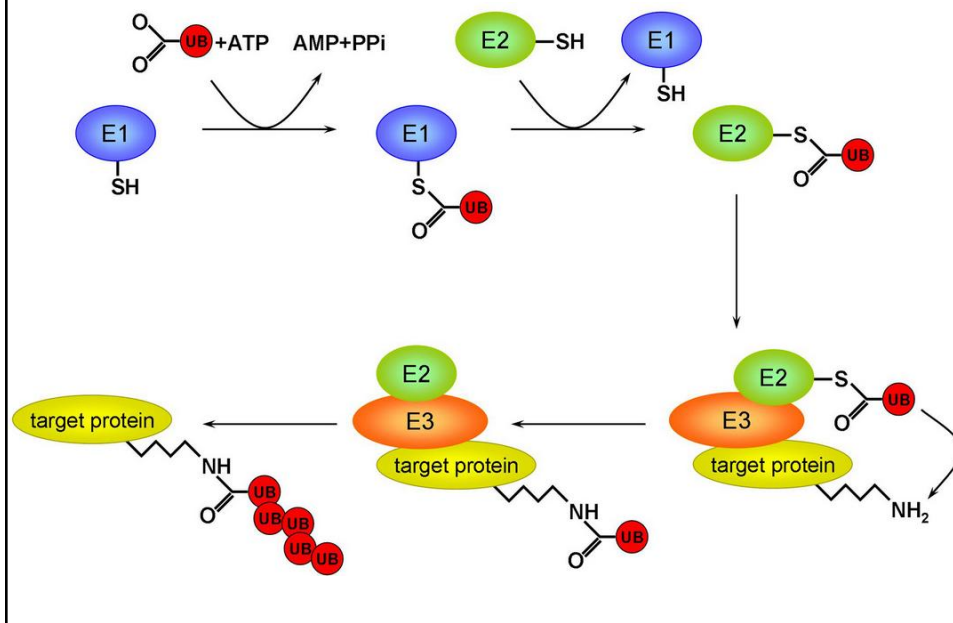
Proteasomas



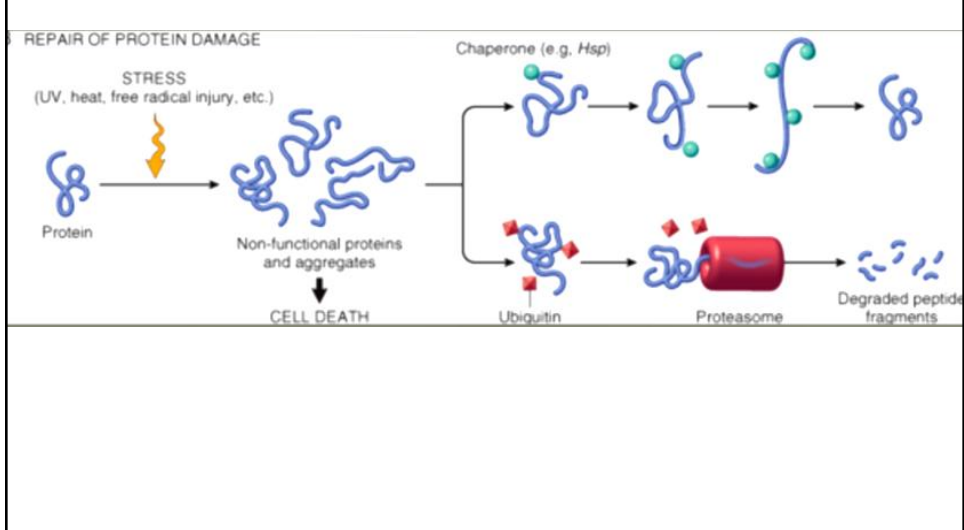
Como actúan los proteosomas



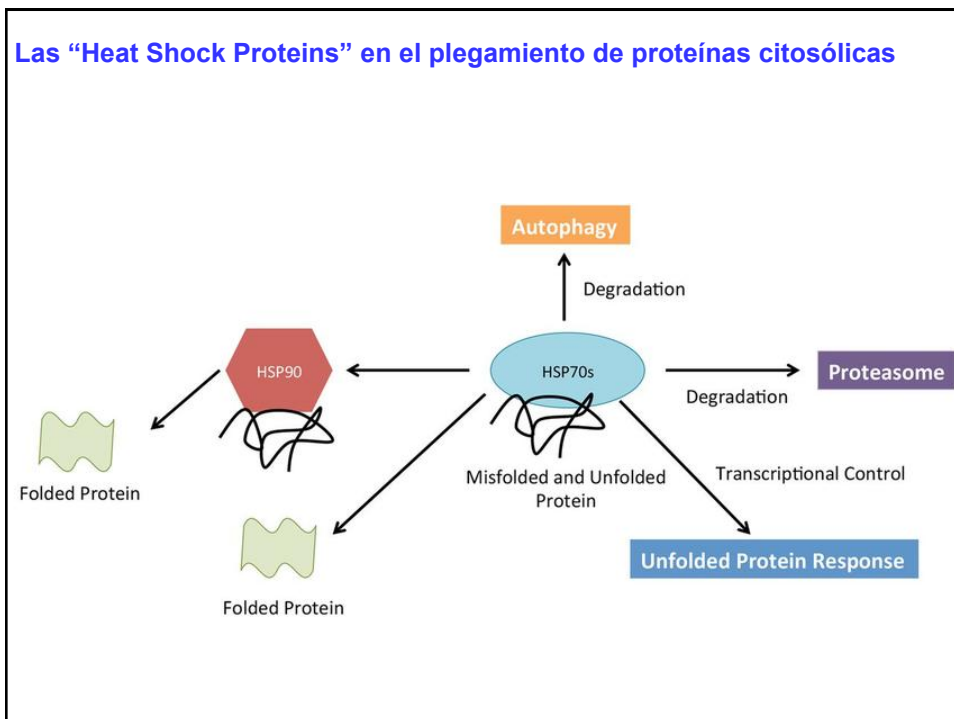
Ubiquitinación de proteínas

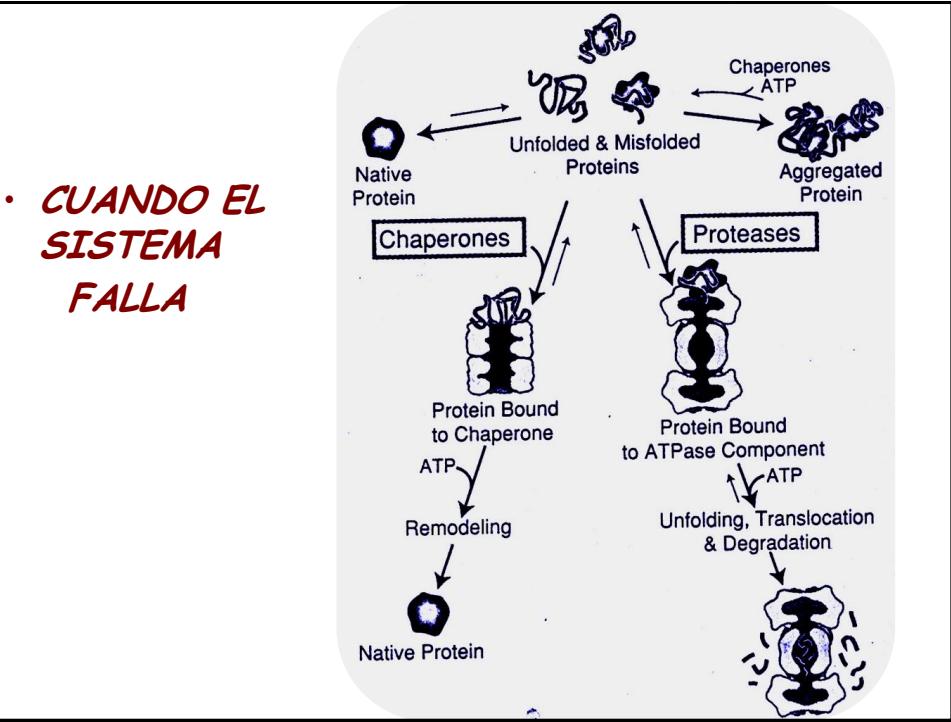


Proteínas citosólicas

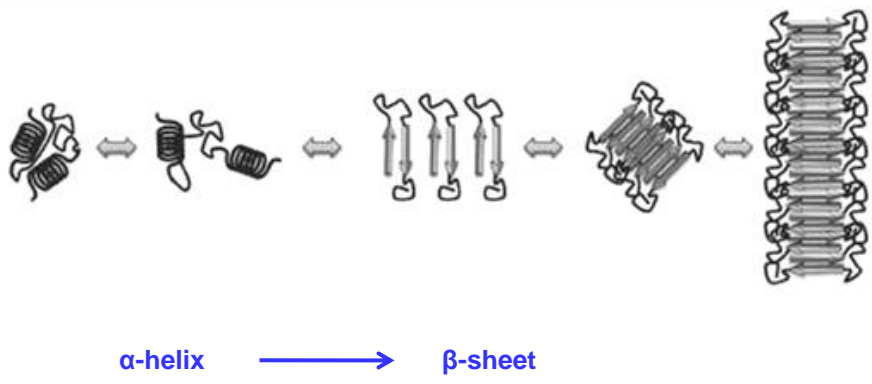


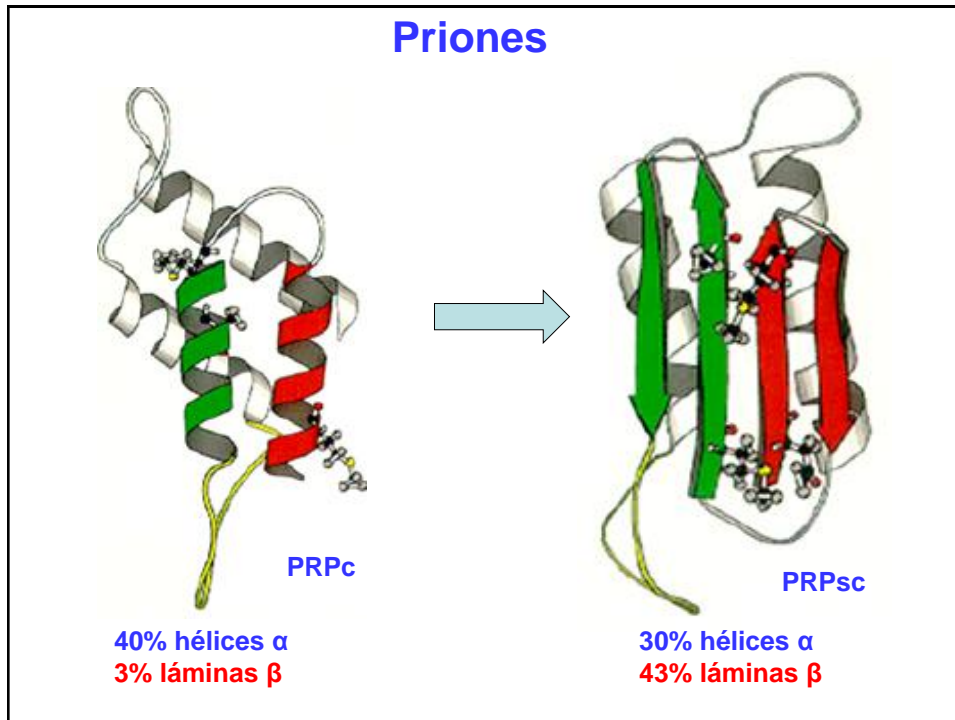
Las “Heat Shock Proteins” en el plegamiento de proteínas citosólicas





Desórdenes en la conformación proteica





Enfermedades por priones

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