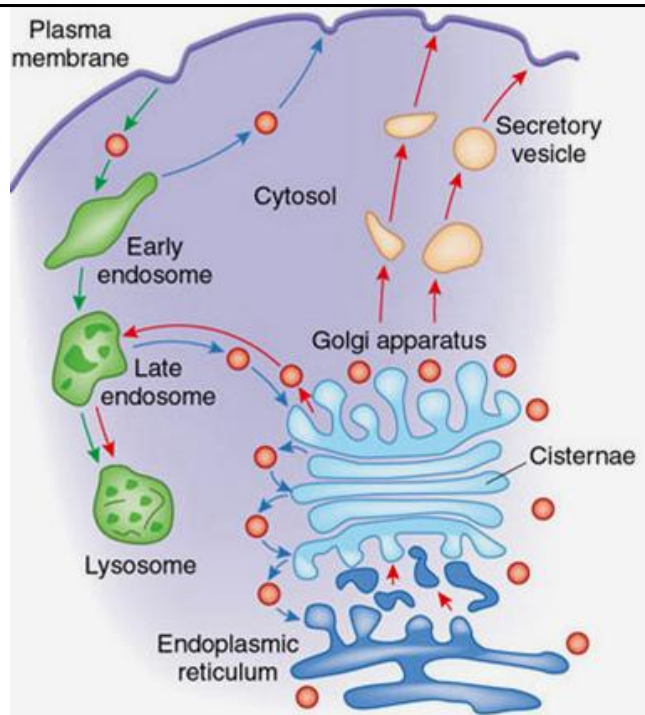


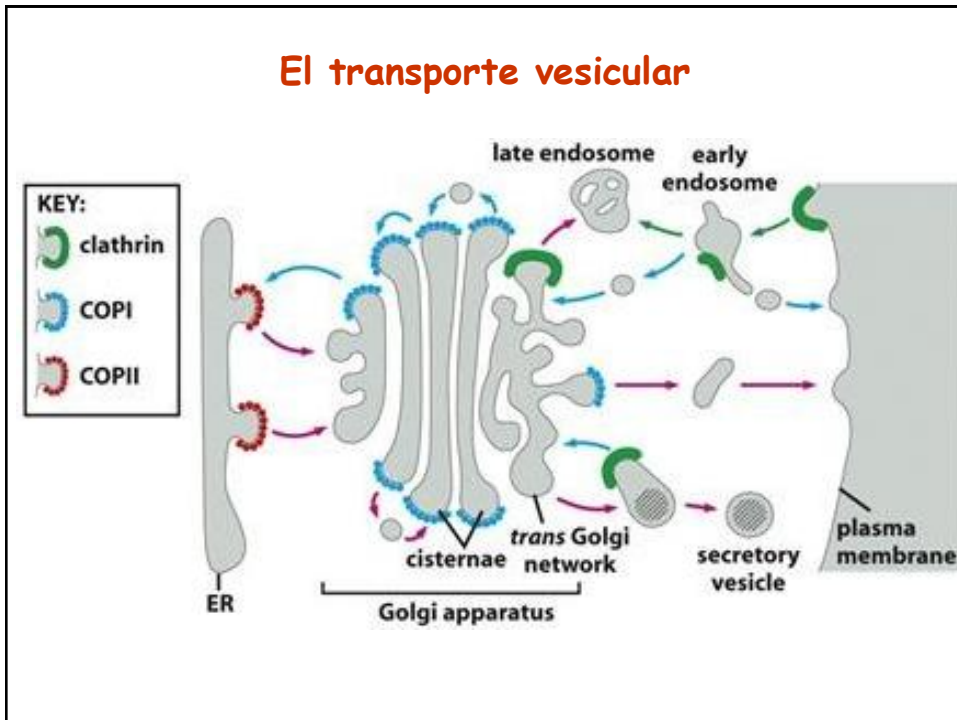
Desde los precursores a la proteína madura

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

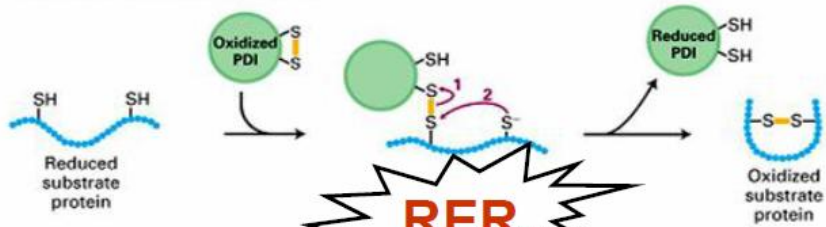
Modificación PS	Función
Fosforilación	Señalización, activación
Acetilación	Estabilidad, interacción DNA-Prot
Metilación	Regulación génica
Acilación, modif. lipídicas	Localización y señalización celular
Glicosilación	Estabilidad, reconocimiento y señalización
Anclas GPI	Fijación de enzimas receptores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

Modificaciones post-traduccionales de las proteínas

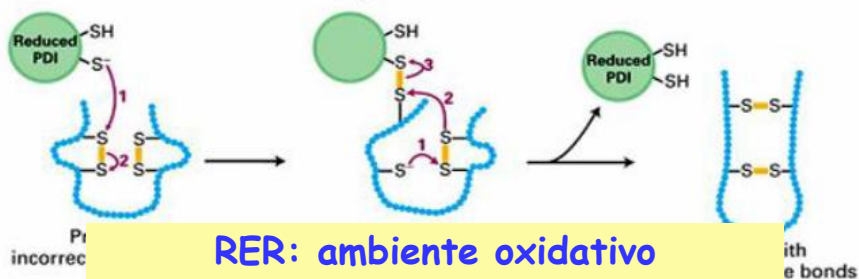
- FORMACIÓN DE PUENTES DISULFURO
- PLEGAMIENTO

Formación de puentes S-S por la Protein Disulfuro Isomerasa

(a) Formation of a disulfide bond



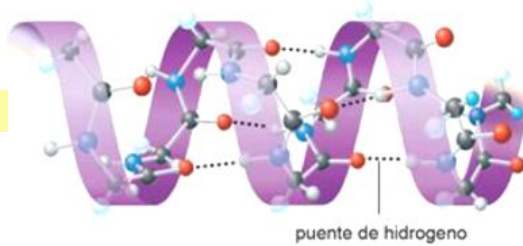
(b) Rearrangement of disulfide bonds



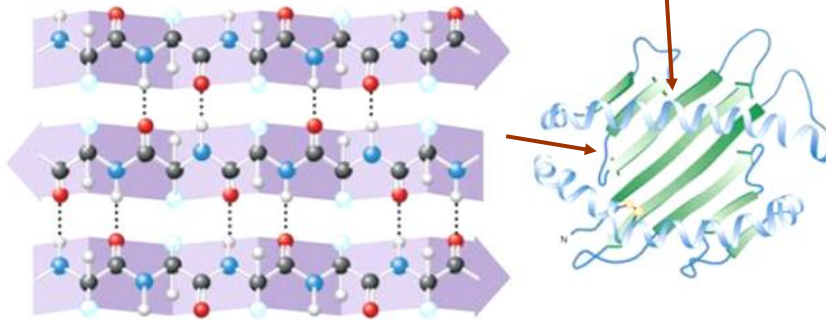
RER: ambiente oxidativo
Citosol: ambiente reductor

Plegamiento de proteínas

HÉLICES α

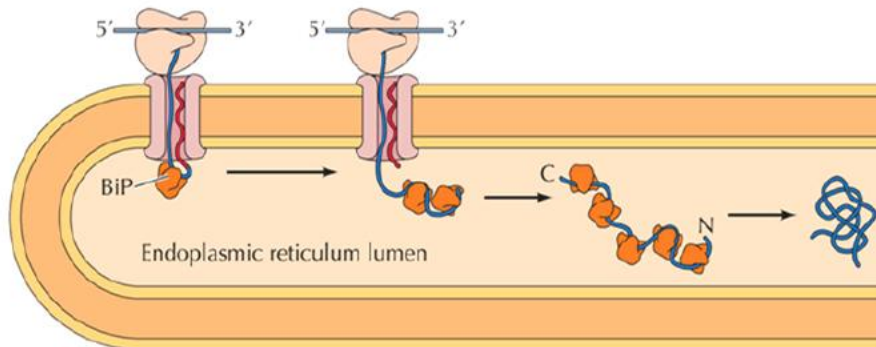


LÁMINAS β



puenete de hidrogeno

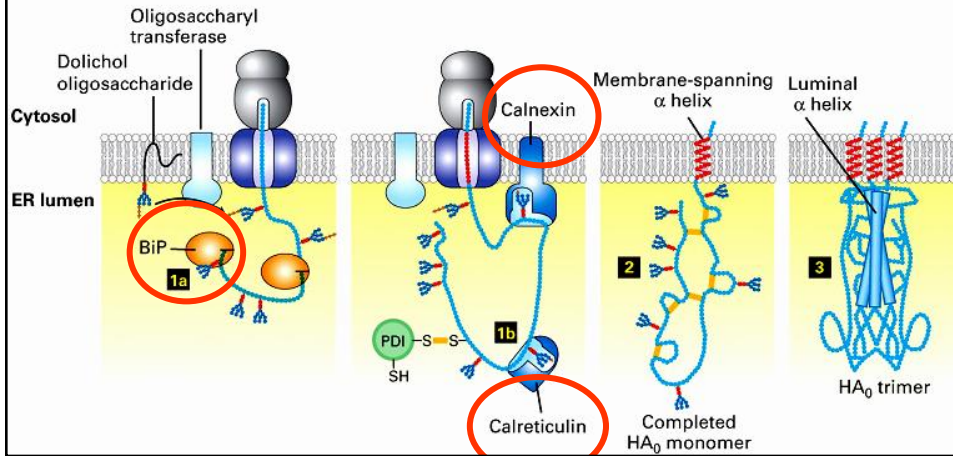
Plegamiento de proteínas



Participación de CHAPERONAS!!!

CHAPERONAS DEL RER

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

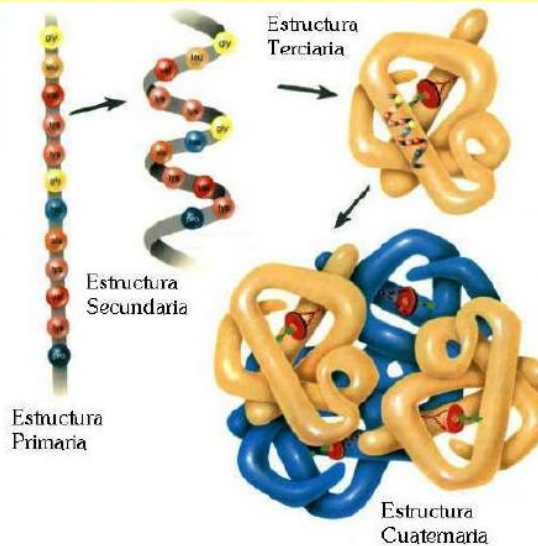


PLEGAMIENTO DE PROTEINAS Y FORMACION DE MULTÍMEROS

Lugar: RER

Ej:
Inmunoglobulina:

Hemoglobina

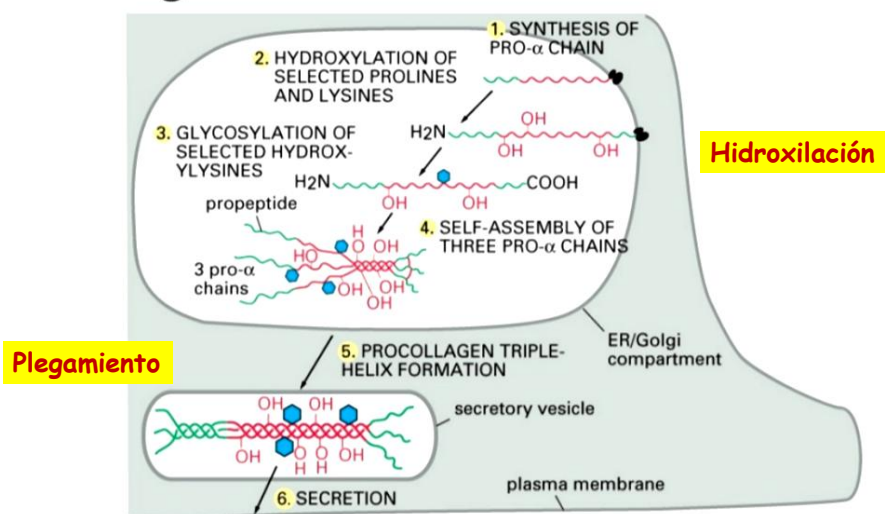


También pueden formar multímeros las proteínas citosólicas: ej. adaptinas

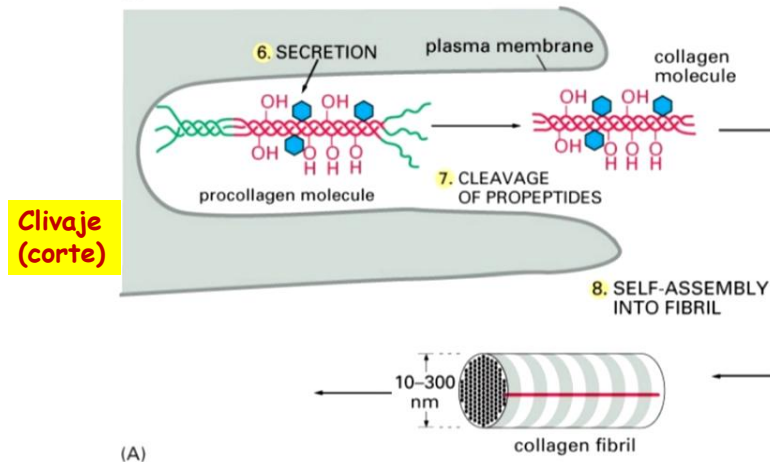
Modificaciones post-traduccionales de las proteínas

• HIDROXILACIÓN

Biosíntesis y Transformación Postraduccionales del Colágeno



Biosíntesis y Transformación Postraduccional del Colágeno (Escisión proteolítica)



(A)

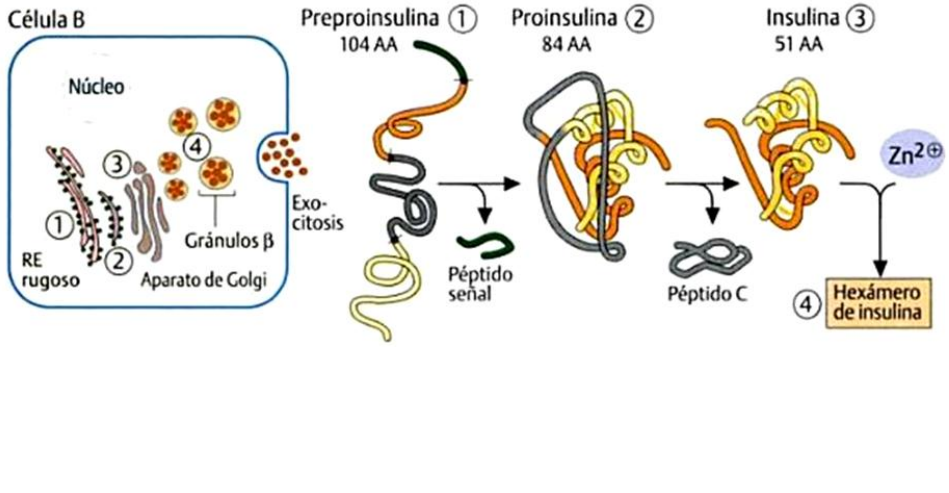
Figure 19-47 part 2 of 3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Modificaciones post-traduccionales de las proteínas

- ESCISIÓN PROTEOLÍTICA

Escisión proteolítica – INSULINA

A. Biosíntesis de la insulina



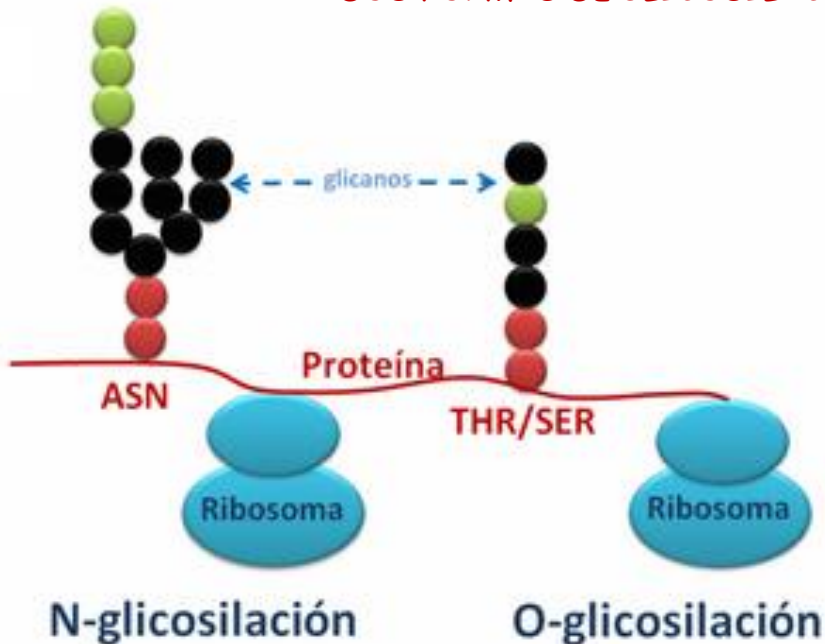
Modificaciones post-traduccionales de las proteínas

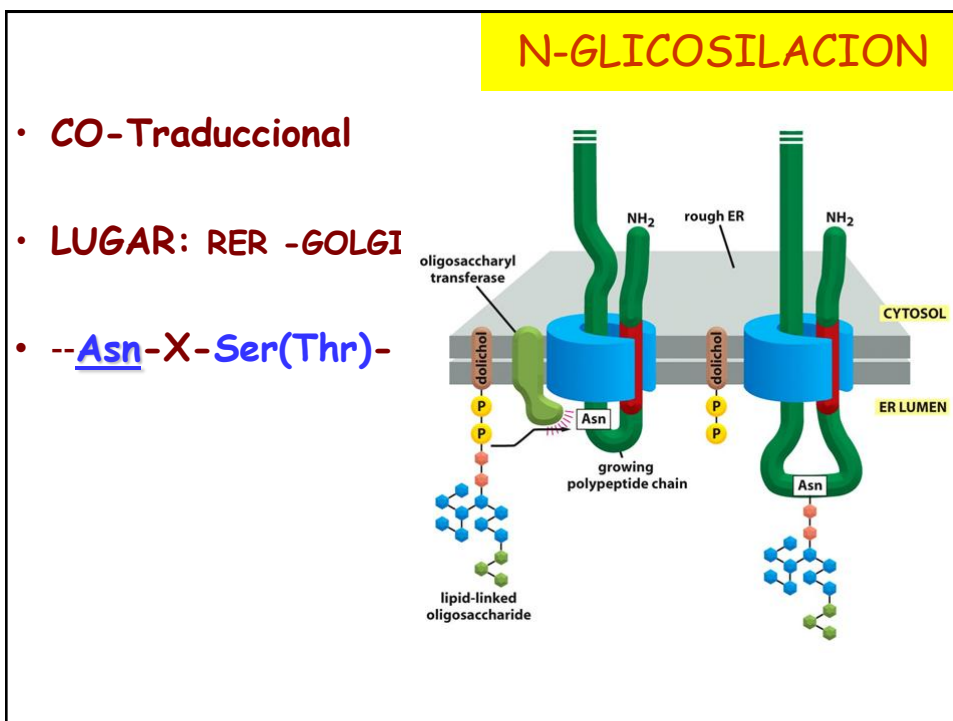
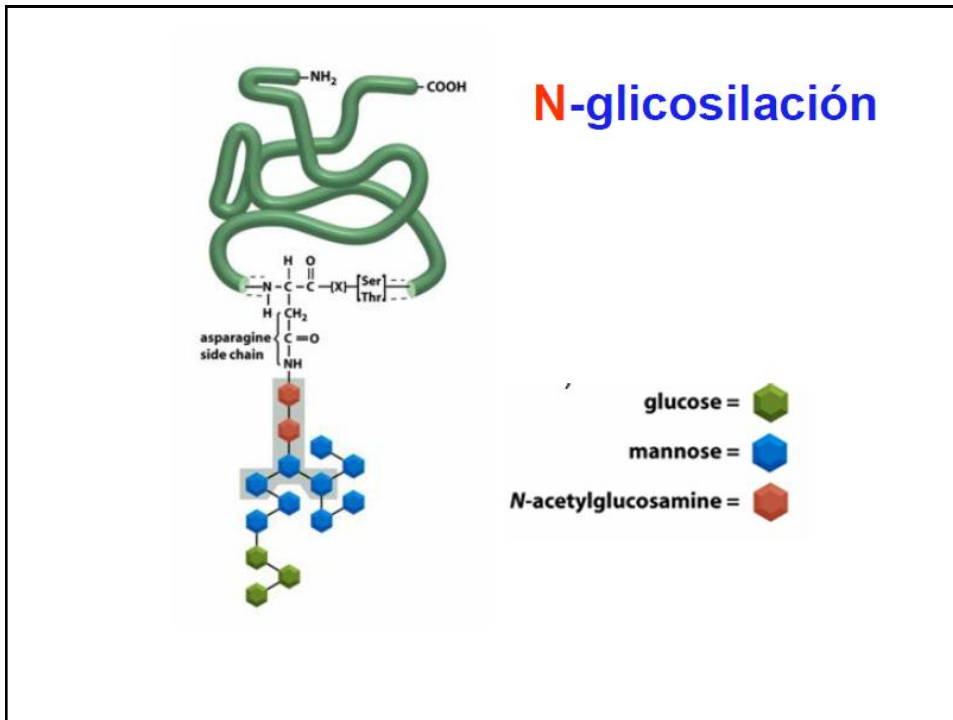
- GLICOSILACIÓN

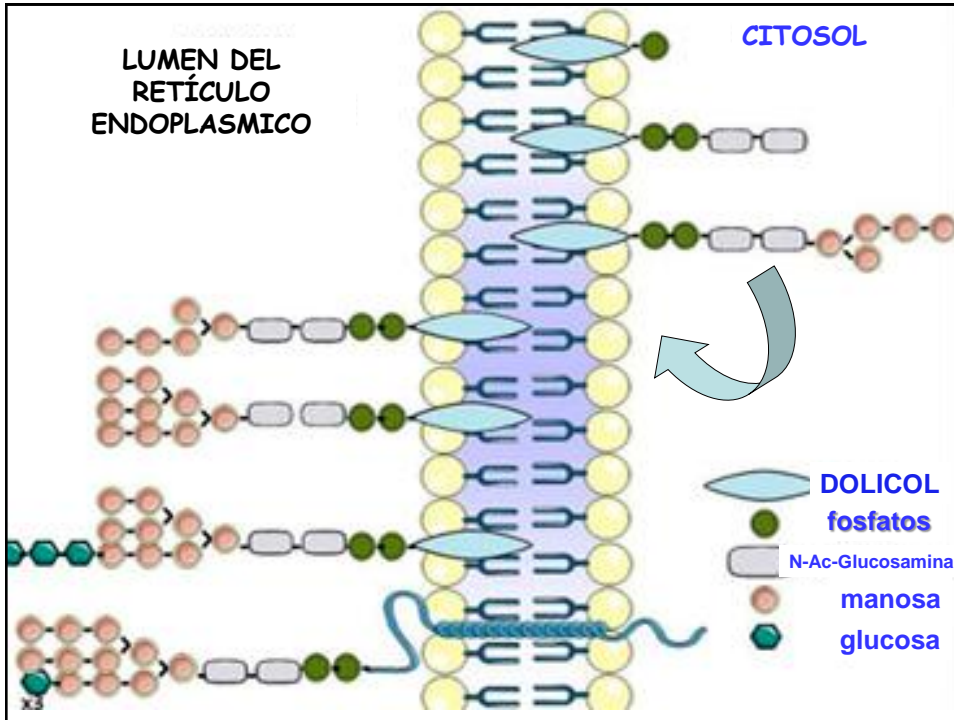
IMPORTANCIA DE LA GLICOSILACION DE PROTEINAS

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

DOS FORMAS DE GLICOSILACIÓN







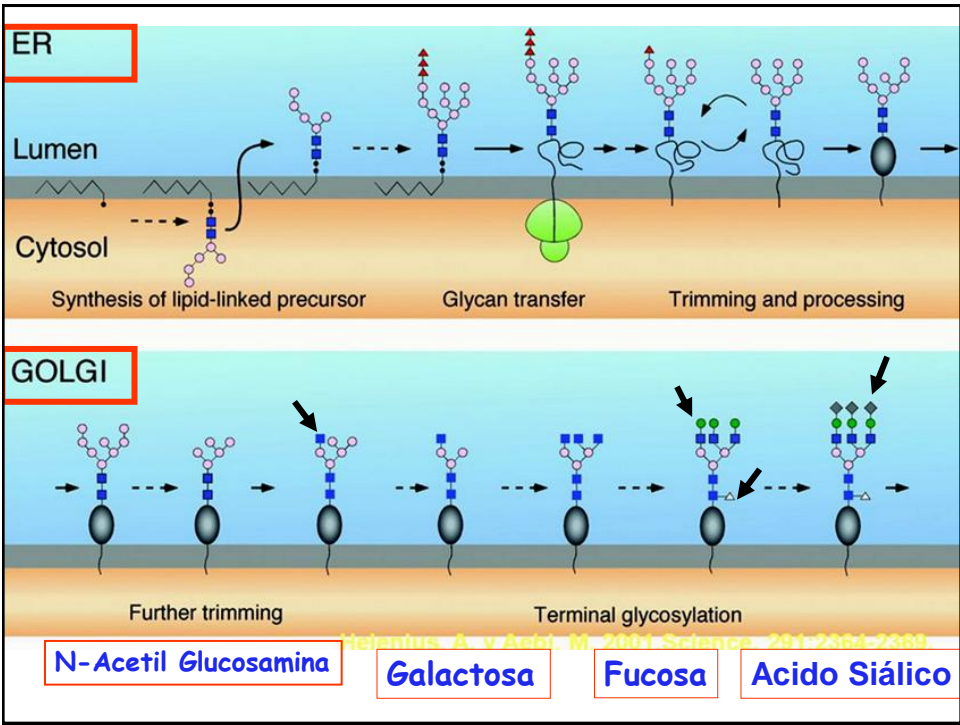
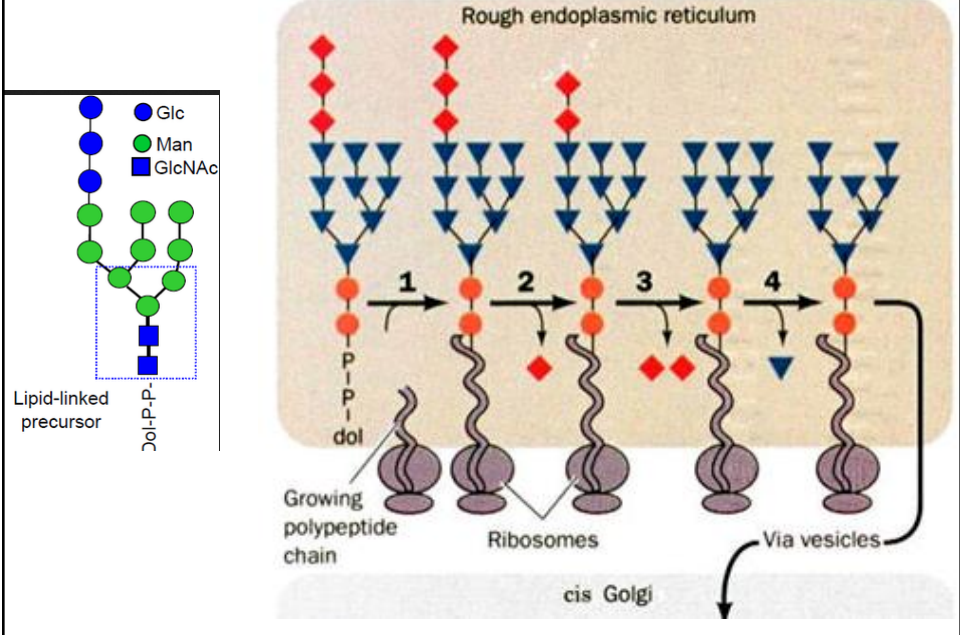
• El **dolicol** es un "cebador" para la síntesis del oligosacárido

tunicamicina

DOLICOL

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

LA N-GLICOSILACIÓN EN EL RER



Tres formas finales de oligosacaridos (post-Golgi)

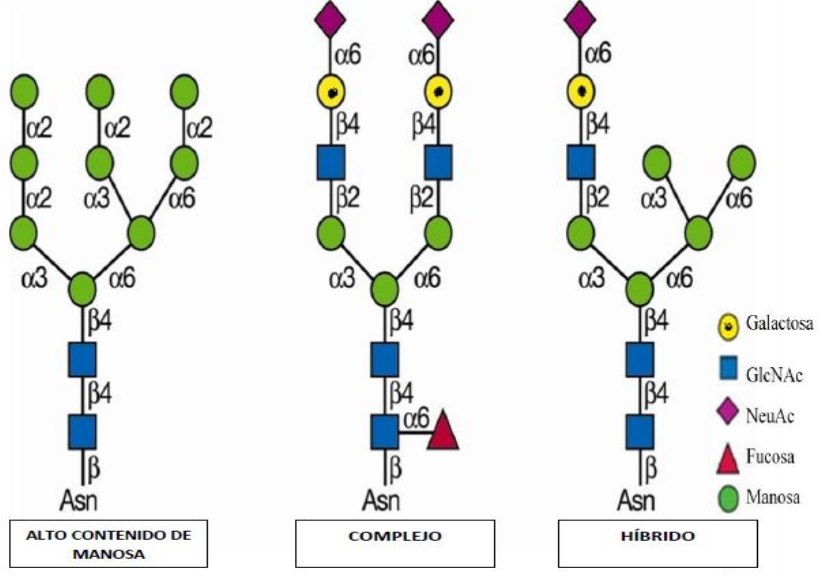
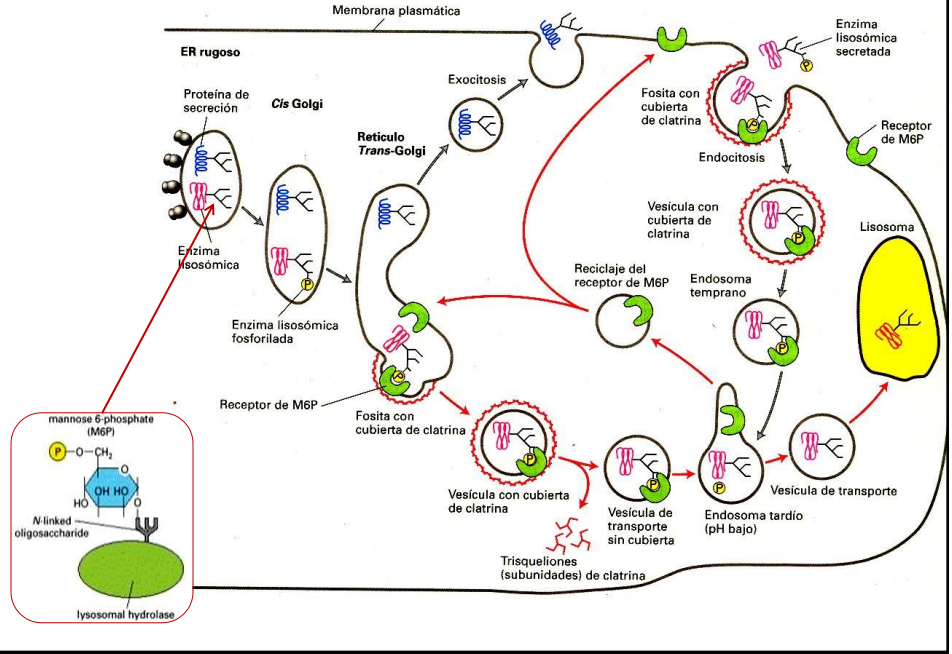


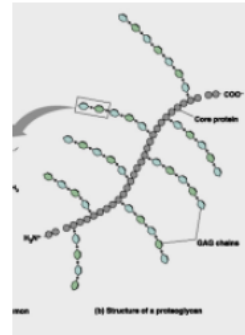
Figura 4. Estructuras de los tres tipos de N- glicanos.

Glicosilación de enzimas lisosomales (Manosa-6- fosfato)



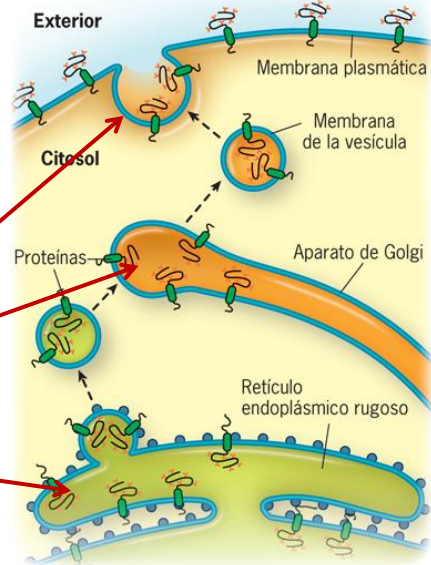
O - GLICOSILACION

- 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

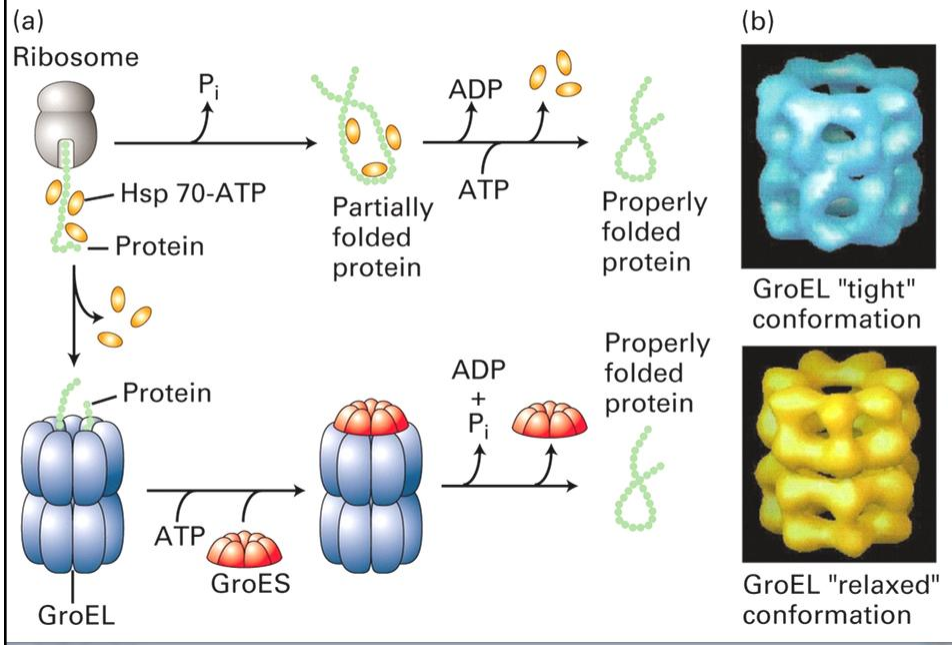


Fuente: Gerald Karp: *Biología celular y molecular. Conceptos y experimentos*, 7e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

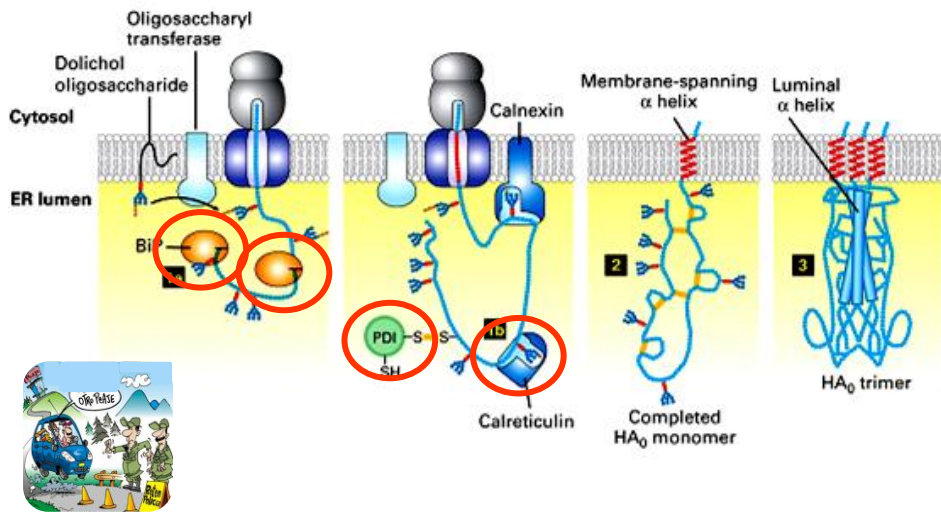
Control de calidad de las proteínas en el REF

- 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 (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

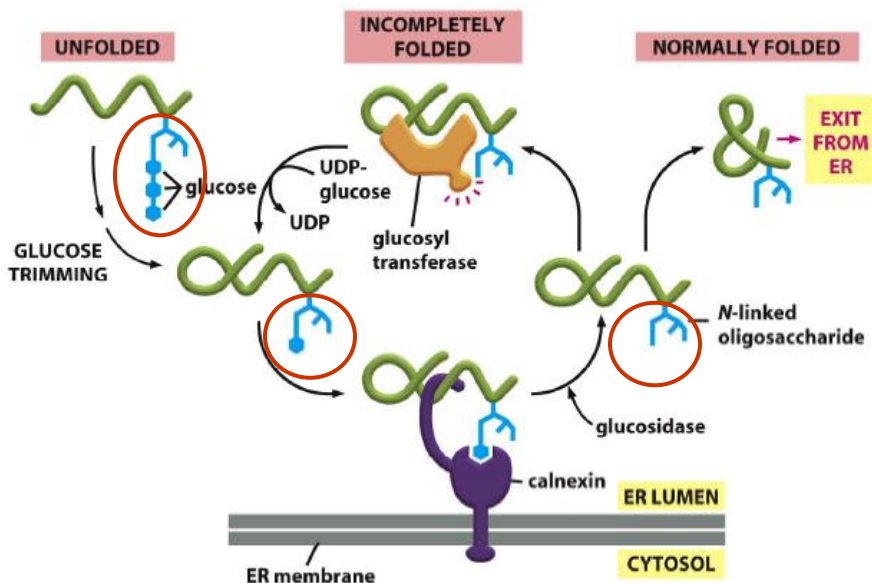
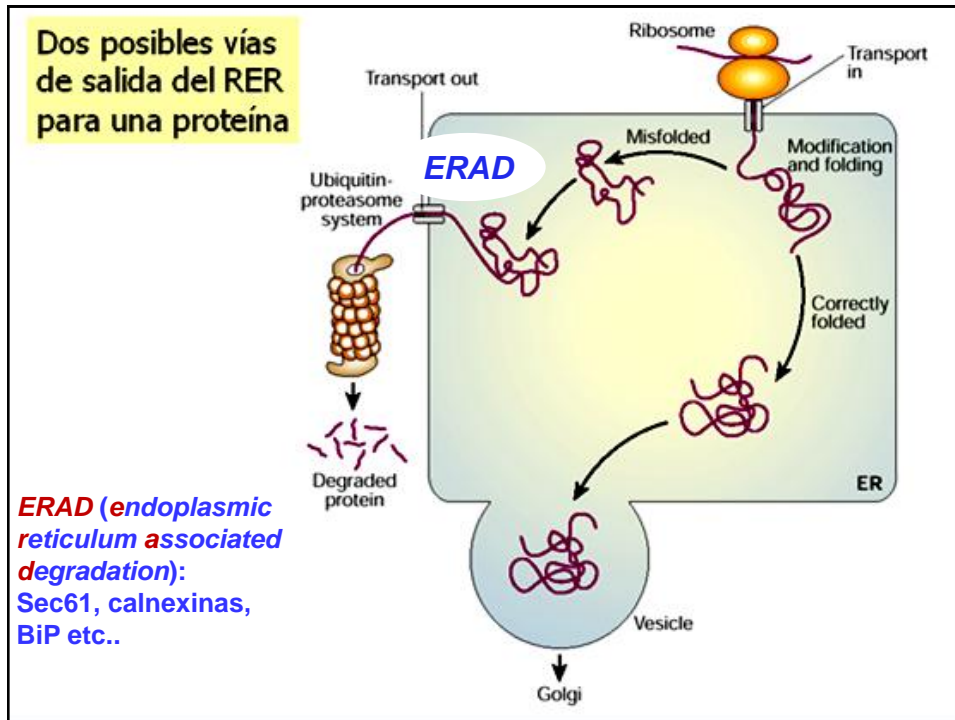


Figure 12-53 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



Degradación de las proteínas

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

CUMPLIO SU CICLO DE VIDA

ESTA MAL PLEGADA

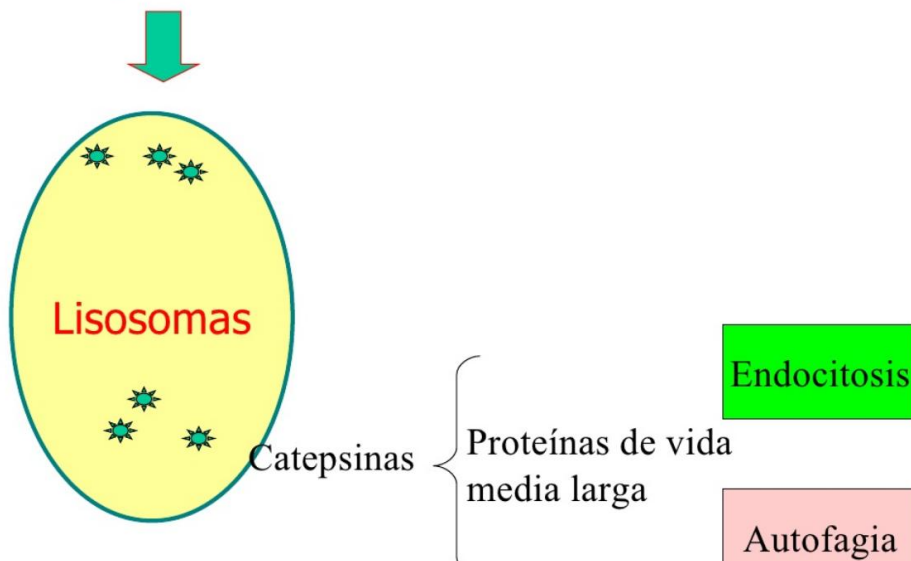
**¿COMO SE RECONOCEN LAS PROTEINAS
QUE VAN A SER DEGRADADAS?**

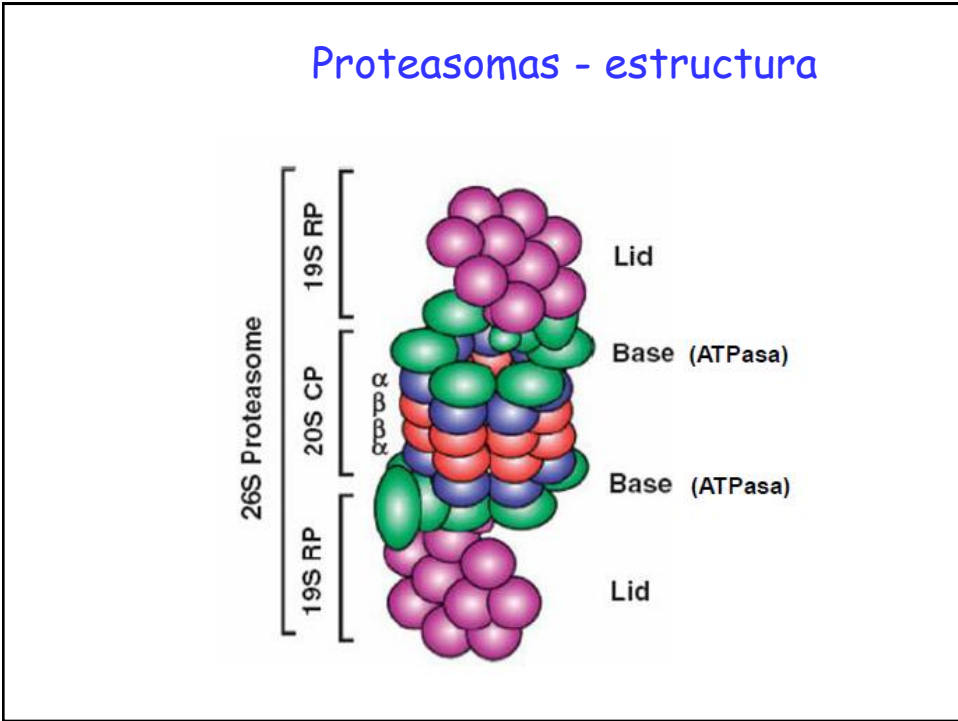
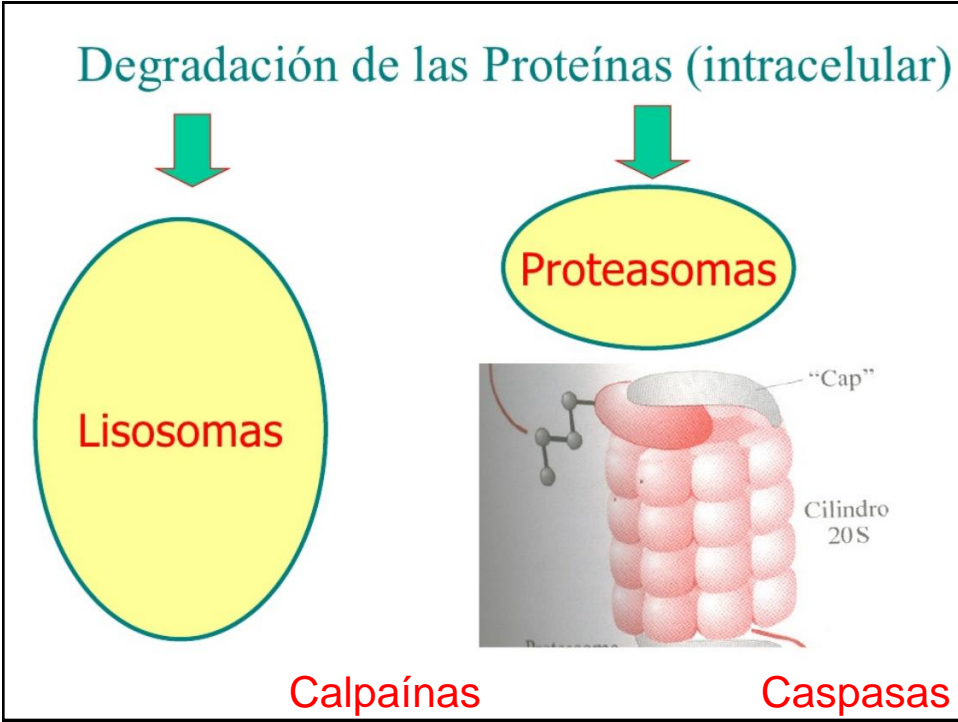
- **POR OXIDACION DE ALGUNOS Aac**
- **POR EL MAL PLEGAMIENTO**
- **Aac EN EL EXTREMO AMINO TERMINAL**
- **METILACIONES**
- **ETC..**

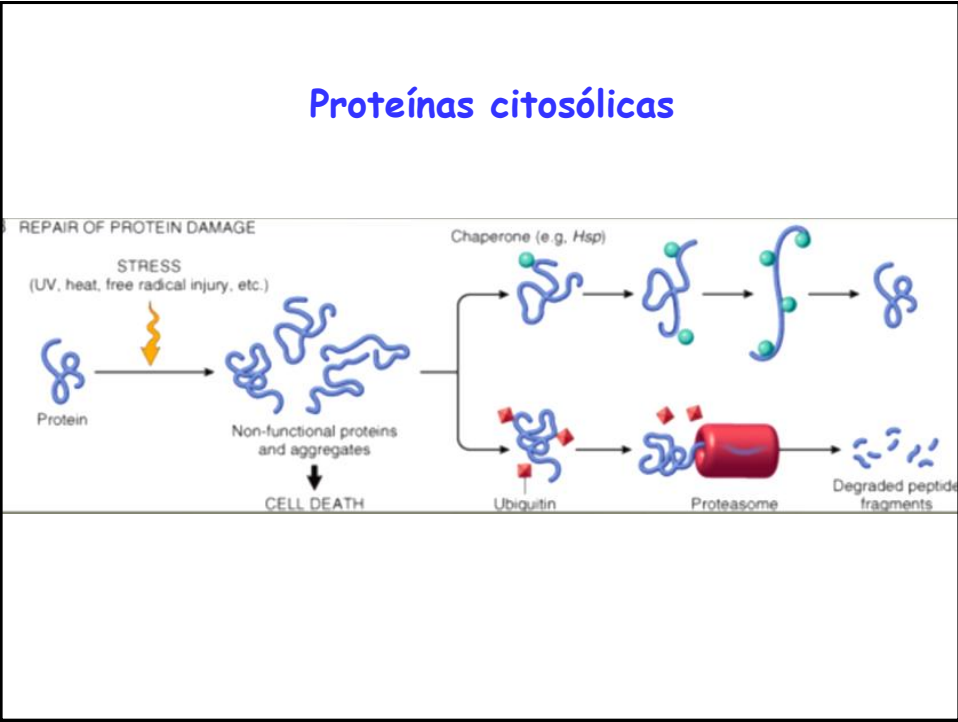
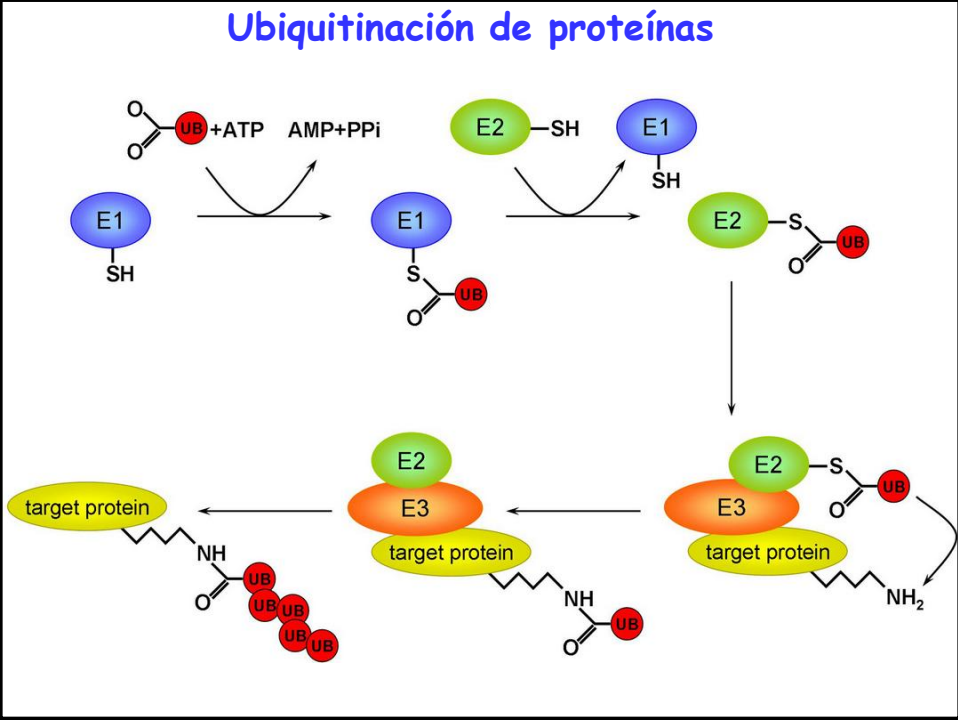
LOS AMINOACIDOS N-TERMINALES INFLUYEN SOBRE LA VIDA MEDIA DE PROTEINAS (reconocidas en mayor o menor medida por E3)

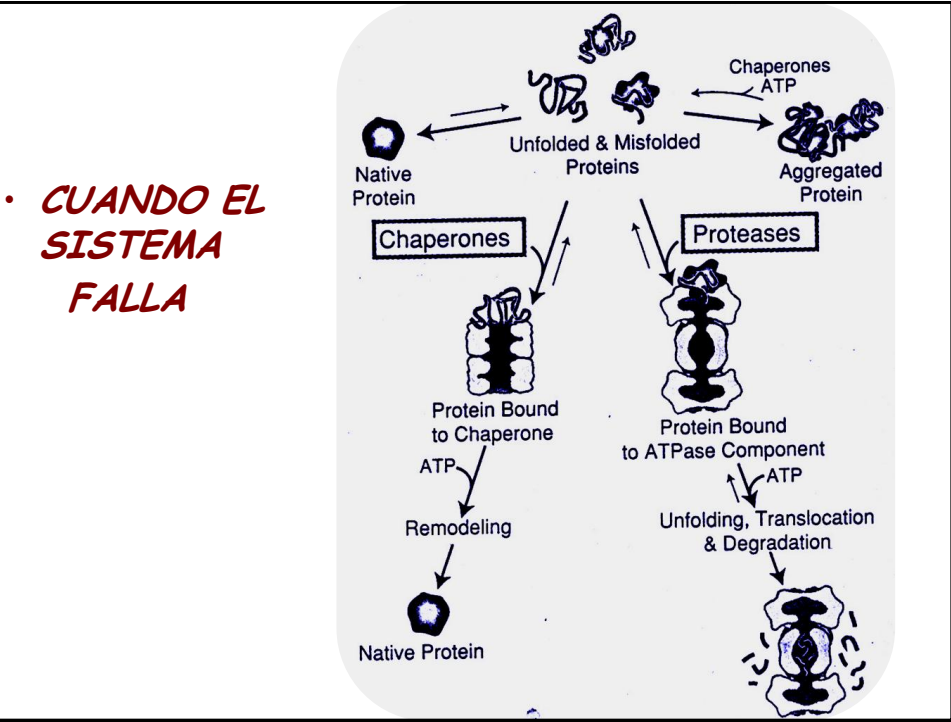
Aminoácidos N-terminales	Vida media	
Met, Ser, Ala, Thr, Val, Gly, Cis	> 20 hs	<u>ESTABILIZADORES</u> (<u>Algunas enzimas</u>)
Ile, Glu, Tyr, Gln	~ 20 min	<u>DESESTABILIZADORES</u>
Phe, Leu, Asp, Lys, Arg	~ 2 min	<u>ALTAMENTE DESESTABILIZADORES</u> (<u>CICLINAS</u>)

Degradación de las Proteínas (intracelular)

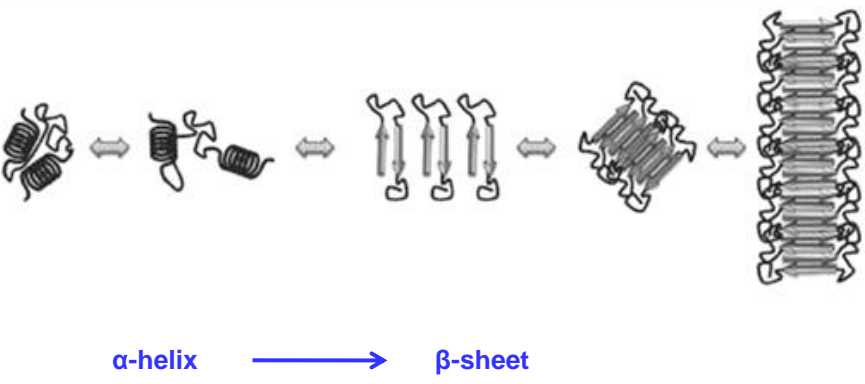




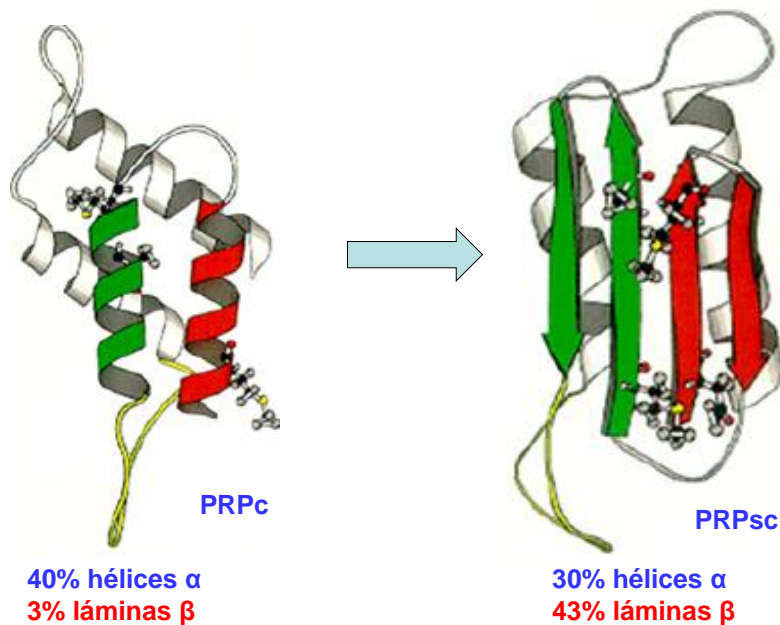




Desórdenes en la conformación proteica



¿Qué son los Priones?

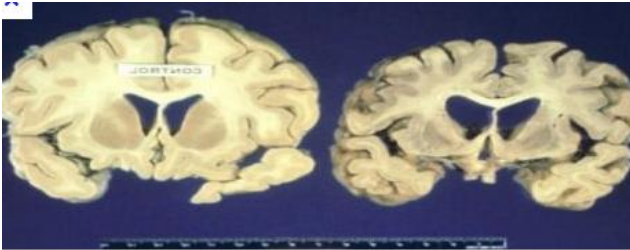


Enfermedades por priones

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

ENCEFALOPATIAS en Humanos

Enfermedad de Kreuzfeld-Jakob



H.Kreutzfeldt



A.Jakob

