



Seminarios internos del IBFG

Mecanismos de control de calidad celular

Noelia Sánchez

**Jueves 27 de Junio de 2019
9:30/ Salón de actos IBFG**

El tráfico intracelular de proteínas está ensamblado en torno a un conjunto de mecanismos que garantizan que todas las proteínas alcancen el compartimento celular específico en el que son capaces de llevar a cabo su función. Conocer como funcionan los distintos mecanismos de control de calidad puede resultar de gran relevancia ya que nos permitiría interferir sobre ellos o modificarlos para así poder manipularlos a nuestro beneficio (producción de proteínas, prevención de enfermedades, etc).

En nuestro laboratorio utilizamos *S.cerevisiae* como modelo y estamos trabajando con distintas versiones mutantes de la proteína Chs3 (quitina sintasa 3), paradigma en el transporte de proteínas que siguen la vía secretora, con el objetivo de identificar señales y mecanismos implicados en el control de calidad (QC) en el tráfico intracelular. Nuestro trabajo se centra en el QC a nivel de la interfase RE (Retículo Endoplásmico)-Golgi ya que el RE constituye un orgánulo clave en el QC de proteínas.

En concreto, el trabajo con distintas versiones de Chs3 nos ha permitido demostrar que la N-glicosilación de esta proteína constituye una señal molecular que previene su degradación por el sistema ERAD (ER-Associated Degradation) independientemente de la retención completa de la proteína en el RE. En ausencia de esta modificación postraduccional la proteína consigue salir eficientemente del RE, pero su retención en el RE dispara su degradación mediada por el sistema ERAD. El trabajo con la proteína funcional, pero deficiente en su oligomerización, Δ^{126} Chs3 nos ha mostrado que al quitar la señal de N-glicosilación a esta proteína, ésta era degradada por el sistema ERAD. De la misma manera, proteínas quiméricas de Chs3 que eran sustratos de ERAD por experimentos previos, eran degradadas mucho más eficientemente cuando no estaban glicosiladas. Por lo tanto, nuestros resultados indicarían que la N-glicosilación de Chs3 constituye un mecanismo específico de protección frente a ERAD que actuaría a mayores independientemente del reconocimiento de unidades proteicas mal plegadas. Esta señal estaría así reteniendo a la proteína en el RE previniendo su reconocimiento por la maquinaria de ERAD y posibilitando que se den las condiciones adecuadas que posibiliten la salida del RE.

La caracterización de algunas versiones mutadas de Chs3 sugiere, además, la existencia de vías alternativas de QC en el RE, de tal forma que hemos observado como algunas proteínas parecen ser dirigidas directamente a la vacuola desde la interfase RE/Golgi. Hasta donde sabemos esta vía sería independiente del autofagosoma y seguimos intentando determinar tanto el origen de esta vía como los mecanismos moleculares implicados en la misma.