

Biología Celular Avanzada:

Modificación postraducciona de proteínas

Programa

Introducción. A cargo de los Directores del curso.

N-Glicosilación: N-glicosilación de proteínas. Generalidades. Estructura. Tipos. Maquinaria molecular. Secuencia consenso de N-glicosilación. Efecto sobre las propiedades fisicoquímicas de las proteínas. Rol en el procesamiento y control de calidad de plegamiento de proteínas ERAD. Participación en el direccionamiento intracelular de proteínas. Regulación, tipos y organización de glicosiltransferasas intervinientes en el proceso de N-glicosilación. Herramientas de estudio. Consecuencias en defectos de N-glicosilación. Glicanos como moléculas señalizadoras del destino de proteínas

O-GalNAc glicosilación de proteínas: Glicoproteínas tipo mucinas, diversidad de estructuras glucídicas, funciones de O-glicanos, biosíntesis de O-glicanos, glicosiltransferasas involucradas, organización y regulación de glicosiltransferasas.

Desórdenes Congénitos de Glicosilación (CDG): Conceptos Generales CDG. Clasificación y nomenclatura de los Desórdenes Congénitos de Glicosilación debidos a defectos en formación de N- u O-glicoproteínas. Estrategias metodológicas para el diagnóstico de CDG. Desórdenes Congénitos de la N-Glicosilación más frecuentes. Desórdenes Congénitos de la O-Glicosilación más frecuentes.

Acetilación proteica: Acetilación como regulador de eventos celulares, estrategias de estudio de proteínas acetiladas, modificación postraducciona reversible: acetiltransferasas y deacetilasas, rol de la acetilación en la modulación de la actividad biológica de proteínas.

Ubiquitinación: Descubrimiento del Sistema Ubiquitina Proteasoma.- Complejidad del sistema de señalización mediado por ubiquitina y moléculas relacionadas (UBL). Rol de la cascada de ubiquitinación en el mantenimiento de la homeostasis celular. Patologías asociadas a alteraciones en vía de Ubiquitinación. Desarrollo de estrategia terapéuticas para modular la actividad del sistema ubiquitina proteasoma

S-acilación (palmitoilación) de proteínas: Distintos tipos de Lipidación de proteínas. S-acilación (palmitoilación). Estrategias de detección de proteínas palmitoiladas. Enzimas de la Familia DHHC y su rol como Palmitoiltransferasas. Mecanismo de S-acilación. Palmitoil-proteomas y su anotación. Consecuencias funcionales de la S-acilación. Palmitoilación y su posible rol en Cáncer e infección.

De-acilación de proteínas: Enzimas Involucradas (tioesterasas): Características funcionales y estructurales; Relevancia biológica; Rol en segregación y transporte intracelular de proteínas aciladas; Sustratos; Inhibidores; Rol en patologías.

Arginilación de proteínas: Introducción al estudio de la arginilación postraducción de proteínas. Participación de ATE1 en la vía de degradación proteasomal dependiente de ubiquitina. Modulación de procesos apoptóticos por proteínas arginiladas. Relevancia fisiológica de péptidos/proteínas modificadas por arginilación. Implicancia de la arginilación postraducción de proteínas en el desarrollo embrionario. Participación de ATE1 en otras vías de degradación. Implicancia en procesos neurodegenerativos. Modificación postraducción de proteínas por incorporación covalente de amino ácidos en el N terminal. Arginilación de proteínas por la enzima arginil-tRNA proteína transferasa (Ate1). Identificación de sustratos. Función de las proteínas modificadas. Calreticulina arginilada.

Nitrosilación de proteínas: Biosíntesis del óxido nítrico. Rol del óxido nítrico en eventos fisiológicos y patológicos. Distintos tipos de modificación en proteínas por óxido nítrico. Métodos de detección, identificación y cuantificación de proteínas S-nitrosiladas. Efecto de S-nitrosilación en la función catalítica de enzimas.

Modificaciones postraducción de tubulina: Citoesqueleto, Microtúbulos, Tubulina. Dinamismo de microtúbulos. Modificaciones postraduccionales de tubulina: Tirosinación/detirosinación, Acetilación, Arginilación, Ubiquitinación, Glicosilación, Sumoilación, Palmitoilación, Fosforilación, Poliglicinación, Poliglutamilación: Funciones y posibles implicancias en enfermedades del neurodesarrollo y neurodegenerativas

Fosforilación de proteínas: Tipos. Enzimas involucradas. Implicancias en transducción de señales. Rol en eventos fisiológicos y patológicos.

Bibliografía general

-Molecular Biology of the Cell.

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P.
Garland Science. 2008. 5^{ta} edición.

-Molecular Biology of the Cell.

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P..
Garland Science. 2014. 6^{ta} edición.

-Biología Celular y Molecular.

Lodish, H.; Berk, A.; Matsudaira, P.; Kaiser, C.A.; Krieger, M.; Scott, M.P.;
Zipursky, S.L. and Darnell J. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires,
Argentina. 5^{ta} edición. 2005.

-Molecular Biology of the Cell: The Problems Book.

John Wilson, Tim Hunt

Garland Science. 2008. 5^{ta} edición.

Bibliografía específica

- Anand P, Stamler JS. Enzymatic mechanisms regulating protein S-nitrosylation: implications in health and disease. *J Mol Med (Berl)*. 2012 Mar;90(3):233-44.
- Caramelo JJ, Parodi AJ. A sweet code for glycoprotein folding. *FEBS Lett*. 589:3379-87 (2015). Review.
- Chamberlain LH, Shipston MJ. The physiology of protein S-acylation. *Physiol Rev*. 2015 Apr;95(2):341-76. Review.
- Daniotti JL, Pedro MP, Valdez Taubas J. The role of S-acylation in protein trafficking. *Traffic* 2017, 18:699-710. Review.
- González Montoro A, Chumpen Ramirez S, Valdez Taubas J. The canonical DHC motif is not absolutely required for the activity of the yeast S-acyltransferases Swf1 and Pfa4. *J Biol Chem*. 2015 Sep 11;290(37):22448-59.
- González Montoro A, Quiroga R, Valdez Taubas J. Zinc co-ordination by the DHC cysteine-rich domain of the palmitoyltransferase Swf1. *Biochem J*. 2013 ; 454:427-35
- Hershko, A., and Ciechanover, A. (1998) *Annu Rev Biochem* 67, 425-479
- Magiera MM, Janke C. Post-translational modifications of tubulin. *Curr Biol*. 2014 May 5;24(9):R351-4.
- Martina J.A., Daniotti J.L. and Maccioni H.J.F -Influence of N-glycosylation and N-glycan trimming on the activity and intracellular traffic of GD3 synthase (ST8Sia I). *Journal of Biological Chemistry* 273:3725-3731 (1998).
- Nalepa, G., Rolfe, M., and Harper, J. W. (2006) *Nat Rev Drug Discov* 5, 596-613
- Romero JM, Bizzozero OA. Extracellular S-nitrosoglutathione, but not S-nitrosocysteine or N(2)O(3), mediates protein S-nitrosation in rat spinal cord slices. *J Neurochem*. 2006 Nov;99(4):1299-310
- Ruggiero F.M., Vilcaes A.A., Iglesias-Bartolomé R. and Daniotti J.L. Critical role of evolutionarily conserved glycosylation at Asn211 in the intracellular trafficking and activity of sialyltransferase ST3Gal-II. *Biochemical J*. 469: 83-95 (2015).
- Saha, S. and Kashina, A. Post-translational arginylation as a global biological regulator. (2011) *Developmental Biology*, 358: 1-8.
- Song Y, Brady ST. Post-translational modifications of tubulin: pathways to functional diversity of microtubules. *Trends Cell Biol*. 2015 Mar;25(3):125-36.
- Sriram SM, Kim BY, and Kwon, YT. The N-end rule pathway: emerging functions and molecular principles of substrate recognition. (2011) *Nature Rev. Mol. Cell Biol*.12(11):735-747.
- Wolfe LA1, Krasnewich D. Congenital disorders of glycosylation and intellectual disability. *Dev Disabil Res Rev*.17(3), 211-25 (2013).
- Matthijs, G.; Ryman, D.; Bistué Millón, M.B.; Souche, E. and Race, V. Approaches to homozygosity mapping and exome sequencing for the identification of novel types of CDG. *Glycoconj. J*. **30**, 67–76 (2013).
- Thierry Hennot and Jürg Cabalzar. Congenital disorders of glycosylation: a concise chart of glycoalyx dysfunction. *TIBS*-1129 (2015)