

TEMA 05 – El retículo endoplasmático

INTRODUCCIÓN. EL CITOPLASMA

El citoplasma es la suma de orgánulos más el citosol:

- El citosol o hialoplasma es la parte fluida del citoplasma, hecha mayoritariamente de agua con moléculas en suspensión: aminoácidos, proteínas, ácidos nucleicos, iones.
- Los orgánulos se pueden definir como elementos complejos con una morfología y función determinada.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO

1. Presente en todas las células eucarióticas.
2. ULTRAESTRUCTURA (estructura observable al microscopio electrónico)
 - a. Formado por sáculos aplanados que forman un entramado de túbulos, todos ellos hechos de membrana.
 - b. La membrana del retículo endoplasmático está fusionada con la carioteca o envoltura nuclear y se extiende por el citosol formando un espacio interno y cerrado llamado luz del retículo. La luz del retículo es el 10% del volumen celular total.
3. COMPOSICIÓN QUÍMICA (en masa)
 - 30% de lípidos
 - 70% de proteínas
 - <1% de glúcidos (situados siempre hacia la luz del RE)
4. TIPOS DE RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO
 - a. RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO RUGOSO (RER): es aquel que tiene ribosomas adheridos en la cara citosólica, y están enganchados a ella por la subunidad grande.
 - b. RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO LISO (REL): es liso porque no tiene ribosomas, en cambio, es rico en enzimas. Unos enzimas se encargan de fabricar lípidos y los otros se encargan de detoxificar.
 - c. ELEMENTO TRANSICIONAL: es un tipo de retículo endoplasmático parcialmente rugoso. Es muy escaso en comparación con los otros y de él emergen las vesículas de transporte que contienen proteínas y lípidos que viajan hacia el aparato de Golgi.

FUNCIONES

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS (RER)

- Todas las proteínas inician su síntesis en ribosomas libres del citosol y esta síntesis puede concluir al citosol o los ribosomas pueden desplazarse a la membrana del retículo endoplasmático rugoso para finalizarla.

- Las proteínas, la síntesis de las cuales debe concluir a la membrana del retículo endoplasmático contienen en su estructura una secuencia de aminoácidos llamada péptido señal. Cuando el péptido señal es sintetizado, rápidamente es reconocido por una partícula que se llama SRP a la cual se une. En este momento la traducción queda detenida.

- El conjunto formado por ribosoma, SRP y proteína en formación se desplaza hacia la membrana del retículo endoplasmático rugoso y se une a un receptor de SRP. El inicio de la cadena peptídica es transferido a la luz del retículo endoplasmático rugoso a través de un translocador de proteína llamado SEC61, formando un bucle. A partir de ese momento, la proteína crece hacia el interior de la luz. Finalmente el receptor SRP y la partícula SRP son desplazados y reciclados.

SRP: molécula híbrida, es una ribonucleoproteína, una mezcla de proteína y de ARN. Por eso no se puede hablar de proteína SRP y se dice partícula SRP.

Tenemos dos finales posibles:

1. En el caso de la síntesis de **proteínas polares o hidrofílicas**, la proteína continúa creciendo hacia el interior del RER hasta que aparece un dominio hidrofóbico que queda retenido en la membrana del retículo endoplasmático rugoso. Concluye la síntesis proteica y una enzima peptidasa corta el péptido señal.

A continuación, el translocador expulsa lateralmente el dominio hidrofóbico a la membrana que posteriormente será degradado por enzimas liberándose la proteína polar a la luz.

La destinación de las proteínas polares puede ser la luz del retículo endoplasmático rugoso, la luz de otros orgánulos, proteínas periféricas externas de la membrana plasmática y exportación.

2. En el caso de la síntesis de proteínas transmembrana que tiene un dominio hidrofóbico (apolar), la síntesis proteica continúa hasta que aparece un dominio hidrofóbico que queda retenido en la membrana. El ribosoma se separa de la membrana y continúa la síntesis hasta que aparece un codón de STOP. La peptidasa corta el péptido señal y el translocador expulsa lateralmente el dominio hidrofóbico, que en este caso no es degradado.

La destinación de las proteínas apolares puede ser la membrana del retículo endoplasmático rugoso, la membrana de otros orgánulos o la membrana plasmática. En el caso de que tenga dos dominios hidrofóbicos, las únicas diferencias serían que el péptido señal no sería terminal y no sería eliminado. La proteína tendría dos dominios transmembrana y tres polares. (Y así se repite con todos los dominios que sean).

Dependiendo de donde han sido sintetizadas, las proteínas tendrán un destino u otro:
- Las proteínas que han sido sintetizadas en la membrana del retículo endoplasmático rugoso serán destinadas a:

- Retículo endoplasmático
- Aparato de Golgi
- Lisosomas
- Membrana plasmática
- Exocitosis

- Las que han sido sintetizadas en ribosomas libres del citosol se dirigirán a:

- Citosol
- Núcleo
- Mitocondria
- Peroxisomas

GLUCOSILACIÓN

La mayoría de proteínas sintetizadas al RER son glucosiladas. En cambio, las proteínas sintetizadas al citosol muy raramente se glucosilan y si lo hacen su parte glucídica es mucho más simple estructuralmente.

GLUCOSILACIÓN EN LA MEMBRANA DEL RER:

Una enzima llamada oligosacilariltransferasa, transfiere un oligosacárido reformado a un grupo amino (-NH₂) de uno o más aminoácidos de tipo asparagina de la cadena peptídica en formación.

Este oligosacárido reformado siempre tiene la misma composición: dos residuos de N-acetil-glucosamina, nueve residuos de manosa y tres glucosas.

Este oligosacárido está unido por un enlace pirofosfato a un lípido de membrana que se llama dolicol incorpora los primeros siete monosacáridos a la parte citosólica y a continuación por un movimiento de flip-flop cambia su orientación hacia la luz donde incorpora los siete monosacáridos restantes.

Estos glúcidos experimentan una primera modificación dentro del retículo endoplasmático rugoso que consiste en la incorporación de tres glucosas y una manosa.

SÍNTESIS DE LÍPIDOS (REL)

El retículo endoplasmático liso sintetiza los lípidos de todas las membranas prácticamente. El REL sintetiza los lípidos de las membranas: fosfolípidos, colesterol y ceramidas (precursores de glucolípidos y esfingomielina).

En cuanto al proceso de la síntesis de lípidos, la síntesis de lípidos se realiza siempre en la cara citosólica donde los enzimas encargados tienen sus dominios activos y donde los metabolitos necesarios para la síntesis están disponibles.

De esta manera, la cara citosólica de la bicapa del retículo endoplasmático liso acumula gran cantidad de lípidos y se desequilibra de la cara interna que se queda pobre en lípidos. Este desequilibrio es compensado por una enzima llamada escamblera que hace flip-flop transfiriéndole lípidos de la cara citosólica a la cara interna.

Tiene algunas funciones adicionales:

- **DETOXIFICACIÓN (REL):** Por enzimas de la familia de citocromos P450, que metabolizan compuestos lipofílicos, transformándolos en hidrofílicos. Con otras concentraciones de tóxicos el REL multiplica su superficie. Cuando el tóxico desaparece, el exceso de REL se elimina por autofagia.

- **ACUMULACIÓN DE PRODUCTOS (RER Y REL):** Los sáculos tienen gran capacidad de acumulación de productos de exportación y de productos de deshecho.

- **RESERVA DE Ca²⁺ (RETÍCULO SARCOPLÁSMICO):** En una forma especializada de REL de las células musculares. El retículo sarcoplásmico introduce, por medio de bombas, gran cantidad de Ca²⁺ a su luz (relajación muscular) y las libera de golpe (contracción muscular).

DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS MAL PLEGADAS

MECANISMO DE DEGRADACIÓN: EL PROTEOSOMA

Si una proteína se pliega incorrectamente, es eliminada en el citosol (son inútiles, no pueden hacer su función) pero antes, las proteínas mal formadas son preparadas en la luz del retículo endoplasmático gracias a otras proteínas como:

- La **lectina**, que se une a la parte glucídica de la proteína e identifica cuales están mal plegadas.

- La **disulfuro isomerasa**, que rompe los puentes de disulfuro y da a la proteína una estructura lineal.

- Las **chaperonas**, que evitan la agregación de la proteína.

Después, la proteína mal plegada es expulsada de la luz por un translocador de membrana en un proceso que recibe el nombre de dislocación. En esta dislocación la AAA-ATPasa tira de la proteína hacia el exterior. La N-glucanasa elimina los glúcidos y la ubiquitina – ligasa marca la proteína con moléculas de ubiquitina indicando su destrucción. La proteína ubiquitinizada entra en un complejo proteico llamado proteosoma, es destruida y sus aminoácidos reciclados.

REGULACIÓN DE LA DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS MAL PLEGADAS POR EL SISTEMA UPR

Este sistema funciona gracias a unos sensores. Los sensores son proteínas transmembrana del retículo endoplasmático rugoso que detectan cuando hay exceso de proteínas mal plegadas en la luz.

Hay tres tipos de sensores:

a) Sensor que se activa y corta un ARNm concreto al citosol, eliminando un intrón. El ARNm maduro se traduce a una proteína reguladora de genes 1.

b) Sensor que se activa y promueve la reducción de la traducción de todas las proteínas excepto la de la proteína reguladora 2, que aumenta.

c) Sensor que se activa, viaja por una vesícula a Golgi que después es vertida dentro de Golgi, liberándose su dominio activo, que migra al núcleo y es la proteína reguladora de genes 3.

Las 3 proteínas reguladoras activan la expresión de proteínas de la familia de las chaperonas y de otros genes que ayudan al plegamiento.

BIOGÉNESIS

La membrana del retículo endoplasmático se renueva continuamente.

ORIGEN DE SUS COMPONENTES

- Los lípidos son sintetizados por enzimas de la misma membrana del REL.

- Las proteínas se sintetizan a los ribosomas de la misma membrana del RER.

- Los ribosomas (ver tema de El ribosoma).