

## 7. RETÍCULO ENDOPLÁSMICO RUGOSO (RER)

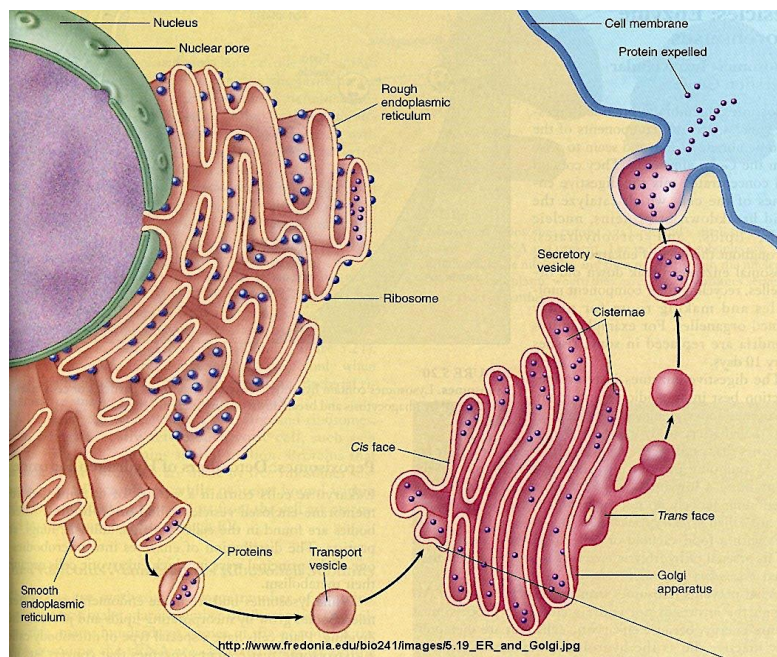
El retículo endoplasmático (RE) es el orgánulo **más grande** en la mayoría de las células.

Es un **complejo de membranas** dispuestas en forma de sacos aplanados y túbulos que están intercalados entre sí. Sus membranas se continúan con la membrana externa e la envoltura nuclear y pueden extenderse hasta la membrana plasmática. La membrana del RE constituye el 50% de todas las membranas de la célula y forma **cisternas, sáculos y túbulos aplanados** que definen un espacio interno denominado **lumen** (10% del volumen celular).

Hay 2 tipos de RE:

- **El RE rugoso (RER)**, que posee ribosomas en su cara externa o citosólica y se ocupa de la síntesis y procesamiento de proteínas, aparece en todas las células, excepto en eritrocitos.
- **El RE liso (REL)**, no posee ribosomas y se ocupa del metabolismo de lípidos.

Los ribosomas se unen por la subunidad 60S a las proteínas de membrana del RER: **riboforinas**. A mayor número de moléculas de riboforina en el RER, más ribosomas quedan adheridos a él. Sólo se unen a la membrana del RER los RNAm que codifican proteínas con un péptido señal reconocido por receptores de la membrana del RER.



La membrana del RER está compuesta por **70% de proteínas** y **30% lípidos** (tiene menos colesterol y glucolípidos (esfingomielina) que la membrana citoplasmática).

La hemimembrana interna es rica en fosfatidilcolina y AG saturados. En ocasiones puede ser granular y heterogéneo formando inclusiones cristalinas llamadas **cuerpos de Russell** que se pueden observar en el interior del RER.

### Funciones:

#### 1. Síntesis de proteínas:

Las proteínas sintetizadas por ribosomas del RER tienen varios destinos: el exterior celular, el interior de otros orgánulos y formar parte de proteínas integrales de membrana (**BIR-07**) cuya orientación se determina por parte del RE (**BIR-05**). Todas estas proteínas están glicosiladas.

El **proceso de síntesis** de proteínas en ribosomas del RER es el siguiente:

- Toda síntesis proteica independientemente de su destino comienza en el **citósol**. Empieza con la unión de los RNAm localizados en el citósol, uniéndose en primer lugar la subunidad pequeña ribosomal y posteriormente la grande para comenzar la traducción.

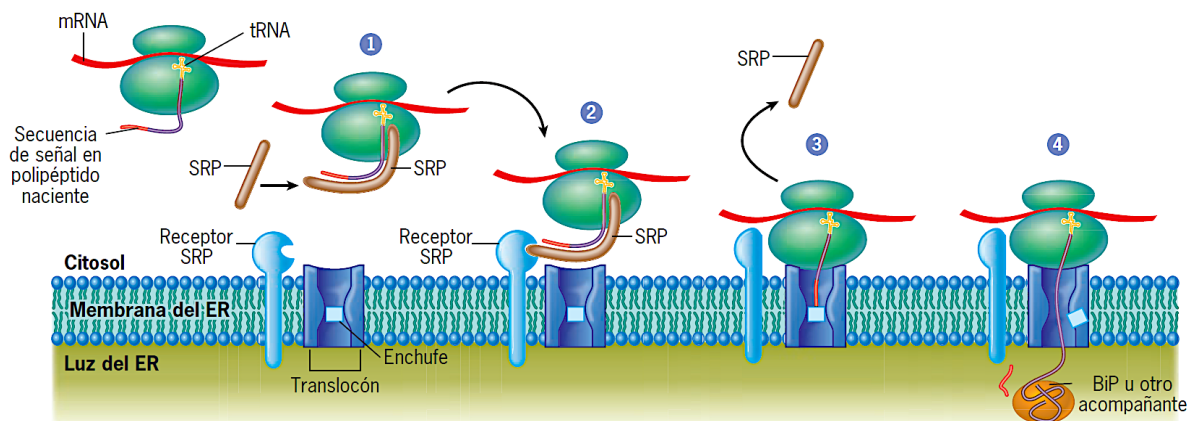
Lo primero que se traduce de estos ARNm es una secuencia inicial de nucleótidos a partir de la cual se sintetizan una cadena de aproximadamente 70 aa (**péptido señal**) y que define el destino de la proteína. (**BIR-20**)

- El péptido señal es reconocido por la **proteína que reconoce señal (SRP)**, formada por 6 cadenas polipeptídicas diferentes y un RNA 7S, soluble en el citósol. La unión péptido señal-SRP detiene temporalmente la síntesis proteica.
- El complejo formado por ribosoma + ARN m + péptido señal+ SRP difunde por el citósol hasta que es reconocida por una proteína integral del RER, llamada proteína docking (**receptor de SRP**).
- El ribosoma se une al RER por la riboforina y la SRP se libera (hidrólisis de GTP), vuelve al citósol y se reanuda la síntesis.

Todo el complejo anterior interacciona con un **traslocador**. El péptido señal queda unido a este mientras que el resto de la cadena se va traduciendo y liberando hacia el interior (hay hidrólisis de ATP). Una peptidasa presente en el RE escinde el péptido señal del resto de la cadena. Una vez completada la síntesis, la cadena de aa adopta su conformación tridimensional y el ribosoma se libera de la membrana.

Existe una **variación en el número y disposición del péptido señal** dependiendo del destino de la proteína:

- Si la proteína queda almacenada en el interior del RER, el péptido señal es hidrolizado. Estas proteínas llevan una secuencia de retención en el RER (**secuencia KDEL**) que impide su salida del lumen.
- Si la proteína queda anclada en la membrana del RER el péptido señal no es hidrolizado.
- Si la proteína es de secreción o lisosomal pasa al interior del lumen. Estas proteínas en el lumen están completamente plegadas y se unen a enzimas modificadoras, que ayudan a la translocación y al plegamiento correcto de las proteínas. Estos enzimas son:
  - **Proteína de unión (BiP)**: Chaperona de la familia hsp70, favorece la entrada en el lumen de la proteína, impide su precipitación, ayuda al plegamiento creando puentes disulfuro correctos.
  - **Calnexina y calreticulina (BIR-19)**: chaperonas que reconocen los glúcidos de las glucoproteínas en el lumen y facilitan el correcto plegamiento. Si tras varios ciclos, el plegamiento es incorrecto, estas chaperonas retrotranslocan la proteína al citósol para su degradación en los proteosomas marcadas por ubiquitina. (**BIR-19**)
  - **Proteína disulfuro isomerasa**: evita la formación de puentes disulfuro incorrectos, manteniendo las proteínas en su estado reducido.



## 2. N-glicosilación de proteínas:

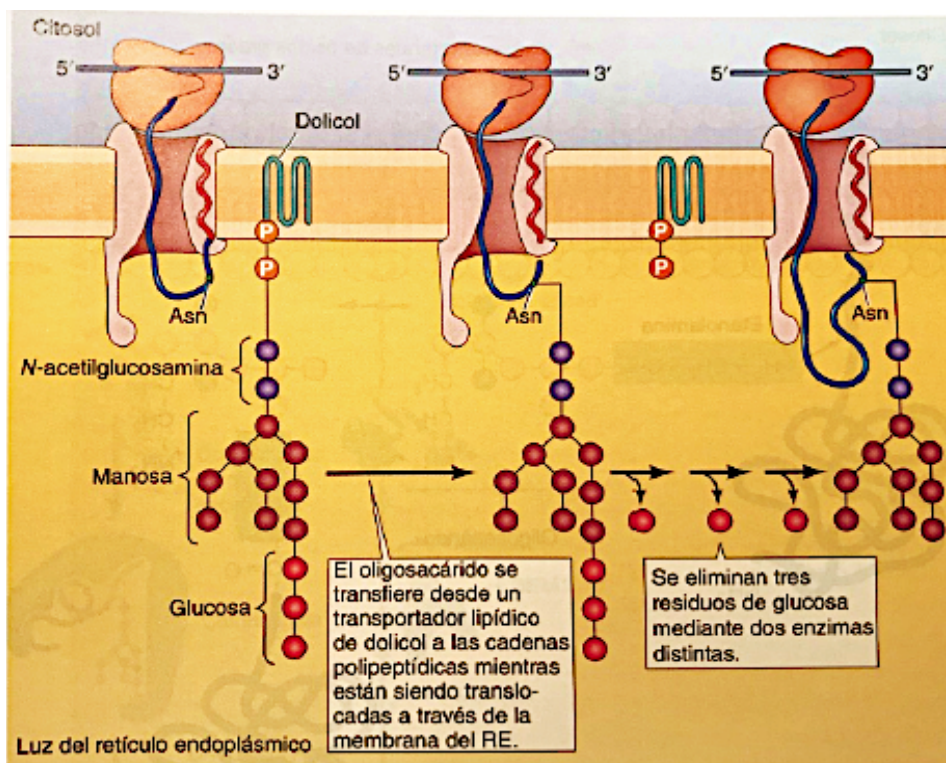
Las proteínas sintetizadas en ribosomas del RER sufren **glicosilación**: se añaden unidades de oligosacáridos (14 residuos de azúcar) a los residuos de Asn de las cadenas polipeptídicas en crecimiento. Fases:

El oligosacárido se encuentra unido al dolicol fosfato en la cara luminal del RE. Es transferido en bloque, por la enzima **oligosacaril-transferasa**, desde el dolicol fosfato a grupos NH<sub>2</sub> de asparragina de la proteína, para dar enlaces N-glicosídicos.

Los N-oligosacáridos (formados en el RER) son los oligosacáridos más comunes que se encuentran en las glicoproteínas. Menos frecuentes son los O-oligosacáridos sobre residuos de Ser o Thr que se sintetizan en el Golgi.

Hay **tres residuos de glucosa que se eliminan** mientras la proteína permanece en la luz del RE. Esta proteína sufre más modificaciones en el Aparato de Golgi.

La glicosilación **evita la agregación de proteínas** en el RE, y añaden señales que **promueven el plegamiento** de las proteínas y promueve su distribución en la vía secretora.



En el **RE** se produce un **control de la calidad** de las **proteínas sintetizadas**.

De modo que aquellas defectuosas son sacadas al citosol y eliminadas.

Las proteínas llamadas **chaperonas** juegan un papel esencial en el plegamiento y la maduración de las proteínas recién sintetizadas (**BIR-05, 19**). Son también ellas las encargadas de detectar errores y marcar proteínas para su degradación.

La degradación asociada a ER (**ERAD**, ER-associated degradation), asegura que las proteínas aberrantes no se transporten a otras partes de la célula, ya que pueden tener consecuencias negativas. Más de 60 enfermedades humanas, incluida la fibrosis quística, se atribuyen a errores en la vía ERAD.