



Mi Universidad

Resumen

Brayan Henry Morales López

Degradación de Proteínas

Parcial III

Biología Molecular

Licenciatura en Medicina Humana

Cuarto Semestre

Introducción:

Las proteínas son macromoléculas fundamentales para el mantenimiento de la vida. Están compuestas por largas cadenas de aminoácidos unidas mediante enlaces peptídicos, cuya secuencia y estructura tridimensional determinan su función biológica específica. Estas biomoléculas desempeñan un papel central en prácticamente todos los procesos celulares: actúan como enzimas que catalizan reacciones químicas, como anticuerpos que defienden al organismo de agentes patógenos, como receptores de señales en la membrana celular y como componentes estructurales de tejidos y órganos. Además, participan en el transporte de moléculas, el almacenamiento de nutrientes y la regulación del metabolismo.

Existen distintos tipos de proteínas según su función: estructurales (como el colágeno o la queratina), de transporte (como la hemoglobina), reguladoras (como las hormonas peptídicas), enzimáticas, inmunológicas, entre muchas otras. La síntesis y mantenimiento adecuado de estas proteínas es esencial para la homeostasis celular y sistémica. Sin embargo, su función no es eterna. Las proteínas pueden sufrir daños estructurales por estrés oxidativo, mutaciones, mal plegamiento o envejecimiento natural. Además, ciertas proteínas solo se requieren en momentos específicos, como durante el desarrollo embrionario, la respuesta inmune o la adaptación al estrés celular.

Por estas razones, el organismo cuenta con sistemas sofisticados para controlar no solo la síntesis, sino también la degradación de proteínas, un proceso dinámico y vital que asegura la renovación continua del proteoma celular. La degradación proteica permite eliminar proteínas defectuosas o no funcionales, controlar la duración de la actividad de proteínas reguladoras y generar aminoácidos reutilizables para la síntesis de nuevas proteínas. Este mecanismo no es aleatorio ni desordenado, sino que responde a señales celulares específicas y se lleva a cabo principalmente a través de dos vías bien caracterizadas: el sistema ubiquitina-proteasoma y la autofagia lisosomal.

El sistema ubiquitina-proteasoma se encarga principalmente de degradar proteínas citosólicas y nucleares marcadas con ubiquitina, mientras que la autofagia, particularmente la macroautofagia, se especializa en la degradación de estructuras más grandes, incluyendo orgánulos completos. Ambos mecanismos son altamente conservados evolutivamente y están finamente regulados.

DEGRADACION DE PROTEINAS



Funcion esencial:

Mantener la homeostasis proteica
(Proteostasis)

Objetivos principales:

- Eliminar proteínas mal plegadas, dañadas o envejecidas.
- Regular procesos celulares mediante la degradación controlada de proteínas funcionales.
- Recuperar aminoácidos para reciclaje o producción de energía.

2- Principales vías de Degradación:

2.1 Vía ubiquitina-proteasoma (Dependiente de ATP)

• Ubicación:

Citosol y Nucleo.

Substratos:

Proteínas citosolicas y nucleares, solubles, de vida corta.



2.1.1 = Ubiquitinación (marcar para degradar)

◦ Enzimas clave :

1- E1 (activadora de ubiquitina)

- Activadora de ubiquitina en un proceso dependiente de ATP.

2- E (conjugadora)

- Transfiere ubiquitina desde E₁ a E₃.

◦ E₃ (ligasa) :

- Determina la especificidad del sustrato ; transfiere la ubiquitina al residuo de lisina del sustrato.

◦ Poliubiquitinación :

- Unión de múltiples ubiquitinas (en K4) → Señal para degradación por proteosoma

2.1.2 Complejo Proteosoma 26S.

◦ Estructura :

- 20S : Núcleo catalítico, forma cilíndrica.
- 19S : Subunidades reguladoras (reconocen ubiquitina, desenrollan proteína, eliminan ubiquitina y la introducen al canal catalítico.)

Degradación :

- Desdoblamiento de la proteína.
- Translocación al canal catalítico del 20S.

2.2 - Vía Lisosoma / Autofagica (Independiente de ubiquitina directa)

Ubicación :

Lisosoma.

Sustratos :

Organulos, proteínas de vida larga, agregados (componentes)

Autofagia Macro (Macroautofagia)

Etapas:

- Inducción (por estrés, ayuno, hipoxia).
- Nucleación del fagoforo (memb en exon)
- Elongación y cierre del Autoragosoma.
- Fusión: con lisosoma → Autofagolisosoma.
- Degradación: por enzimas lisosomales.

Regulación:

- **MTOR**: Inhibición principal de la autofagia.
- **AMPK**: Activador en condiciones de bajo ATP.

Autofagia Micro:

Características:

- Directa invaginación de membrana lisosomal.
- Entra material citosólico sin formar autophagosome.
- Menos estudiada, pero más relevante en animales.

Autofagia Mediada por chaperonas (CMA)

- Reconocimiento: **Mohu** KFERQ guía la proteína a la membrana del lisoso.
- Chaperonas citosólicas: **Hsc70** guía la proteína a la membrana lisosomal.
- Receptor: **LAMP-2A** en la membrana lisosomal.

3 - Factores que Determinan la ruta de degradación:

- Tipo de proteína.

Soluble, mal plegada. → Ubiquitina - Proteasoma.

Agregados o proteínas de vida larga → Autofagia.

Conclusión:

En conclusión, la degradación de proteínas es un proceso esencial y finamente regulado que permite a la célula mantener su equilibrio interno, adaptarse a cambios ambientales y garantizar la calidad funcional de su maquinaria proteica. A través de sistemas altamente especializados como el proteasoma y la autofagia, el organismo puede eliminar proteínas dañadas, mal plegadas, envejecidas o simplemente innecesarias, evitando su acumulación y previniendo efectos tóxicos sobre la célula.

Lejos de ser un mecanismo pasivo de "reciclaje", la degradación proteica desempeña un papel activo en la regulación de procesos clave como el ciclo celular, la apoptosis, la respuesta inmune, el metabolismo y la diferenciación celular. Su alteración, ya sea por hiperactividad o insuficiencia, se ha asociado con múltiples enfermedades humanas, lo que subraya su relevancia tanto en fisiología como en patología.

Estudiar la degradación de proteínas no solo proporciona una visión más completa del control molecular en las células, sino que también representa una fuente de oportunidades terapéuticas, ya sea promoviendo o inhibiendo selectivamente esta degradación en contextos clínicos específicos. Así, el conocimiento profundo de estos mecanismos continúa siendo un área prioritaria en la biología celular, la bioquímica y la medicina contemporánea.

Referencias:

1. Ciechanover, A. (2005). *Intracellular protein degradation: From a vague idea, through the lysosome and the ubiquitin-proteasome system, and onto human diseases and drug targeting*. **Cell Death and Differentiation**, **12**(9), 1178–1190. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401702>
2. Varshavsky, A. (2017). *The ubiquitin system, autophagy, and regulated protein degradation*. **Annual Review of Biochemistry**, **86**, 123–128. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044859>
3. Dikic, I. (2017). *Proteasomal and autophagic degradation systems*. **Annual Review of Biochemistry**, **86**, 193–224. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044908>
4. Klionsky, D. J., Petroni, G., Amaravadi, R. K., Baehrecke, E. H., Boya, P., & Xia, B. (2021). *Autophagy in major human diseases*. **EMBO Journal**, **40**(19), e108863. <https://doi.org/10.15252/emj.2021108863>

