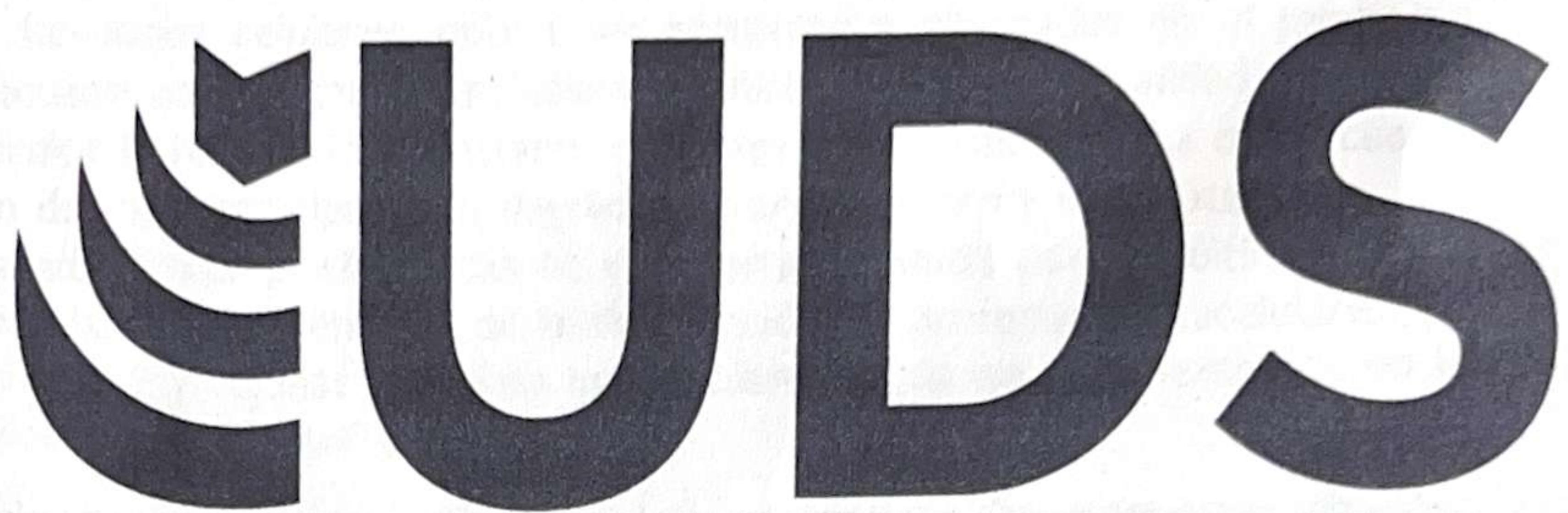




Mi Universidad

Diagrama de degradación de proteínas

Carla Sofia Alfaro Domínguez

Parcial 3

Biología molecular

Dra. Montserrat Stephanie Bravo Bonifaz

Medicina Humana

Cuarto semestre grupo A

La Trinitaria, Chiapas, a 20 de mayo del 2025

INTRODUCCIÓN

La degradación de proteínas es un proceso esencial para el mantenimiento de la homeostasis celular. Las proteínas, aunque vitales para prácticamente todas las funciones celulares, deben ser reguladas y eliminadas en el momento adecuado para evitar acumulaciones dañinas, mantener la calidad proteica y permitir la renovación constante de componentes celulares. La célula cuenta con dos vías principales de degradación proteica: la vía del proteasoma, que degrada proteínas citosólicas de vida corta marcadas por ubiquitina, y la vía lisosomal, que se encarga de la degradación de proteínas extracelulares, de membrana y algunas proteínas intracelulares mediante mecanismos como la endocitosis y la autofagia.

Cada una de estas rutas utiliza complejos enzimáticos altamente especializados, como las catepsinas lisosomales o las proteasas del proteasoma, y están finamente reguladas por señales moleculares. La correcta función de estos sistemas es crucial, no solo para el reciclaje de aminoácidos, sino también para la regulación del ciclo celular, la respuesta al estrés, la eliminación de proteínas mal plegadas y el control de la calidad proteica. Por ello, alteraciones en estos procesos están implicadas en diversas enfermedades humanas, incluyendo trastornos neurodegenerativos, enfermedades genéticas lisosomales y algunos tipos de cáncer.

Degradación de Proteínas

Es: Es el proceso mediante el cual las proteínas celulares son descompuestas en sus componentes más básicos, como péptidos más pequeños y aminoácidos.

Proteínas que se degradan:

• Factores de transcripción

Son proteínas que activan o inhiben genes

• Proteínas de vida corta

Están diseñadas para funcionar solo por minutos u horas.

• Proteínas mal plegadas

Cuando una proteína no adopta su forma correcta, no puede realizar su función, el sistema de control de calidad de la célula las reconoce y las envía a degradación

• proteínas dañadas

Rayos UV, calor, estrés oxidativo y otros factores pueden dañar proteínas, estas deben eliminarse.

Importancia:

→ **Regular funciones celulares:** Las proteínas regulan y controlan procesos vitales como el metabolismo, la división celular o la transcripción de genes

→ **Eliminar proteínas dañadas o mal plegadas**

→ **Reciclar materiales**

→ **Evitar acumulación peligrosas**

Factores que regulan la degradación:

→ **Nutrientes:** Ayuno estimula autofagia.

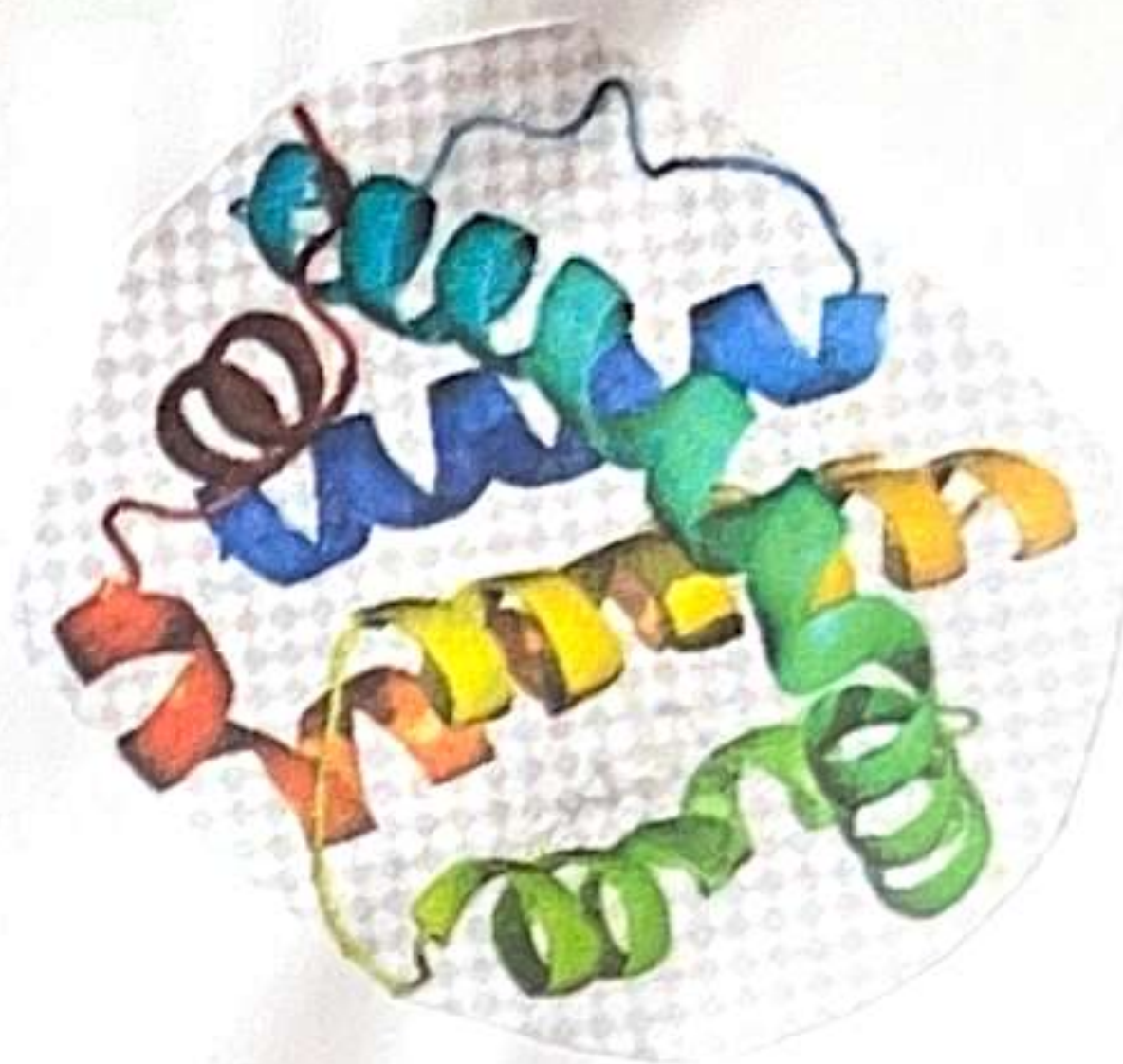
→ **Insulina:** Inhibe degradación muscular.

→ **Glucocorticoides:** Estimulan proteólisis.

→ **Estrés oxidativo:** Activa degradación por daño estructural.

Aplicaciones Terapéuticas:

- 1.- Uso de inhibidores del proteasoma en el tratamiento del cáncer
- 2.- PROTACs → degradadores dirigidos de proteínas
- 3.- Implicaciones en enfermedades neurodegenerativas
- 4.- Regulación de proteínas inmunológicas y antiinflamatorias



Principales vías de degradación:

• Proteasoma (vía ubiquitina - proteasoma): vía citoplasmática dependiente de ATP

✓ Proteínas marcadas con una molécula llamada ubiquitina, son dirigidas al proteasoma, una estructura celular que actúa como una trituradora molecular.

✓ Degrada principalmente proteínas dañadas, mal plegadas o que ya no son necesarias.

✓ Es la vía más selectiva y específica para degradar proteínas.

• Vía lisosomal (endocitosis, autofagia)

→ Mecanismo celular que degrada proteínas y orgánulos en el lisosoma.

→ Involucra enzimas digestivas activas. — — — →

→ Participa en el reciclaje de componentes celulares y eliminación de residuos.

Tipos de procesos lisosomales

• Endocitosis

• Fagocitosis

• **Autofagia** →

• Proceso central de la vía lisosomal.

• Formación del autofagosoma.

• Fusión con el lisosoma.

• Degradación del contenido y reciclaje.

Vía Ubiquitina

Proteasoma

A) Señalización por ubiquitina

1.- Activación de ubiquitina (E1)

- ubiquitina (76 da) se activa al unirse covalentemente a E1 mediante un enlace tioéster con ATP

2.- Conjugación (E2)

- Ubiquitina es transferida desde E1 a la enzima conjugadora E2

3.- Ligación (E3 ligasa)

- E3 reconoce la proteína blanco
- Facilita transferencia de ubiquitina desde E2 a un residuo de lisina de la proteína
- se forman cadenas de poliubiquitina

B- Degradación por el proteasoma 26S

1- Reconocimiento del sustrato

- La subunidad 19S del proteasoma reconoce la C. de poliubiquitina.
- Ubiquitinas son removidas por enzimas desubiquitinantes.

2.- Desenrollamiento y translocación

- ~ Proteína se desenrolla por act. ATPasa de la subunidad 19S.
- ~ se introduce en el canal del Proteasoma 20S.

3.- Proteólisis

- subunidades B del 20S tienen actividad proteasa tipo:

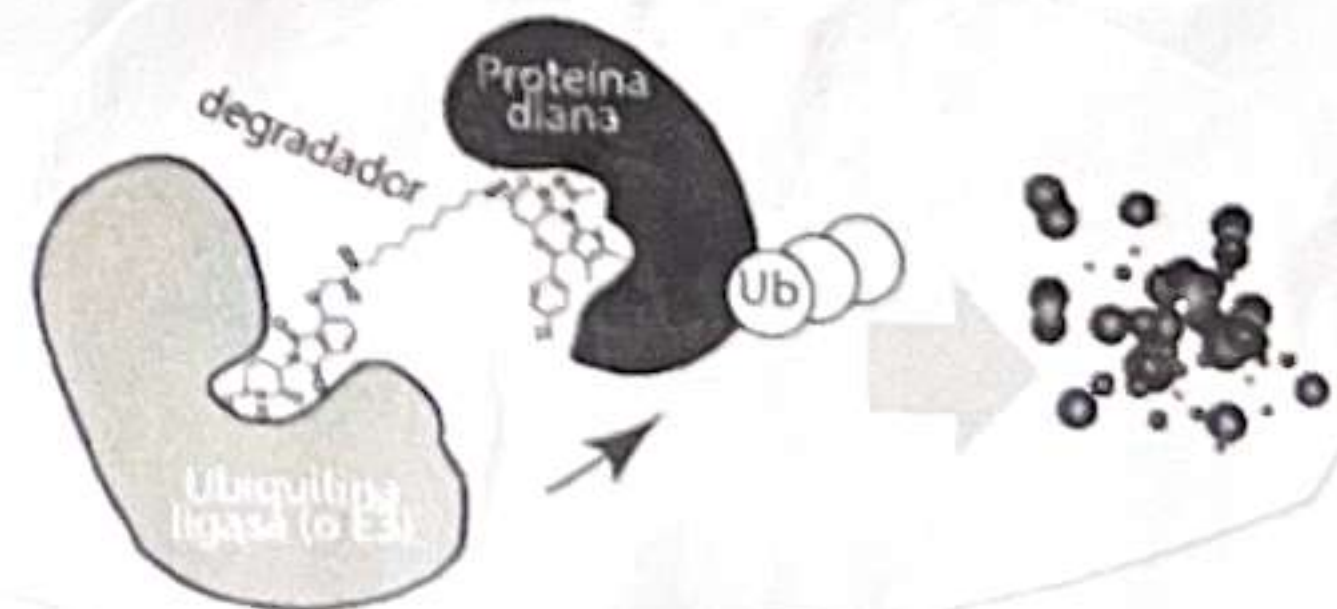
- Trypsina-Like
- Quimiotripsina-Like
- Peptidil-glutamil-peptidasa-Like
- se rompen enlaces peptídicos

Peptidos de 3-25 aminoácidos

4.- Liberación

Peptidos salen del proteasoma al citosol

Aminoácidos los degradan a los aminoácidos libres



Vía Lisosomal

1. Reconocimiento y selección de Proteínas

- Las proteínas que serán degradadas por esta vía suelen ser:
 - De membrana o extracelulares.
 - Intracelulares de vida larga o dañadas.
- Algunas proteínas citosólicas son marcadas por motivos específicos (como la secuencia KFERQ) para ser reconocidas por la maquinaria lisosomal.

2. Vías de entrada al lisosoma

→ 3 mecanismos principales →

a) Endocitosis

- Principal para proteínas extracelulares y de membrana.
- Involucra la incorporación de materiales del exterior por vesículas.
- Fagocitosis**: Engloba partículas grandes.
- Pinocitosis**: Engloba fluidos y pequeñas moléculas.
- Endocitosis mediada x receptores**: Proteínas específicas son internalizadas tras unirse a receptores en la membrana.
- Las vesículas se fusionan con endosomas, y estos maduran hasta formar endosomas tardíos que luego se fusionan con lisosomas.

b) Autofagia

- 3 tipos:
 - Macroautofagia**: Se forma autofagosoma que engloba proteínas y luego se fusiona con el lisosoma.
 - Microautofagia**: Invaginación directa de la membrana lisosomal.
- Autofagia mediada x chaperonas (CMA)**:

c) Fusión de vesículas específicas

- Algunas vesículas transportan proteínas directamente desde el aparato de Golgi al lisosoma para su degradación.

3. Fusión con el lisosoma

- Las vesículas cargadas de proteínas (autofagosomas, endosomas, etc) se fusionan con el lisosoma.
- El lisosoma contiene enzimas hidrolíticas activas en pH ácido como proteasas, lipasas y nucleasas.

4. Degradación proteica

- Las enzimas lisosomales, especialmente las catepsinas, degradan las proteínas en péptidos y luego en aminoácidos libres.

- Estas enzimas están activas en el ácido del lisosoma.

5. Reciclaje de productos

- Los aminoácidos, azúcares y lípidos generados son transportados al citosol mediante transportadores específicos en la membrana lisosomal.
- Estos productos se reutilizan para la síntesis de nuevas proteínas o como fuente de energía.

- Reconoce proteínas con una secuencia KFERQ.

- Chaperonas citosólicas (Hsc70) → Dirigen proteínas al receptor LAMP-2A de la membrana del lisosoma.

- Se trasladan al interior del lisosoma para su degradación.

CONCLUSION

La degradación de proteínas no es un proceso secundario, sino un pilar fundamental en la fisiología celular. A través de la vía lisosomal y la vía del proteasoma, las células eliminan proteínas defectuosas, controlan procesos biológicos claves y se adaptan a cambios ambientales o de estrés. En particular, la vía lisosomal ofrece una capacidad versátil para degradar no solo proteínas, sino también complejos macromoleculares y organelos enteros, lo cual es indispensable en situaciones como el ayuno, la diferenciación celular o la defensa contra patógenos.

Desde el punto de vista médico, comprender estos mecanismos es vital. Disfunciones en las vías de degradación proteica están asociadas a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson, enfermedades de almacenamiento lisosomal como la enfermedad de Gaucher, y a mecanismos de resistencia en cáncer. Por ello, estas rutas representan objetivos terapéuticos estratégicos, y su estudio abre puertas al desarrollo de tratamientos dirigidos, como inhibidores del proteasoma, activadores de la autofagia, o terapias génicas para corregir deficiencias en enzimas lisosomales. En resumen, el conocimiento profundo de estas vías no solo revela los mecanismos básicos de la vida celular, sino que también tiene un impacto directo en la innovación médica y el tratamiento de múltiples patologías.

BIBLIOGRAFIA

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). Biología molecular de la célula (6ª ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Antologia
- Biología celular y molecular (8ª ed.). Editorial Médica Panamericana.