



Mi Universidad

Proteólisis

Daniel Esteban Hernández Méndez

Parcial III

Biología molecular

Dra Stephanie Bonifaz

Licenciatura en Medicina Humana

Cuarto semestre, grupo B

Comitán de Domínguez, Chiapas a 30 de mayo de 2025

Introducción

La proteólisis es un proceso esencial para la vida de todas las células, ya que permite descomponer proteínas que ya no son útiles, están dañadas o mal plegadas, esta degradación no solo ayuda a mantener el equilibrio y la limpieza dentro de la célula, sino que también regula funciones tan importantes como el crecimiento celular, la respuesta al estrés y la defensa ante infecciones como se revisará más adelante.

Existen dos grandes sistemas encargados de llevar a cabo esta tarea: la vía ubiquitina-proteasoma y la vía lisosomal. La primera de ellas actúa de manera muy selectiva, marcando proteínas específicas con una "etiqueta" llamada ubiquitina para luego destruirlas en una estructura especializada llamada proteasoma. En cambio, la vía lisosomal se encarga de degradar tanto materiales internos como externos, incluyendo organelos, bacterias o proteínas en grandes cantidades, mediante enzimas digestivas que se encuentran dentro del lisosoma, el conocerlas resulta en una contribución al enriquecimiento de conocimientos personales.

DEGRADACIÓN DE PROTEINAS

Definición

Proceso biológico fundamental que permite el reciclaje de aminoácidos, la regulación de funciones celulares y eliminación de proteínas mal plegadas o dañadas.

Se lleva a cabo en compartimentos celulares especializados mediante mecanismos dependientes de energía y señales específicas.

Vías

Vía ubiquitina-proteasoma

Localización → Citoplasma - núcleo

Tipos → • K48 • K63

Mecanismo → • La proteína es marcada con múltiples moléculas de ubiquitina mediante una cascada enzimática (E1, E2, E3)

• El proteasoma 26S reconoce la cadena de ubiquitina y degrada la proteína en péptidos.

Características → • Requiere ATP
• Altamente selectiva

Proteínas reguladoras → • Fx de transcripción NF- κ B
• Ciclina-oncos

Enzimas → E1 (activadora de ubiquitina) E2 (enzima conjugadora) E3 (ligasa)

Vía lisosomal

Localización → Lisosomas

Subtipos → a) Macroautofagia → Se forman autofagosomas que envuelven orgánulos y proteínas citosólicas, que se fusionan con los lisosomas.

b) Microautofagia → Incorporación directa por invaginación lisosomal

c) Autofagia mediada por chaperonas (MA) → Transporte proteínas con motivos KFERQ al lisosoma mediante HSC70 y LAMP-2A.

vía ubiquitina - proteosoma

¿Qué es?

Mecanismo fundamental de degradación de proteínas en células eucariotas.

Controla la calidad proteica y regula procesos celulares como:

- a) Ciclo celular
- b) Apoptosis
- c) Respuesta al estrés
- d) Expresión génica

Ubiquitinación

I. Activación de ubiquitina (E1)

- La E1 activa la ubiquitina en un proceso ATP dependiente.
- Forma un enlace tioéster entre el grupo C-terminal de la ubiquitina y un residuo de cisteína de E1.

II. Transferencia a E2

- La ubiquitina activada se transfiere a un enzima conjugador (E2) mediante un enlace tioéster.

III. Ligación a la proteína diana (E3)

- Enzima ligasa (E3) reconoce la proteína sustrato específico

IV. Poliubiquitinación

- Se añade una cadena de poliubiquitina, comúnmente unida a través de la, de

Reconocimiento y degradación por el proteosoma

I. Estructura del proteosoma 26S

Formado por → Subunidad 20S → degrada las proteínas

Subunidades 19S → reconocen proteínas ubiquitinadas, desenrollan, desubiquitinan y las introducen en el canal 20S.

II. Proceso de degradación.

01. Reconocimiento de la cadena de poliubiquitina
02. Eliminación de la cadena de ubiquitinas (desubiquitinación)
03. Desnaturalización y translocación de la proteína al canal catalítico.
04. Degradación en péptidos cortos.
05. Reciclaje de ubiquitina

vía lisosomal

+ Procesamiento y degradación de sustratos.

- Fusión del lisosoma con la vesícula portadora
- Activación de enzimas lisosomales
- Degradación del contenido.
- Reciclaje de productos.

+ Funciones celulares clave

- Renovación celular
- Respuesta al ayuno
- Presentación antigénica
- Apoptosis

+ Regulación.

- mTOR → inhibe la autofagia en condiciones de abundancia de nutrientes
- AMPK → activa la autofagia en condiciones de estrés energético.
- TFEB → factor de transcripción que promueve la biogénesis lisosomal y la autofagia.

Señales de degradación.

Motivos estructurales o secuencias específicas que determinan la vida media de una proteína.

Ejemplos.

- a) Motivos PEST
Rápida degradación
- b) Secuencias N-terminales específicas
- c) Desnaturalización, oxidación o ubiquitinación como señales adquiridas.

DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS

Regulación de la degradación proteica

a) Hormonal

- Insulina → Efecto anabólico
- Glucocorticoides → Efecto catabólico

b) Nutricional

- Presencia de az inhibe proteólisis

c) Fisiológica y patológica

- Inflamación activa la proteólisis vía citocinas ($\text{TNF}\alpha$, IL-6)
- Hipoxia, estrés oxidativo o infecciones aumentan la actividad lisosomal y proteosomal.

DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS

Implicaciones clínicas

a) Desórdenes por acumulación de proteínas

Ejemplos.

+ Alzheimer

+ Parkinson

+ Huntington

Mecanismo

Disfunción de UPP y autofagia, causando estrés celular y muerte neuronal.

b) Trastornos por degradación excesiva.

I. Caquexia → Pérdida muscular grave en enfermedades crónicas.

II. Distrofias musculares → Activación descontrolada de vías de degradación.

c) Terapias dirigidas

I. Inhibidores del proteosoma → Bortezomib. → Tratamiento en mieloma múltiple.

II. Modulación de la autofagia → Posible intervención en cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

Conclusión

La proteólisis es mucho más que una simple destrucción de proteínas, se trata de un sistema organizado y controlado que permite a la célula adaptarse, sobrevivir y funcionar correctamente, es indispensable conocer que tanto la vía ubiquitina-proteasoma como la vía lisosomal cumplen roles distintos pero complementarios, como se revisó anteriormente, una se enfoca en la degradación precisa y rápida de proteínas específicas, y la otra en la limpieza y reciclaje general de componentes celulares.

Cuando estas vías fallan o se alteran, pueden surgir enfermedades graves como el cáncer, trastornos neurodegenerativos o problemas del sistema inmune, es por esto que entender cómo funcionan estos sistemas no solo es importante desde el punto de vista biológico, sino también para el desarrollo de tratamientos y terapias que puedan corregir estos desequilibrios ocurientes en el organismo humano.

Bibliografía

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2010). Biología molecular de la célula (5.^a ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Cooper, G. M., & Hausman, R. E. (2010). La célula: Una aproximación molecular (5.^a ed.). Editorial Médica Panamericana
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Scott, M. P. (2008). Biología celular y molecular (6.^a ed.). Editorial Médica Panamericana.