Mapa Mental.

Esmeralda Pérez Méndez

Cuarto B

Biología molecular.

Dra. Stephenie Monserrat Bravo Bonifaz.

Medicina Humana

Tercer parcial.

Comitán de Domínguez, Chiapas 20 de abril del 2025

Introducción

La degradación de proteínas es un proceso fundamental en la biología celular que permite mantener el equilibrio proteico (proteostasis) dentro de los organismos. Este fenómeno es tan importante como la síntesis de proteínas, ya que garantiza la eliminación de proteínas dañadas, mal plegadas o innecesarias, y regula múltiples funciones celulares mediante el control de la concentración de proteínas clave. Existen dos principales sistemas de degradación en células eucariotas: el sistema ubiquitina-proteasoma y el sistema lisosomal/autofágico. Ambos sistemas operan en estrecha coordinación para mantener la homeostasis celular y permitir respuestas adaptativas frente a estímulos internos y externos, como el estrés oxidativo, la privación de nutrientes o las señales hormonales.

El sistema ubiquitina-proteasoma es altamente selectivo y dependiente de ATP. En él, las proteínas destinadas a ser degradadas son marcadas con múltiples moléculas de ubiquitina, una pequeña proteína reguladora, lo que facilita su reconocimiento y posterior degradación por el proteasoma 26S. Por otro lado, el sistema lisosomal, especialmente a través del proceso de autofagia, es responsable de la degradación a gran escala de componentes celulares, incluyendo proteínas citosólicas, organelos dañados y agregados proteicos. Esta vía es esencial durante condiciones de estrés celular y en la eliminación de estructuras dañadas o envejecidas.

La alteración en los mecanismos de degradación proteica se asocia con múltiples enfermedades humanas, como enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson), ciertos tipos de cáncer y trastornos inflamatorios. Comprender la degradación de proteínas es, por tanto, esencial no solo para entender la fisiología celular básica, sino también para el desarrollo de intervenciones terapéuticas en patologías en las que la proteostasis está comprometida.

Degradación de Proteínas

La degradación de proteínas es el proceso altamente regulado mediante el cual las cel. descomponen proteínas intracel. o extracel. en péptidos y aminoácidos.

Este mecanismo es esencial para el recambio proteico, la eliminación de proteínas dañadas o mal plegadas y la regulación de funciones celulares específicas como el ciclo celular, la apoptosis y la respuesta al estrés.

Papel Fisiologico.

- Homeostasis proteica (Proteostasis).
- Remodelación cel. durante el desarrollo embrionario.
- Adaptación metabolica a diferentes estados energeticos.
- Mantenimiento de la calidad proteica (PQC- Protein Quality Control).

Inhibidores farmacologicos relevantes.

> Bortezomib, Carfilzomib: inhibidores del Proteasoma usados en mieloma multiple.
> Cloroquina, hidroxicloroquina: inhibe la degradacion lisosomal/autofagia.
> Terapias dirigidas: a E3 ligasas en desarrollo (PROTACs).

Clasificación Según su función

- Estructurales: Colageno, queratina
- Enzimaticas: Catalizan reacciones metab.
- Reguladoras: Control del Ciclo Cel., transcripción
- Transportadoras: hemoglobina, canales ionicos
- Defensivas: Anticuerpos, Proteínas del complemento
- Contráctiles: actina y miosina
- Almacenamiento: ferritina y fuserina.

Enf relacionadas con alteraciones en la degradación

> Neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson, huntington (acumulación de proteínas anomalas).
> Cáncer: Sobreexpresión de E3 ligasas o inhibición del proteasoma.
> Sindrome de almacenamiento lisosomal: como Tay-Sachs o enf. de Gaucher.
> Inmunodeficiencias: Por mal Procesamiento de Antígenos para el MHC.

Regulación del proceso

> Dependencia de Señales cel: como estrés oxidativo ayuno, daño en el ADN.
> Regulación por mTOR: Inhibe la autofagia en presencia de nutrientes.
> Factor de transcripción: Como Nrf2 o HSF1 que regulan chaperonas y enzimas del sistema Proteasoma.
> Ubiquitina-like proteins: SUMO, NEDD8, ISG15, que modulan funciones relacionadas sin dirigir directamente al proteasoma.

Vías de degradación Proteica

Sistema ubiquitina-Proteasoma

> Proteínas son marcadas con ubiquina (Poliubiquitinación, especialmente en Lys48).
> Requiere 3 enzimas: E1 (Activadora) E2 (conjugadora), E3 (ligasa).
> El proteasa 26S reconoce las proteínas marcadas, las desenrolla y las degrada en péptidos.
> Muy especifico y regulado.

Vía Lisosomal (Proteínas extracel y de membrana)

> Proteínas captadas por endocitosis o fagocitosis.
> Degradación mediada por enzimas lisosomales hidroliticas.
> Incluye:
- Endocitosis mediada por receptores.
- Microautofagia.
- Chaperona-mediada (CMA)

Autofagia (Principalmente macroautofagia)

> Activada por estrés, ayuno o daño cel.
> Formacion de un autofagosoma que envuelve partes del citoplasma (Proteínas, organulos).
> Fusión con el lisosoma para formar el autolisosoma y degradación del contenido.
> Regulado por mTOR y ATG (genes de autofagia).

Vías de degradación.

1. SISTEMA UBIQUITINA-PROTEASOMA:

> Es la vía mas selectiva y regulada de degradación de Proteínas intracelulares.

FASE DEL PROCESO:

A). Reconocimiento y Señalización: Ubiquitinación.

- Las Proteínas destinadas a degradación son marcadas con ubiquitina, una pequeña Proteína de 72 aminoacidos:
  - E1 (Enzima activadora de ubiquitina): Activa la ubiquitina usando ATP.
  - E2 (Enzima Conjugadora de ubiquitina): Transfiere la ubiquitina activada.
  - E3 (ubiquitina ligasa): Reconoce especificamente la proteína diana y transfiere la ubiquitina desde E2
- Se pueden formar Cadenas de poliubiquitina (normalmente en Lys48) que actuan como señales de degradación.

B) Reconocimiento de proteasoma.

- La Proteína Poliubiquitina es reconocida por el Proteasoma 26S, un Complejo multi-Proteico formado por:
  - **Subunidad 20S (catalítica):** Con actividad Proteasa (tripsina-like; quimotripsina-like y peptidil-glutamil-peptidasa).
  - **Subunidades 19S (reguladora):** Reconocen ubiquitina, desenrollan y trasnlocan proteína.

C) Desemblaje y degradación:

- La ubiquitina es reciclada antes de la entrada al canal Catalítico.
- La proteína se desenrolla, se introduce en el canal del 20S y es degradada en peptidos cortos (7-10 aminoácidos).
- Estos peptidos pueden ser usados en: Reciclaje de aminoacidos, Presentación de antigenos por **MHC clase I.**

2. VÍA LISOSOMAL/AUTOFAGIA

A) Autofagia (macroautofagia):

- Proceso mediado por genes ATG y regulado negativamente por **mTOR**, se activan por estrés ayuno, hipoxia o daño celular.
  - Pasos: formacion del fagóforo (membrana de crecimiento).
  - Captura material citoplasmatico (Proteinas, mitocondrias, etc).
  - Cierre del autofagosoma.
  - Fusión con lisosoma → Autolisosoma.
  - Degradación por hidrolasa ácidas.

B) Microautofagia:

- Invaginarrón directa de la membrana del lisosoma para capturar pequenos fragmentos del Citoplasma.
- Menos Comprendida pero Constante y no inducible.

C) Autofagia mediada por chaperonas (CCMA).

- Proteínas con un motivo KFERQ son reconocidos por Hsc70
- Son trasloccadas directamente al interior del lisosoma mediante el receptor LAMP-2A
- Muy especifica, regulada por estrés oxidativo y envejecimiento.

Vía endocrtica (degradacion de proteínas extracelulares o de membrana).

- Las proteínas son endocitadas o fagocitadas y transportadas en vesículas hasta el lisosoma.
- Degradados por catepsinas, lipasas, nucleasas.

Conclusión

La degradación de proteínas es un proceso dinámico y altamente regulado que constituye uno de los pilares fundamentales del mantenimiento celular. A través de mecanismos sofisticados como la vía ubiquitina-proteasoma y la autofagia lisosomal, las células son capaces de reciclar sus componentes y adaptarse a condiciones cambiantes del medio interno y externo. La importancia de estos mecanismos va más allá de la simple eliminación de proteínas viejas o defectuosas; participan activamente en la regulación del ciclo celular, la respuesta inmunológica, la señalización intracelular y la adaptación metabólica.

Las fallas en estos sistemas degradativos pueden conducir a la acumulación de proteínas anómalas o tóxicas, promoviendo la aparición de enfermedades crónicas y degenerativas. Por ello, el estudio profundo de la degradación proteica no solo revela los mecanismos de control molecular en condiciones fisiológicas, sino que abre nuevas perspectivas terapéuticas en enfermedades complejas donde el equilibrio proteico se encuentra alterado. En un mundo donde la medicina personalizada y la biotecnología cobran cada vez mayor relevancia, comprender los fundamentos y las aplicaciones de la degradación de proteínas representa una herramienta clave para la innovación biomédica.

Referencias

- 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 & Differentiation, 12(9), 1178–1190. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401702
- Lecker, S. H., Goldberg, A. L., & Mitch, W. E. (2006). Protein degradation by the ubiquitin–proteasome pathway in normal and disease states. Journal of the American Society of Nephrology, 17(7), 1807–1819. https://doi.org/10.1681/ASN.2006010083
- Mizushima, N., & Komatsu, M. (2011). Autophagy: Renovation of cells and tissues. Cell, 147(4), 728–741. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.026