



Mi Universidad

Degradación de proteínas

Carlos Adrián Álvarez López

Parcial III

Biología Molecular

Dra. Bravo Bonifaz Stephanie Montserrat

Licenciatura en medicina humana.

Cuarto semestre grupo C.

Comitán de Domínguez, Chiapas a 30/mayo/2025

Introducción:

La célula es una unidad dinámica, en constante renovación y adaptación. Una de las claves para mantener su equilibrio funcional radica en su capacidad de sintetizar, modificar y eliminar proteínas de forma precisa y regulada. La degradación proteica no solo representa un mecanismo de “limpieza” intracelular, sino que constituye una red compleja y altamente especializada que participa en la regulación del ciclo celular, la respuesta al estrés, la inmunidad, la apoptosis, el desarrollo embrionario y muchas otras funciones esenciales para la vida. En este contexto, la degradación de proteínas es tan relevante como su síntesis, y cualquier alteración en estos procesos puede desencadenar graves consecuencias fisiopatológicas.

Existen dos rutas principales de degradación proteica en células eucariotas: el sistema ubiquitina-proteasoma, que se encarga principalmente de la degradación selectiva de proteínas citosólicas, nucleares y mal plegadas; y el sistema lisosomal, que incluye mecanismos como la autofagia, encargado de degradar componentes más grandes, como organelos dañados y agregados proteicos. Ambos sistemas están finamente regulados y actúan de manera coordinada para asegurar la homeostasis proteica, también conocida como proteostasis.

Desde una perspectiva médica, la degradación proteica adquiere una dimensión crítica. Por ejemplo, en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson o la enfermedad de Huntington, la acumulación de proteínas mal plegadas que no logran ser eliminadas correctamente conduce a la formación de agregados tóxicos que dañan las neuronas. En el cáncer, por el contrario, algunas células tumorales desarrollan mecanismos para evadir la degradación de proteínas proapoptóticas o para degradar proteínas supresoras de tumores, favoreciendo su supervivencia. Asimismo, la manipulación de estos sistemas por parte de ciertos virus, como el VIH, permite evadir la respuesta inmune del hospedero.

En la actualidad, comprender los mecanismos moleculares de degradación proteica no solo es esencial para el estudio básico de la biología celular, sino también para el desarrollo de terapias dirigidas. Fármacos como los inhibidores del proteasoma, usados en el tratamiento de mieloma múltiple, son ejemplos concretos de cómo el conocimiento de estos procesos puede trasladarse al abordaje clínico de enfermedades.

1.- Introducción:

Las proteínas son componentes esenciales en las células, desempeñando roles estructurales, enzimáticos y reguladores. Sin embargo, su acumulación o mal funcionamiento puede ser perjudicial. Por ello, la degradación proteica es crucial para mantener la homeostasis celular, eliminando proteínas dañadas o innecesarias y regulando procesos celulares graves, clave.

2.- Desarrollo:

A. Mecanismos principales de degradación:

1.- Sistema ubiquitina-proteasoma:

El sistema ubiquitina-proteasoma es una vía central para la degradación de proteínas citosólicas y nucleares. Las proteínas destinadas a la degradación son marcadas con ubiquitina, una pequeña proteína que actúa como señal para su reconocimiento por el proteasoma. Este complejo proteico degrada las proteínas marcadas en péptidos más pequeños, permitiendo su reciclaje o eliminación.

① Activación de la ubiquitina.

ubiquitina + Enzima activadora (E1) →

② Conjugación

La ubiquitina se transfiere a una enzima conjugadora (E2)

④ Reconocimiento:

El complejo proteasoma 26S reconoce las proteínas poli-ubiquitinadas.

③ Ligación

La enzima ligasa (E3) facilita la transferencia de la ubiquitina desde E2 a la proteína diana formando una cadena de poliubiquitina

⑤ Desubiquitinación

Las enzimas desubiquitinantes eliminan las cadenas de ubiquitina para su reciclaje.

⑥ Desarrollo y translocación
La proteína se desarrolla y se transloca al núcleo catalítico del proteasoma

⑦ Degradación.
La proteína se degrada en péptidos cortos dentro del proteasoma.

⑧ Liberación de péptidos
Los péptidos resultantes se liberan para su posterior procesamiento o reciclaje.

Este sistema es esencial para eliminar proteínas mal plegadas, regular la concentración de proteínas específicas y controlar procesos celulares como el ciclo celular y la apoptosis. Disfunciones en este sistema pueden llevar a la acumulación de proteínas tóxicas y al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

2.- Autofagia

Es un proceso mediante el cual las células degradan y reciclan componentes citoplasmáticos, incluyendo orgánulos y proteínas agregadas. Existen diferentes tipos de autofagia:

a).- Macroautofagia:

Es el tipo más común y se activa en condiciones de estrés o ayuno.

① Inducción

Señales como la privación de nutrientes activan la formación del fagóforo.

② Nucleación

Se inicia la formación de la membrana del fagóforo

③ Elongación:

La membrana se expande y engloba el material citoplasmático.

④ Cierre

Se forma el autofagosoma de doble membrana

⑤ Fusión.

El autofagosoma se fusiona con el lisosoma formando el autolisosoma

⑥ Degradación

Las enzimas lisosomales degradan el contenido del autolisosoma

⑥ Desarrollo y translocación
La proteína se desarrolla y se transloca al núcleo catalítico del proteasoma

⑦ Degradación.
La proteína se degrada en péptidos cortos dentro del proteasoma.

⑧ Liberación de péptidos
Los péptidos resultantes se liberan para su posterior procesamiento o reciclaje.

Este sistema es esencial para eliminar proteínas mal plegadas, regular la concentración de proteínas específicas y controlar procesos celulares como el ciclo celular y la apoptosis. Disfunciones en este sistema pueden llevar a la acumulación de proteínas tóxicas y al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

2.- Autofagia

Es un proceso mediante el cual las células degradan y reciclan componentes citoplasmáticos, incluyendo orgánulos y proteínas agregadas. Existen diferentes tipos de autofagia:

a).- Macroautofagia:

Es el tipo más común y se activa en condiciones de estrés o ayuno.

① Inducción

Señales como la privación de nutrientes activan la formación del fagóforo.

② Nucleación

Se inicia la formación de la membrana del fagóforo

③ Elongación:

La membrana se expande y engloba el material citoplasmático.

④ Cierre

Se forma el autolagosoma de doble membrana

⑤ Fusión.

El autolagosoma se fusiona con el lisosoma formando el autolisosoma

⑥ Degradación

Las enzimas lisosomales degradan el contenido del autolisosoma

- ⑦ **Reciclaje**
Productos de degradación se reutilizan para la síntesis de nuevas moléculas como fuente de energía

b). Autofagia mediada por chaperonas (CMA)

Es un proceso selectivo donde proteínas citosólicas con una secuencia específica (KFERQ) son reconocidas por chaperonas y translocadas directamente al lisosoma para su degradación.

① **Reconocimiento**

Las chaperonas citosólicas reconocen la secuencia KFERQ en las proteínas diana.

② **Transporte**

El complejo chaperona-proteína se dirige al lisosoma

③ **Unión al receptor**
La proteína se une al receptor lisosomal LAMP-2A

⑤ **Degradación**

Las enzimas lisosomales degradan las proteínas

④ **Translocación**
La proteína se despliega y transloca al interior del lisosoma.

c). Microautofagia

Proceso menos selectivo donde el lisosoma invagina su membrana para capturar y degradar pequeñas porciones del citoplasma

3. Otras vías de degradación:

a). Caspasas:

Son proteasas que juegan un papel crucial en la apoptosis, degradando proteínas específicas para facilitar la muerte celular programada.

b). Calpaínas:

Son proteasas dependientes de calcio que degradan proteínas de citoesqueleto y otras proteínas reguladoras,

participando en procesos como la señalización celular y la remodelación del citoesqueleto

B: Regulación de la degradación proteica

- Nutrición: La disponibilidad de nutrientes influye en la actividad de la autofagia. Por ejemplo, el ayuno activa la autofagia para proporcionar aminoácidos y energía.
- Señales hormonales: Hormonas como la insulina y el glucagón modulan la actividad de las vías de degradación.

C: Implicaciones a la salud.

1: Enfermedades neurodegenerativas

- Alzheimer:
Acomulación de β -amiloide y tau hiperfosforilada.
- Parkinson:
Acomulación de α -sinucleína en los cuerpos de Lewy

2: Cáncer

Las células cancerosas a menudo presentan alteraciones en los sistemas de degradación proteica, permitiendo la acumulación de proteínas que promueven la proliferación y supervivencia celular.

Conclusión

La degradación proteica constituye un proceso indispensable para la vida celular, cuyo estudio revela no solo la complejidad del funcionamiento interno de la célula, sino también su extraordinaria capacidad de autorregulación y adaptación frente a múltiples estímulos internos y externos. A través de mecanismos altamente especializados y coordinados, como el sistema ubiquitina-proteasoma y la autofagia mediada por lisosomas, las células logran mantener el equilibrio proteico, eliminar estructuras dañadas, controlar la duración funcional de sus proteínas y responder eficientemente a condiciones de estrés, infección, daño o envejecimiento.

Se ha evidenciado que la degradación proteica no es un fenómeno aislado ni accesorio, sino que representa un pilar fundamental en la homeostasis celular y en la regulación de procesos vitales como el ciclo celular, la apoptosis, la respuesta inmunológica, la presentación antigénica y la señalización intracelular. Su correcta función permite que la célula mantenga un ambiente interno ordenado, mientras que su alteración puede ser el punto de inicio o agravamiento de diversas patologías humanas.

Desde el punto de vista clínico, la relevancia de los mecanismos de degradación proteica es cada vez más reconocida. Las enfermedades neurodegenerativas, caracterizadas por el acúmulo de proteínas aberrantes o resistentes a la degradación, muestran cómo un fallo en estos sistemas puede comprometer la viabilidad neuronal y desencadenar deterioro cognitivo progresivo. De igual forma, el cáncer pone de manifiesto la capacidad de las células malignas para manipular estos sistemas a su favor, promoviendo su supervivencia, proliferación y resistencia a tratamientos. En otros contextos, como en enfermedades infecciosas, se observa cómo ciertos patógenos son capaces de interferir con las vías de degradación para evadir la respuesta inmunitaria.

En el ámbito terapéutico, este conocimiento ha abierto nuevas posibilidades. El desarrollo de fármacos que modulan la actividad del proteasoma o que inducen autofagia selectiva constituye una estrategia prometedora en el tratamiento de distintas enfermedades. Además, la investigación continúa avanzando hacia el diseño de moléculas más específicas que permitan reestablecer la degradación proteica en células patológicas sin comprometer el equilibrio del resto del organismo.

En definitiva, el estudio de la degradación proteica nos permite comprender mejor los procesos fundamentales que rigen la vida celular y sus alteraciones patológicas, al mismo tiempo que ofrece nuevas herramientas para la medicina moderna. Como futuros médicos, interiorizar estos conceptos desde la biología molecular no solo enriquece su formación científica, sino que también nos proporciona una base sólida para entender y abordar los desafíos clínicos con una visión más integral y molecular del cuerpo humano.

Bibliografía:

1. Lily, H. (2024). Degradación de proteínas. https://www.studysmarter.es/resumenes/alimentacion/bioquimica-y-ciencia-de-los-alimentos/degradacion-de-proteinas/?utm_source=chatgpt.com
2. Cristina, M. (2019). Se identifican los reguladores que gobiernan la eficacia de una nueva estrategia contra el cáncer: la degradación de proteínas dirigida. https://genotipia.com/genetica_medica_news/degradacion-de-proteinas-dirigida/?utm_source=chatgpt.com
3. José, F. (2013). Regulación de la degradación intracelular de proteínas por glucosa. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=85912>