



Tarea de plataforma

Andrea Alejandra Albores López

Parcial III

Biología molecular

Dra. Stephanie Montserrath Bravo Bonifaz

Licenciatura en medicina humana

Cuarto semestre grupo "C"

Comitán de Domínguez Chiapas a 30 de mayo de 2025

INTRODUCCION

La degradación de proteínas es un proceso fundamental para el mantenimiento de la homeostasis celular y el funcionamiento adecuado de los organismos. En el contexto de la biología molecular, este mecanismo implica la descomposición controlada de proteínas intracelulares mediante rutas específicas que garantizan la eliminación de proteínas mal plegadas, envejecidas, defectuosas o simplemente ya no necesarias para la célula. Esta regulación no solo asegura la calidad del proteoma celular, sino que también participa activamente en numerosos procesos fisiológicos como la regulación del ciclo celular, la respuesta a señales externas, la activación de factores transcripcionales, la presentación de antígenos y la respuesta inmune.

En los sistemas eucariotas, existen dos rutas principales de degradación de proteínas: el sistema ubiquitina-proteasoma y la vía lisosomal-autofágica. El sistema ubiquitina-proteasoma es responsable de la degradación selectiva de proteínas marcadas con ubiquitina, una pequeña proteína reguladora, mediante un complejo enzimático altamente conservado. Por otro lado, la autofagia implica la formación de vesículas denominadas autofagosomas que envuelven proteínas y organelos completos para su posterior degradación en los lisosomas. Ambos sistemas trabajan de manera complementaria para controlar la cantidad y calidad de proteínas celulares.

Desde la perspectiva médica, la alteración de estos mecanismos puede desencadenar diversas patologías. Por ejemplo, en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson o la enfermedad de Huntington, se observa una acumulación de proteínas aberrantes que no son adecuadamente eliminadas. En el caso del cáncer, muchas células tumorales exhiben una degradación proteica desregulada que favorece su crecimiento y supervivencia. Asimismo, ciertos virus y bacterias pueden interferir con estos sistemas para evadir la respuesta inmune del huésped. Por tanto, comprender en detalle los mecanismos de degradación de proteínas ha abierto nuevas vías para el desarrollo de fármacos dirigidos, como los inhibidores del proteasoma utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple.

Degradación de proteínas

Es un proceso celular esencial que consiste en la descomposición de proteínas en sus componentes básicos.

Este mecanismo permite

- Eliminar proteínas dañadas o mal plegadas.
- Regular la cantidad de proteínas activas en la célula.
- Obtener aminoácidos para reutilización o energía.

Principales sistemas de degradación en células eucariotas.

Sistema ubiquitina - proteasoma:

- Se utiliza para degradar proteínas citoplasmáticas y nucleares.
- Las proteínas son marcadas con una pequeña molécula llamada ubiquitina.
- Luego, el proteasoma, un complejo proteico, las reconoce y degrada.

Sistema lisosomal:

- Participa en la degradación de proteínas extracelulares, organelos dañados o grandes estructuras.
- Las proteínas son transportadas al lisosoma, donde enzimas digestivas las descomponen.



Este proceso es vital para mantener la homeostasis celular y está regulado finamente.

La proteólisis se mantiene gracias a dos rutas degradativas principales: sistema ubiquitina - proteosoma (UPS) y la vía autofagia - lisosoma.

En el UPS las proteínas diana se marcan covalentemente con cadenas de ubiquitina mediante tres enzimas (E1, E2, E3) y luego son introducidas en el proteosoma 26S, un complejo proteolítico en forma de barril.

- E1 - Enzima activadora de ubiquitina. Forma un enlace éster de alta energía con la ubiquitina (ub) activándola.
- E2 - Proteína conjugadora (transporter). Recibe la ubiquitina activa del E1 en una cisteína activa (E2-S-Ub).
- E3 - Ligasa de ubiquitina. Transfiere la ubiquitina desde el E2 al residuo ϵ -amino de lisina en la proteína blanco, formando un enlace isopeptídico. La ligasa E3 confiere especificidad;

Vía lisosomal (autofagia)

Los lisosomas son orgánulos membranosos con pH muy ácido, contiene cientos de enzimas hidrolíticas capaces de degradar proteínas, lípidos, polisacáridos y ácidos nucleotídicos.

Estas enzimas se sintetizan en el RE, se fosforilan en el AG y se transportan al lisosoma.

Si alguna hidrolasa está mutada o ausente se produce una enfermedad de almacenamiento lisosomal, como ocurre en la glucogenosis tipo II.



Mecanismos:

Macroautofagia: Formación de vesículas dobles llamadas autofagosomas que engullen selectivamente proteínas o incluso orgánulos completos.

Autofagia mediada por chaperonas (CMA)

Proteínas citosólicas con un motivo pentapéptido KFERQ son reconocidas por la chaperona Hsc70 y dirigidas al receptor LAMP-2A en la membrana lisosomal para su translocación y degradación.

Microautofagia: La membrana lisosomal invagina directamente para internalizar pequeñas porciones de citosol o proteínas libres.

Regulación de la degradación proteica.

mTORC1 y autofagia: es un sensor de nutrientes y energía que inhibe la autofagia fosforilando e inactivando el complejo iniciador.

Factores de transcripción y E3 ubiquitinas: En músculo esquelético, las vías de señalización catabólica activan factores Foxo que aumentan la expresión de ligasas E3.

Patologías asociadas

Enf. neurodegenerativas.

Atrofia muscular.

Enf. de depósito lisosomal.

Cáncer.

Otras condiciones.



Conclusión:

La degradación de proteínas es un proceso esencial en la biología molecular que permite a las células mantener un equilibrio dinámico entre la síntesis y la eliminación de proteínas. Esta función no solo asegura la correcta renovación del proteoma, sino que también permite la regulación fina de procesos celulares vitales como la proliferación, diferenciación, apoptosis, señalización intracelular y defensa frente a agentes patógenos. Los principales sistemas involucrados en esta función —el sistema ubiquitina-proteasoma y la vía autofágica-lisosomal— actúan de forma específica y coordinada para detectar y eliminar proteínas anómalas, mal plegadas, dañadas o envejecidas.

En el ámbito médico, las alteraciones en estos mecanismos de degradación se han asociado a un número creciente de enfermedades humanas. En los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, la acumulación de agregados proteicos tóxicos refleja fallas en la capacidad de degradación celular. En el cáncer, la desregulación de estos sistemas puede permitir que las células tumorales escapen a la muerte celular programada y continúen proliferando sin control. Incluso en enfermedades infecciosas, muchas bacterias y virus manipulan estos procesos para evadir la respuesta inmune del huésped, lo que demuestra su relevancia en una gran diversidad de condiciones patológicas.

Además, los avances recientes en biotecnología y farmacología han permitido el desarrollo de terapias dirigidas a modular estos sistemas de degradación. Ejemplos de ello son los inhibidores del proteasoma, como el bortezomib, utilizados con éxito en el tratamiento de neoplasias hematológicas. También se están investigando moduladores de la autofagia como posibles tratamientos para enfermedades neurodegenerativas, infecciosas y metabólicas. Estas estrategias terapéuticas muestran el potencial clínico de intervenir en las vías de degradación de proteínas, posicionándolas como una nueva frontera en la medicina de precisión.

En conclusión, el estudio profundo de la degradación de proteínas no solo enriquece nuestra comprensión del funcionamiento celular, sino que también ofrece oportunidades reales para el diagnóstico temprano, el pronóstico y el tratamiento eficaz de múltiples enfermedades. Esta área de la biología molecular representa un vínculo claro entre la investigación básica y la práctica clínica, consolidándose como un campo de estudio prioritario en la medicina contemporánea.

BIBLIOGRAFÍAS

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Biología molecular de la célula* (7.ª ed.). Editorial Médica Panamericana.

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., & Matsudaira, P. (2021). *Biología celular y molecular* (8.ª ed.). Editorial Reverté.