



Mi Universidad

Resumen

Méndez Trejo Jesús Santiago

Cuarto parcial

Biología molecular

Dra. Stephanie Monserrat Bravo Bonifaz

Medicina humana

Cuarto semestre, grupo "C"

Comitán de Domínguez, Chiapas a 30 de mayo del 2025

Introducción

La degradación de proteínas es un proceso fundamental para la supervivencia celular, ya que regula la calidad y cantidad de proteínas en respuesta a las necesidades fisiológicas y condiciones ambientales. Este mecanismo no solo elimina proteínas dañadas o mal plegadas, sino que también controla la disponibilidad de enzimas, factores de transcripción y otras moléculas clave para procesos como la proliferación celular, la apoptosis y la respuesta al estrés.

Dos sistemas principales gobiernan este proceso: el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) y la autofagia. El UPS es altamente selectivo y degrada proteínas marcadas con cadenas de ubiquitina, mientras que la autofagia permite la degradación masiva de orgánulos y agregados proteicos a través de los lisosomas.

La importancia de estos sistemas se evidencia en su conservación evolutiva y su implicación en diversas patologías. Por ejemplo, mutaciones en componentes del UPS están asociadas con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, mientras que defectos en la autofagia se relacionan con cáncer y trastornos metabólicos.

Además, la degradación proteica está estrechamente vinculada con la respuesta inmune, ya que participa en la presentación de antígenos y la regulación de la inflamación. Dada su relevancia, entender estos mecanismos no solo es crucial para la biología celular básica, sino también para el desarrollo de terapias dirigidas.

DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS

Definición

Proceso esencial en las células que descompone proteínas para eliminar aquellas que están dañadas o ya no son necesarias, o para reutilizar sus componentes.

Vías de degradación

Ubiquitina - proteasoma

- Principal sistema de degradación de proteínas
- Se degradan mediante la unión de ubiquitina, y luego son degradadas por el proteasoma

Autofagia

- Proceso celular que implica la eliminación de orgánulos y proteínas citoplasmáticas dañadas dentro de los lisosomas

Aplicaciones clínicas

Tratamiento de enfermedades: La degradación dirigida de proteínas (DDP) está siendo investigada como una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

Importancia

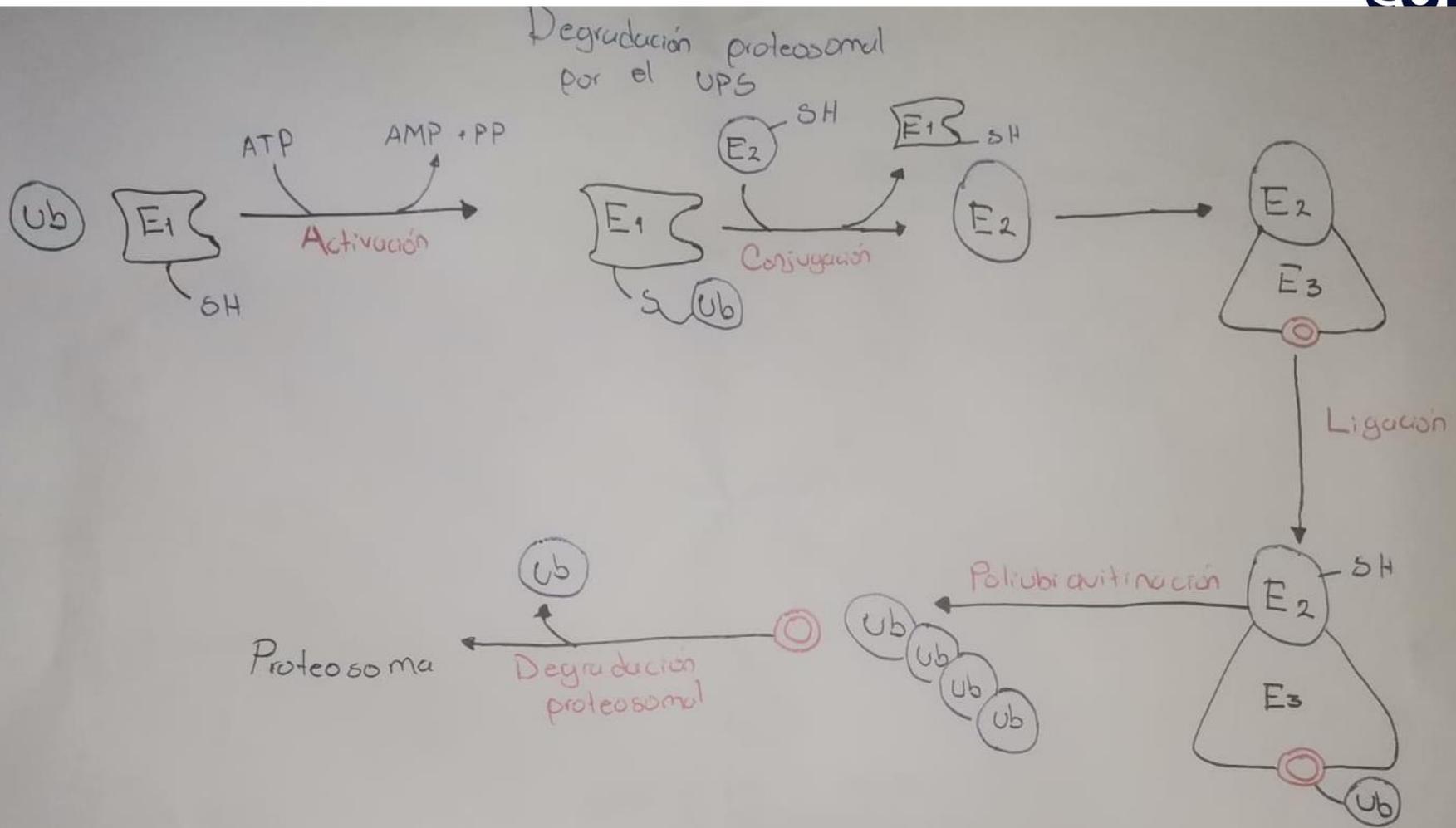
- Control de calidad proteica: Elimina proteínas mal plegadas o dañadas
- Regulación de la expresión génica: La degradación de proteínas reguladoras del ciclo celular.
- Reciclaje de aminoácidos: Los productos de la degradación son reutilizados
- Respuesta a estrés: Se activa en respuesta al daño celular.

Proteólisis lisosomal

- Las proteínas extracelulares o intracelulares son degradadas por este proceso

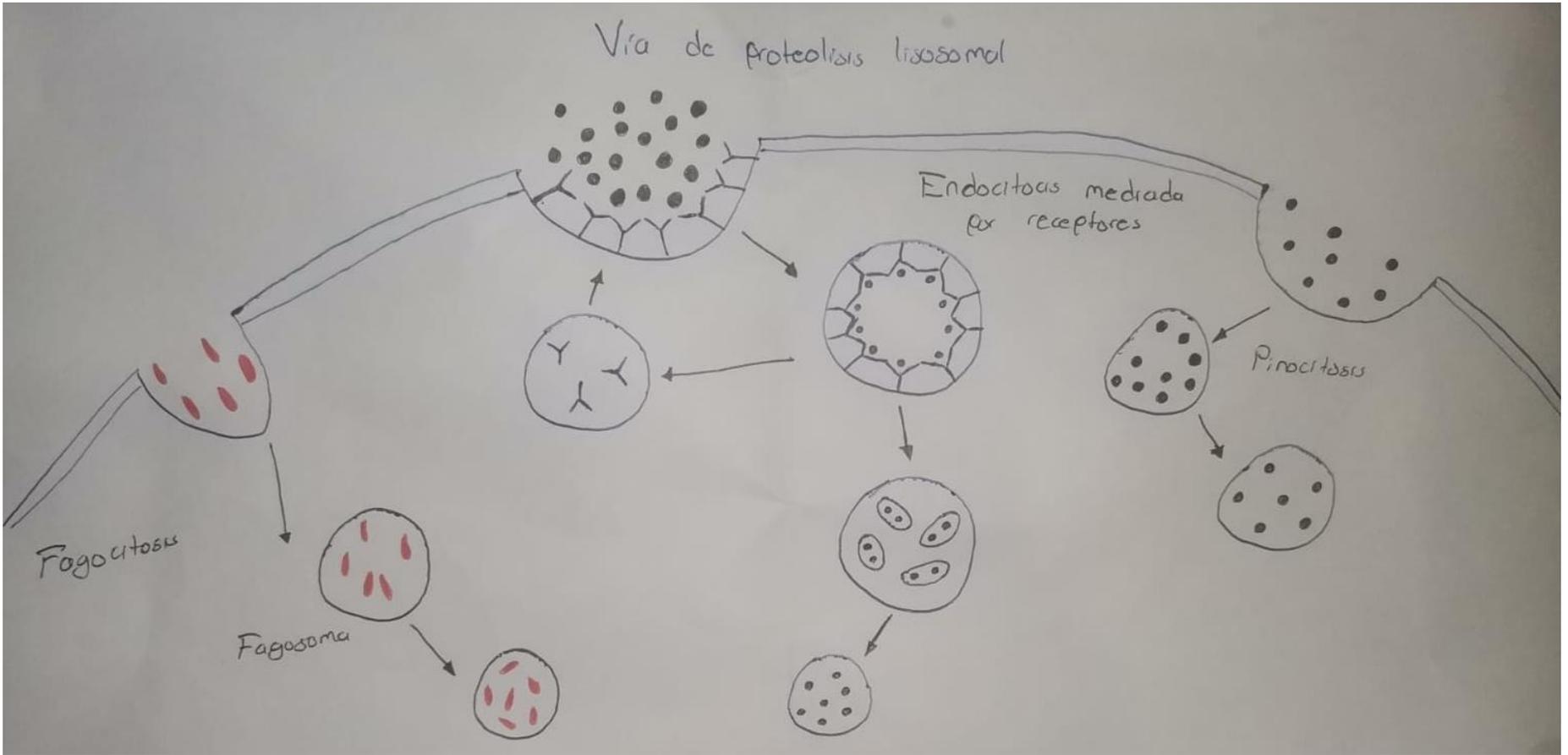
Degradación de proteínas dirigida

- Utiliza moléculas sintéticas llamadas degradadores para reprogramar la maquinaria de degradación proteica y eliminar proteínas de interés terapéutico



1. La ubiquitina es activada por la enzima E1 en una reacción dependiente de ATP.
2. La ubiquitina activada se conjuga con una enzima conjugadora de ubiquitina específica (E2)
3. El complejo se une a una ligasa de ubiquitina (E3)
4. El nuevo complejo ubiquitina-ligasa se une a una proteína diana dando resultado a la poliubiquitinación.
5. La proteína poliubiquitinada se dirige al proteosoma 26S para su degradación, reciclando el Ub y los aminoácidos para su uso futuro.

Jesús Santiago Méndez Trejo



1. Vía Endocítica

Proceso:

Receptores en membrana plasmática (ej.: receptor de LDL) unen ligandos específicos.

Se forma una vesícula recubierta de clatrina que internaliza el complejo receptor-ligando.

Destino:

La vesícula se fusiona con el endosoma temprano, donde el pH ácido induce la separación del ligando y el receptor.

Reciclaje: Los receptores vuelven a la membrana vía reciclaje endosoma.

Degradación: Los ligandos (ej.: colesterol de LDL) siguen al late endosoma y luego al lisosoma para hidrólisis.

2. Autofagia

Función: Elimina orgánulos dañados (mitocondrias, retículo endoplásmico) o proteínas agregadas.

Pasos:

Formación del autofagosoma (vesícula de doble membrana que engloba el material a degradar).

Fusión con el lisosoma para formar un autolisosoma, donde las enzimas lisosomales (proteasas, lipasas) degradan el contenido.

Regulación: Activada por estrés nutricional o señales como mTORC1.

3. Fagocitosis

Diferencias:

Ocurre principalmente en células inmunes (macrófagos, neutrófilos).

Internaliza patógenos o restos celulares grandes ($>0.5 \mu\text{m}$).

Proceso:

Formación del fagosoma alrededor de la partícula.

Fusión con lisosomas para degradar el contenido (ej.: bacterias).

Conclusión

La degradación de proteínas es un proceso dinámico y esencial que mantiene el equilibrio proteico celular, garantizando la eliminación de componentes dañados y la disponibilidad de moléculas funcionales. Tanto el sistema ubiquitina-proteasoma como la autofagia desempeñan roles críticos y complementarios: mientras el UPS actúa de manera precisa sobre sustratos específicos, la autofagia ofrece una respuesta más amplia ante situaciones de estrés metabólico o acumulación de desechos celulares. La desregulación de estos sistemas tiene consecuencias graves, como lo demuestran su asociación con enfermedades neurodegenerativas, cáncer y envejecimiento.

Avances recientes en criomicroscopía electrónica y biología molecular han permitido dilucidar con mayor detalle la estructura y función del proteasoma y las maquinarias de autofagia, abriendo nuevas vías para intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, inhibidores del proteasoma como el bortezomib ya se utilizan en el tratamiento del mieloma múltiple, mientras que moduladores de la autofagia se investigan para combatir enfermedades infecciosas y trastornos metabólicos.

Futuras investigaciones deberían centrarse en entender cómo estos sistemas interactúan con otras vías celulares y cómo pueden manipularse de manera específica para fines clínicos. Además, el estudio de la degradación de proteínas en contextos como la inmunoterapia y la medicina regenerativa promete aportar soluciones innovadoras. En conclusión, este campo sigue siendo un pilar fundamental en la biología moderna, con un potencial transformador para la medicina.

Referencias bibliográficas

1. Dikic, I. (2017). Proteasomal and autophagic degradation systems. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 193–224. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044908>
2. Grumati, P., & Dikic, I. (2018). Ubiquitin signaling and autophagy. *Journal of Biological Chemistry*, 293(15), 5404–5413. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM117.000117>
3. Hershko, A., & Ciechanover, A. (1998). The ubiquitin system. *Annual Review of Biochemistry*, 67, 425–479. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.425>
4. 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>
5. 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>