

EL BESO DE LA MUERTE

Benjamín López Jimena

Estudiante de Biología, Universidad de Málaga

¿Tienen todas las proteínas «vida eterna»? ¿Mantienen siempre la misma intensidad de actividad, estructura, etc.? Con el paso del tiempo, al igual que nosotros vamos creciendo y envejeciendo, nuestras propias proteínas sufren las mismas consecuencias, es decir, sufren daños en sus estructuras, se pliegan incorrectamente, pierden actividad, etc. Para combatir estos problemas, las células han diseñado una serie de sistemas intracelulares que reconocen y degradan dichas proteínas. Así, para las proteínas de vida corta, implicadas en numerosos procesos celulares (regulación del crecimiento celular, reparación del DNA, oncogénesis, biogénesis de los ribosomas, infección vírica, degeneración neural y muscular, diferenciación celular, respuesta al estrés, modulación de los receptores de superficie y canales iónicos, procesamiento y presentación de antígenos y activación de factores de transcripción), interviene la vía de la **ubiquitina** y el **proteasoma** implicada en el recambio intracelular de las proteínas.

La **ubiquitina** (NO ubiquitina, ya que proviene del inglés *ubiquitin* que es la contracción de *ubiquitous protein*) es la molécula responsable de dar este «beso de la muerte» a la proteína que se quiere degradar. Recibe este nombre por su ubicua presencia en casi todos los tipos de células. Además, es una de las proteínas más conservadas durante la evolución, con una secuencia de aminoácidos casi idéntica desde los insectos al hombre.

Esta proteína la aislaron por primera vez Goldstein *et al.* a partir de timo bovino. Consta de 76 aminoácidos (8,6 kDa), está formada por cinco láminas β y una hélice α y es la responsable de lo que se denomina **ubiquitinación**, proceso estrictamente regulado, según el cual la ubiquitina actúa a modo de etiqueta para que la proteína pueda ser reconocida por el proteasoma para su degradación.

Para que se dé este fenómeno, deben producirse dos etapas sucesivas: una de marcación de la proteína diana con numerosas moléculas de ubiquitina, y otra de degradación de la proteína ubiquitinada por el proteasoma 26S, obteniéndose pequeños péptidos de 8 a 9 residuos.

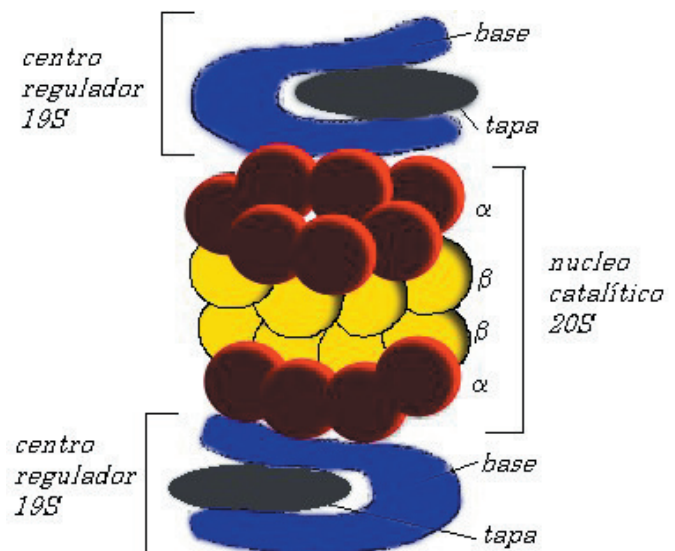
Para la primera fase de unión covalente de la ubiquitina a la proteína diana, aparecen tres enzimas fundamentales que unen la glicina del extremo carboxilo de la ubiquitina con el grupo ϵ -amino de la lisina 48 de la proteína sustrato. Esto se repite varias veces, de tal forma que finalmente la proteína diana queda poliubiquitinada. La primera enzima que interviene es la **enzima activadora de la ubiquitina E1** que se une al extremo carboxilo de la ubiquitina en una reacción dependiente de ATP mediante un enlace tioéster—la ubiquitina se encuentra, por tanto, activada—. A continuación, la ubiquitina se transfiere a un grupo sulfhidrilo de la **enzima conjugadora transportadora de**

ubiquitina E2. Por último, la enzima **ubiquitina ligasa E3** transfiere la ubiquitina activada de E2, a un grupo ϵ -amino de una lisina de la proteína sustrato, que se une por medio de un enlace isopeptídico.

Dado que esta ubicua proteína se localiza en casi todos los tipos celulares, ¿implica que estas enzimas sean las mismas en todos los tipos celulares? Pues la respuesta es que no, ya que actualmente se sabe que las células de los mamíferos contienen solo una o varias E1, algunas E2 diferentes y muchos cientos de E3 distintas.

A continuación, una vez que la proteína está poliubiquitinada, es reconocida por el **proteasoma 26S**, una molécula con forma cilíndrica, para su posterior degradación, con el consumo de ATP. En el proteasoma 26S, se distingue el **complejo regulador 19S**—consta de dos copias que contienen el receptor para la proteína poliubiquitinada que se encargan de desplegar la proteína y además hace de «tapadera» del cilindro— y el **núcleo catalítico 20S** con actividad proteolítica (el cilindro propiamente dicho). Finalmente, tras pasar la proteína diana por el núcleo catalítico, sale del proteasoma digerida en pequeños péptidos.

Ahora bien, ¿qué ocurre con las moléculas de ubiquitina? ¿Se digieren también en este proceso? La respuesta es no, ya que existe un sistema paralelo a éste denominado **desubiquitinación**, a partir del cual unas isopeptidasas o desubiquitininasas son responsables de la vuelta de la ubiquitina a su estado monomérico, de forma que quedan libres de nuevo y son reutilizables. Estas enzimas desubiquitinantes pueden actuar cuando la proteína está poliubiquitinada o en el propio centro regulador 19S, de tal forma que lo que entra al núcleo catalítico 20S es, únicamente, la proteína sustrato que



se va a degradar.

Otro punto interesante a tener en cuenta es si todas las proteínas van a sufrir este proceso de degradación. Pues bien, al igual que existe una señal ubicuitinante que condena a la proteína a su digestión, existe una señal SUMO que implica que la proteína no se ha de degradar, y pase a tener otro destino intracelular —por ejemplo, puede intervenir en la regulación del DNA—. Además, hay una serie de señales que determinan que una proteína se marque para su degradación, como las secuencias PEST (son secuencias cortas ricas en prolina, ácido glutámico, serina y treonina), cuya presencia o ausencia determinan la vida media normal de la proteína.

En conclusión, este «beso de la muerte» es un proceso que, en condiciones normales, se encuentra estrictamente regulado y no debería alterar el funcionamiento de las células o del organismo. Ahora bien, en personas

con diversas enfermedades, como el cáncer, se están investigando fármacos que actúen sobre esta vía, para bloquear la acción proteolítica del proteasoma, e impedir así los efectos carcinógenos.

Todo el estudio de la vía de la ubicuitina y el proteasoma, su implicación en numerosos procesos biológicos, y sus aplicaciones terapéuticas, no han pasado desapercibidos para la comunidad científica. En el año 2004, los científicos Aaron Ciechanover, Irwin Rose y Avram Hershko fueron galardonados con el Premio Nobel de Química, como reconocimiento a una labor iniciada en 1978 y que prosigue en la actualidad, con el propósito de mejorar la calidad de vida de los enfermos, buscar una posible solución a sus males, demostrar a todo el mundo lo complejo que es el organismo (más, concretamente, la célula), y el esfuerzo y sacrificio que requiere su investigación.

INTEGRACIÓN DEL METABOLISMO II: FUNCIÓN DEL PÁNCREAS EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO

Maria Jesús Miró Obradors* y Evangelina Palacios Alaiz†

*Profesora Contratada Doctora y †Profesora Titular del departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

En el control del metabolismo energético es factor decisivo el estado de fosforilación de determinadas proteínas cuya modificación covalente de la estructura primaria motiva aumento o pérdida de su actividad. El predominio de una u otra forma (fosforilada/no fosforilada) viene determinada por la relación de actividades catalíticas proteína cinasa/fosfoproteína fosfatasa, enzimas que, a su vez, están sometidas a un control hormonal: la insulina (I) estimula la actividad fosfoproteína fosfatasa y, por consiguiente, la desfosforilación de enzimas; el glucagón (G), por el contrario, estimula la fosforilación de las mismas a través de la activación de varias proteínas cinasa. Mediante el equilibrio entre la relación de concentraciones plasmáticas de insulina y de glucagón ($[I]/[G]$), el organismo mantiene la glucemia casi constante a pesar de las grandes fluctuaciones de la ingesta.

Páncreas: órgano clave en la regulación del metabolismo

Esta glándula endocrina responde a la entrada de glucosa en sus células (proceso que tiene lugar durante y después de la ingesta alimenticia), secretando **insulina**, hormona que en estados basales de glucemia, se encuentra almacenada como proinsulina en las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans.

Cuando la concentración de glucosa en plasma es superior al valor normal (5 mM), las células β del páncreas captan rápidamente el monosacárido mediante la proteína transportadora de glucosa GluT2. La elevada constante de transporte propia de esta proteína (aproximadamente 60 mM) permite la entrada de glucosa según una cinética

lineal y no saturable en condiciones fisiológicas. En el interior celular, la glucosa, por la acción catalítica de la glucocinasa, se convierte inmediatamente en glucosa-6-fosfato que sigue la vía glucolítica. La activación de esta ruta degradativa favorece la entrada de Ca^{2+} en las células pancreáticas a través de los canales situados en la membrana plasmática y, como consecuencia, la

