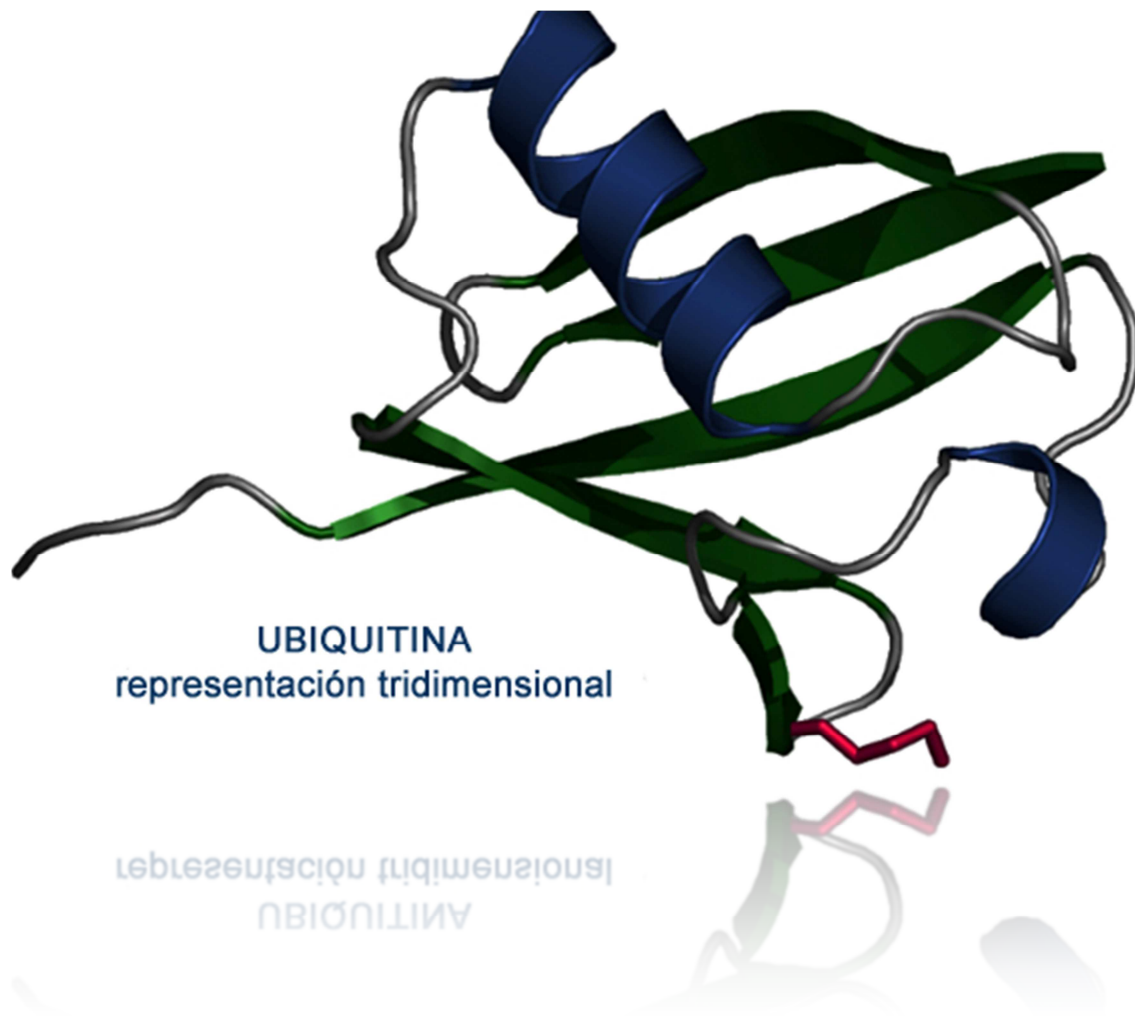


PROTEOSOMA: DESCUBRIMIENTO, ESTRUCTURA Y FUNCIÓN



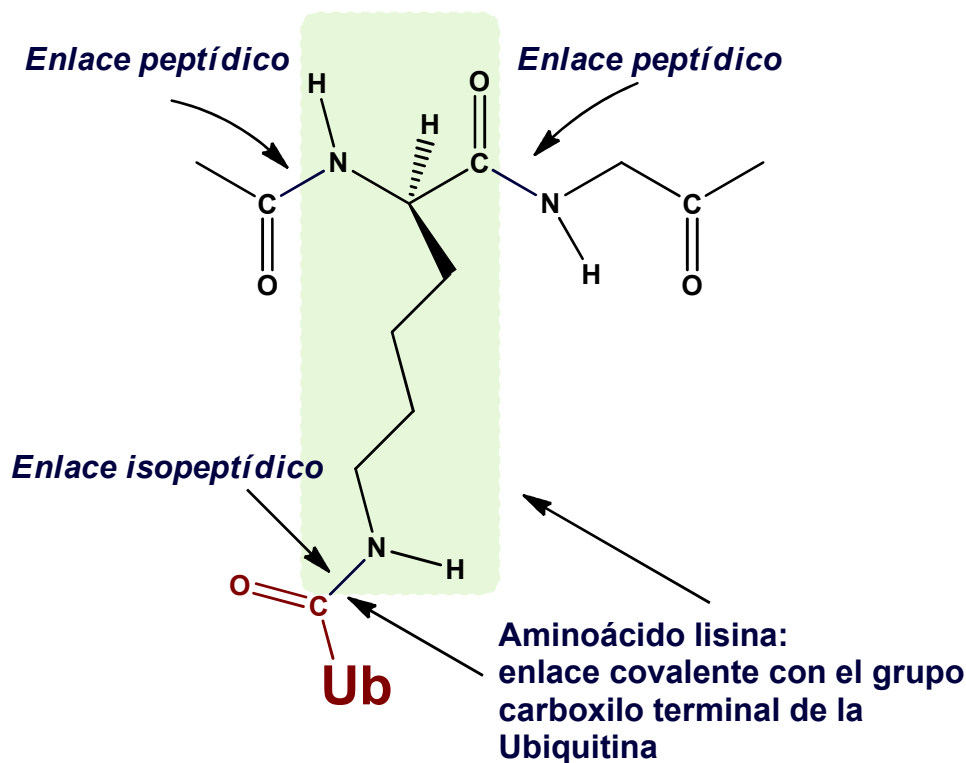
La ubiquitina es una proteína cuya función es etiquetar las proteínas celulares que deben ser destruidas.

La ubiquitina es una proteína de tamaño modesto (peso molecular de 8,5 quilodaltons), cuya función es marcar las proteínas celulares para su destrucción. Es, pues, la máscara de la muerte bioquímica. La denominación de **ubiquitina** hace referencia a su **ubicuidad** al estar presente en todas las estirpes celulares.

Desde un punto de vista filogenético, la ubiquitina se ha conservado a lo largo de la evolución, de tal suerte que entre la ubiquitina de las levaduras y la humana solo

cambian 3 de los 76 aminoácidos que la constituyen.

Desde un punto de bioquímico, el aminoácido glicina del extremo carboxilo de la ubiquitina se une covalentemente con los grupos ϵ -amino de varias lisinas de la proteína destinada a ser degradada. La energía para la formación de estos enlaces isopeptídicos procede de la hidrólisis del ATP, la principal moneda del metabolismo. Se denominan enlaces isopeptídicos para distinguirlos de los enlaces peptídicos entre aminoácidos contiguos.



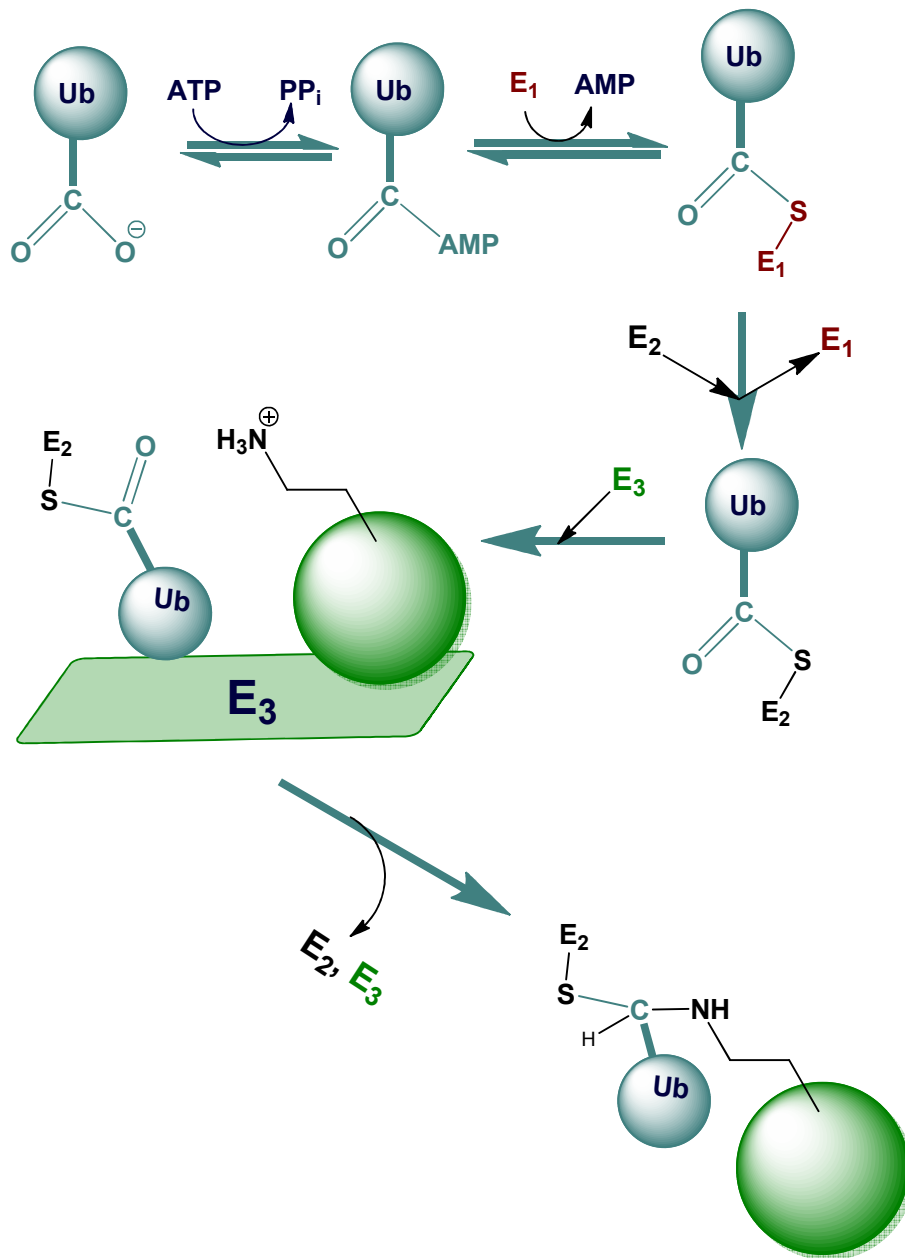
En la conjugación de la ubiquitina con cada proteína intervienen tres enzimas:

- E1: enzima activadora de la ubiquitina
- E2: cataliza la conjugación de la ubiquitina
- E3: ligasa que cataliza la unión ubiquitina-proteína

En una primera etapa, el grupo carboxilo terminal de la ubiquitina se une a un grupo sulfhidrilo (-SH) de una cisteína clave del enzima E1, mediante un enlace tioéster. La formación de este enlace consume dos enlaces fosfato de una molécula de ATP (ATP \rightarrow AMP).

En una segunda etapa, la ubiquitina así activada se engarza a una cisteína clave del

enzima E2 (conjugación de la ubiquitina).

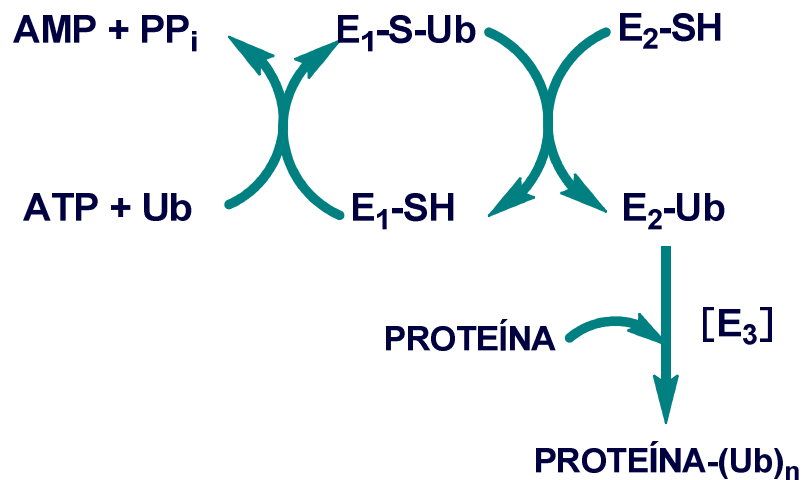


En la tercera etapa, la enzima E3 cataliza la transferencia de la ubiquitina desde E2 a un grupo ε-amino de la lisina de la proteína diana.

Si solo se une una molécula de ubiquitina a la proteína, la señal para su degradación es débil. Es preciso, pues, la unión a la proteína de varias moléculas de ubiquitina, esto es, la “ubiquitinización” de la proteína. De hecho, lo habitual es la unión de cuatro ubiquitinas para que la degradación de la proteína sea realmente efectiva. La unión de varias moléculas de ubiquitina modifica la conformación del complejo adecuándolo

para que tenga lugar la degradación proteica; y, además, permite que la escisión de alguna ubiquitina no dé lugar a la pérdida de la señal de degradación.

La mayoría de las células eucariotas tienen un único tipo de enzimas E1, pero muchos enzimas E2 y E3 distintos. La proteína E3 proporciona la mayor parte de la especificidad del sustrato; pero las múltiples combinaciones $E2 \leftrightarrow E3$ permiten afinar más la discriminación del sustrato.



ATP: Adenosintrifosfato

AMP: Adenosinmonofosfato

PP_i: Pirofosfato

E: Enzima (tipos 1, 2 ó 3)

E_i-SH: Enzima mostrando un grupo tiol (donde se establece enlace covalente con la Ubiquitina)

Ub: Ubiquitina (proteína de 76 aminoácidos)

Proteína: proteína que va ser degradada por el sistema proteosómico

Proteína-(Ub)_n: Proteína poliubiquitinada (activada para su procesamiento por el sistema proteosómico)

¿Qué determina que una proteína vaya a ser “ubiquitinada”?

La vida media de cualquier proteína celular depende de cuál sea su aminoácido en el extremo N-terminal de la proteína.

Proteosoma: descubrimiento, estructura y función

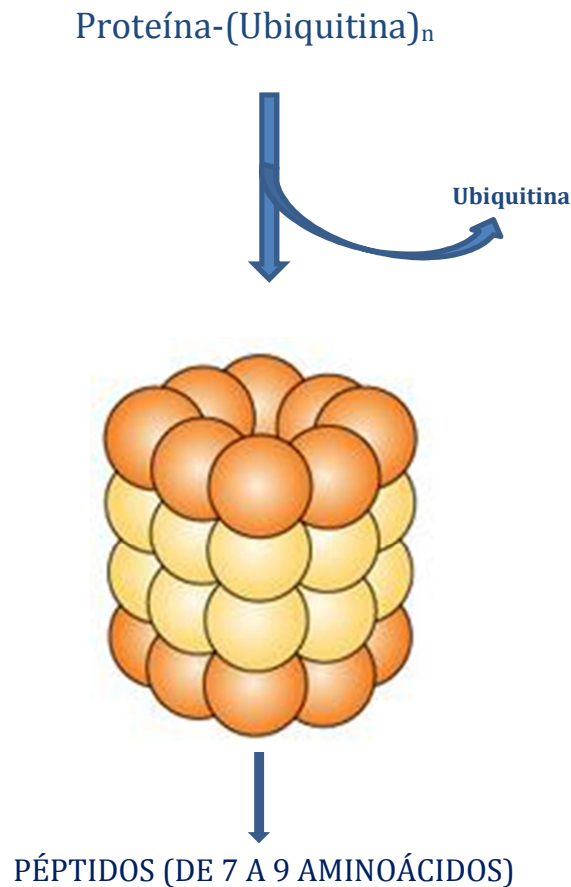
Las enzimas E3 actúan como lectoras de los aminoácidos N-terminales de las proteínas.

Existen otras señales pensadas para identificar las proteínas destinadas a la degradación:

1. Las denominadas “cajas de destrucción de ciclina”: secuencias de aminoácidos que marcan las proteínas para su destrucción.
2. Las secuencias PETS (proteínas ricas en los aminoácidos prolina, ácido glutámico, serina y treonina).

La importancia de la destrucción programada de las proteínas celulares queda de manifiesto en algunas enfermedades. Un ejemplo: el virus del papiloma humano (**HPV** de su acrónimo en inglés, *Human Papilloma Virus*) tiene un gen que codifica una proteína que activa un enzima E3 específico. Esta proteína da lugar a la “ubiquitinización” de la proteína p53 que regula la reparación del ADN. La proteína p53 se etiqueta para su destrucción, facilitando los errores en la reparación del ADN, aumentando la probabilidad de transformación tumoral de las células al perderse uno de los principales mecanismos de reparación de las mutaciones del ADN. De hecho, aproximadamente el 90% de los carcinomas cervicales son consecuencia tardía (al cabo de varias décadas) de la infección temprana por el virus del papiloma humano. De ahí la importancia de la vacunación de niñas (¿y niños?) antes de su primera relación sexual.

EL PROTEASOMA DIRIGE LAS PROTEÍNA ETIQUETADAS CON UBIQUITINA.-



La ubiquitina es la etiqueta que señala las proteínas que han de experimentar proteólisis. La proteólisis la lleva a cabo el proteosoma (o proteasoma), un complejo proteico de 26S. El proteosoma es una compleja proteasa integrada por muchas subunidades proteicas. La energía para su actividad catalítica proviene de la hidrólisis del ATP. La ubiquitina se recicla una vez realizada la tarea de etiquetado de la proteína a hidrolizar. El complejo proteico (proteosoma) está formado dos componentes principales: un conjunto de dos subunidades multiproteicas con función catalítica y una subunidad, también multiproteica, con función reguladora, con velocidades de sedimentación de 20S y 19S respectivamente.

El complejo 20S está constituido por dos copias de 14 subunidades cada una, con un peso molecular global de 700quilodaltons (1dalton=1uma, unidad de masa atómica). Las 14 subunidades son homólogas, adoptando la misma estructura en conjunto. Las 28 subunidades del complejo 20S están formadas por cuatro anillos de 7 subunidades

cada uno. La estructura espacial adopta el aspecto de barril.

Los componentes de los anillos exteriores del barril se denominan α ; y los de los anillos internos del barril se denominan β . Los centros activos de la proteasa se sitúan en los anillos β del interior del barril que contienen los aminoácidos treonina o serina en el extremo N-terminal. Los grupos hidroxilo (-OH) de treonina o serina se convierten en nucleofílicos ($-O^-$) con la ayuda de los grupos amino convertidos en amonio ($-NH_3^+$). Los grupos nucleofílicos reaccionan con los grupos carbonilo de los enlaces peptídicos formando derivados acilos de las enzimas (acil-enzima). Este proceso permite secuestrar los centros activos proteolíticos de los sustratos potenciales difundiendo en el interior del barril, como se de una planta carnívora se tratase. Se produce la digestión de la proteína hasta la formación de péptidos de entre 7 y 9 aminoácidos.

El proteosoma 20S es como un barril sellado, de tal suerte que su acceso está supervisado por un complejo regulador 19S, formado por 20 subunidades proteicas, con un peso molecular global de 700quilodaltons.

El complejo regulador (19S) se une a ambos lados del complejo catalizador para formar un complejo 26S, esto es el proteosoma. Son las subunidades que forman el complejo 19S las que se unen a la proteína etiquetadora ubiquitina. Las subunidades clave del complejo 19S son seis enzimas con actividad ATP-asa. La hidrólisis del ATP aporta la energía precisa para la "ubiquitinización"; la unión de varias ubiquitinas a las subunidades del complejo 19S desencadena cambios en la conformación del complejo 20S que hace posible que la proteína que ha de degradarse "entre en el barril".

El proteosoma degrada las proteínas hasta el nivel de pequeños péptidos de 7 a 9 aminoácidos; éstos son hidrolizados hasta aminoácidos por proteasas citosólicas inespecíficas.

Regulación de la función biológica y la degradación proteica.-

Los siguientes procesos biológicos son regulados por la degradación de proteínas:

- Transcripción génica
- Progresión del ciclo celular
- Organogénesis
- Ritmos circadianos

Proteosoma: descubrimiento, estructura y función

- Respuesta inflamatoria
- Supresión tumoral
- Metabolismo del colesterol
- Procesamiento de antígenos

Ejemplo: Cómo la degradación de proteínas regula el proceso inflamatorio.-

Un factor de transcripción (NF- κ b) [NF, de *Nuclear Factor*] activa la transcripción de genes que codifican la síntesis de proteínas implicadas en la respuesta inflamatoria.

Pero, ¿cómo se inicia la síntesis de este factor proteico de transcripción?. La síntesis del NF- κ b se inicia mediante la degradación de la proteína inhibidora I- κ B.

Normalmente, el factor proteico de transcripción se mantiene inactivo mediante su asociación con el factor proteico que lo inhibe (I- κ B), esto es, NF- κ B \leftrightarrow I- κ B. Cuando se produce la injuria que conduce a la inflamación, I- κ B se fosforila en dos aminoácidos serina, generándose un centro de unión al enzima E3. La asociación con la enzima E3 da lugar al etiquetado de la proteína inhibidora con ubiquitina (“ubiquitinización de I- κ B). I- κ B es degradado por el sistema proteosómico. Y el NF- κ B, liberado de la unión con su inhibidor, migra al núcleo celular, y activa la transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en la respuesta inflamatoria.

Estos trascendentes descubrimientos merecieron la concesión del [Premio Nobel de Química](#) en el año 2004 a tres investigadores, [Aaron Ciechanover](#), [Avram Hershiko](#) e [Irwin Rose](#) por “discovery of ubiquitin-mediated protein degradation”.

Zaragoza, 4 de septiembre de 2012

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Zaragoza