

que no restan en absoluto importancia a los descubrimientos que han merecido el Nobel del olfato.

Jaume Estruch

*Director del Proyecto Percepnet
Presidente de la Sociedad Española de
Ciencias Sensoriales*

Josep García Raurich

*Director del CRESCA
(Centro de Investigaciones en Seguridad y
Control Alimentario)*

Montserrat Daban

*Editora científica y Coordinadora
de Percepnet
Secretaria de la Sociedad Española de
Ciencias Sensoriales*

Premio Nobel de Química 2004

EL MECANISMO DE DEGRADACIÓN PROTEICA MEDIADO POR UBICUITINA

Son tres los investigadores que compartieron el Premio Nobel de Química el pasado año 2004, **Aaron Ciechanover**, **Abraham Hershko** e **Irwin Rose**. El motivo: el descubrimiento del mecanismo de degradación de proteínas en las células mediado por la ubiquitina.

La ubiquitina es una pequeña proteína que se une a otras proteínas que deben ser degradadas en la célula. Estas proteínas quedan marcadas y son entonces conducidas a unos sistemas denominados proteosomas, que actúan como trituradoras de basura, donde serán convertidas en cadenas de poco más de cinco aminoácidos. Por tanto, la unión con la ubiquitina, que bien podría denominarse el "beso de la muerte", sentencia a la proteína a ser reconocida y posteriormente destruida.

La importancia de este descubrimiento reside sobre todo en el hecho de que se trata de un mecanismo que permite explicar cómo las células regulan la presencia de determinadas proteínas intracelulares de una manera extremadamente específica, y ejercen el "control de calidad" sobre las que se sintetizaron de forma incorrecta.

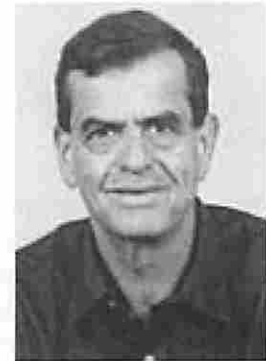
Mientras que una gran cantidad de tiempo y dinero han sido invertidos a lo largo de las últimas décadas en entender cómo la célula controla la síntesis de determinadas proteínas, el proceso inverso, el de degradación, había recibido menor atención. Gracias al trabajo de los tres laureados, que se volcaron en esta investigación cuando no constituía el tema de moda y era difícil predecir su importancia, hoy es posible entender la enorme trascendencia de la degradación específica y controlada de las proteínas.

La degradación de proteínas no es un proceso indiscriminado sino tremendamente selectivo, y su control, como veremos, tiene una gran importancia. Precisamente al romper e inutilizar determinadas proteínas y no otras, se regulan multitud de procesos cruciales para la célula, tales como la división celular, la reparación del DNA, el control de calidad de las proteínas recién sintetizadas, etc. Hoy sabemos que numerosas enfermedades humanas, entre otras el cáncer cervical y la fibrosis quística, se deben a fallos en el sistema Ubiquitina-Proteosoma.

Las células eucarióticas, desde levaduras a humanos, contienen entre 6000 y 30000 genes que codifican para proteínas. La mayor parte de las enzimas que degradan proteínas no requieren energía para llevar a cabo este trabajo. Tal es el caso de la tripsina, responsable de la degradación en el intestino delgado de las proteínas que forman parte de los alimentos que ingerimos, o de los lisosomas, orgánulos celulares repletos de enzimas, que degradan diferentes tipos de moléculas.

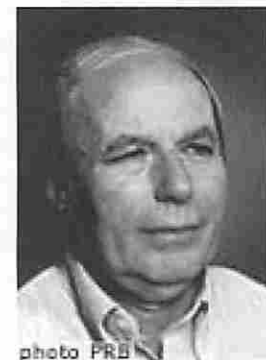
Sin embargo, de manera paradójica, la proteólisis de la mayoría de las proteínas intracelulares lleva implícito un gasto energético. Y es precisamente este curioso mecanismo de degradación dependiente de energía, descrito por primera vez por M. V. Simpson en 1953, el que supuso la base de la investigación que más tarde desarrollarían Ciechanover, Hershko y Rose, por la cual han visto premiada su trayectoria científica el pasado año.

Aaron Ciechanover, nació en 1947 en Haifa, Israel. En 1982 presentó su Tesis Doctoral en Medicina en el Instituto Israelí de Tecnología (Technion). Actualmente, es profesor en la Unidad de Bioquímica del Instituto para la Investigación de Ciencias Médicas del Technion (Instituto Israelí de Tecnología) en Haifa, Israel.



Aaron Ciechanover.

Abraham Hershko, nació en 1937 en Karcag, Hungría. Éste, sin embargo, ciudadano israelí, presentó su Tesis Doctoral en Medicina en 1969 en el Hadassah y la escuela de médicos de la Universidad Hebrea, en Jerusalén. Es Profesor en el Instituto para la Investigación de Ciencias Médicas del Technion (Instituto Israelí de Tecnología) en Haifa, Israel.



Abraham Hershko.

Irwin Rose, nació en 1926 en Nueva York, USA. Defendió su Tesis Doctoral en 1952 en la Universidad de Chicago, USA. Actualmente, es especialista en el Departamento de Fisiología y Biofísica de la Fa-

cultad de Medicina en la Universidad de California, Irvine, USA.



Irwin Rose.

Su trabajo en común se inició cuando Ciechanover y Hershko pasaron un año sabático en el laboratorio del Profesor Rose, por entonces en el Fox Chase Cancer Center de Philadelphia, y comenzó con la publicación, en 1978, de una serie de estudios bioquímicos sobre la caracterización del sistema de la ubiquitina.

MECANISMO DE PROTEÓLISIS MEDIADA POR UBIQUITINA

La proteína ubiquitina se aisló por primera vez en 1975. Recibió el nombre por la ubicuidad de su presencia en numerosos tejidos y organismos diferentes. A este pequeño polipéptido de 76 aminoácidos, se le atribuyó posteriormente la capacidad de unión covalente a otras proteínas. La unión se realiza mediante un enlace isopeptídico con un residuo de lisina determinado. De esta manera las proteínas quedan marcadas para su destrucción; pueden estar monoubicuitinadas o poliubiquitinadas, según estén unidas a una o varias moléculas de ubiquitina.

Sin embargo, es necesario algo más que una simple mezcla de ATP, ubiquitina y una proteína aberrante, para que se produzca la conjugación de ambas proteínas. La unión de la ubiquitina al sustrato requiere de una serie de pasos muy regulados que están catalizados por tres enzimas, E1, E2 y E3, aisladas y caracte-

terizadas entre 1981 y 1983 por Ciechanover, Hershko y Rose. Este descubrimiento les permitió establecer su hipótesis acerca del marcaje de proteínas por ubiquitina en distintas etapas, que constituye una compleja red de regulación, y es la base para entender la extremada especificidad de este proceso.

Las células de un mamífero, por ejemplo, contienen una o un número muy pequeño de enzimas E1, algunas decenas de E2 distintas y centenares de tipos diferentes de enzimas E3. Y es la diversidad de E3 la que confiere mayor especificidad al mecanismo a la hora de determinar qué proteína celular debe ser marcada en cada caso para su posterior destrucción en el proteosoma.

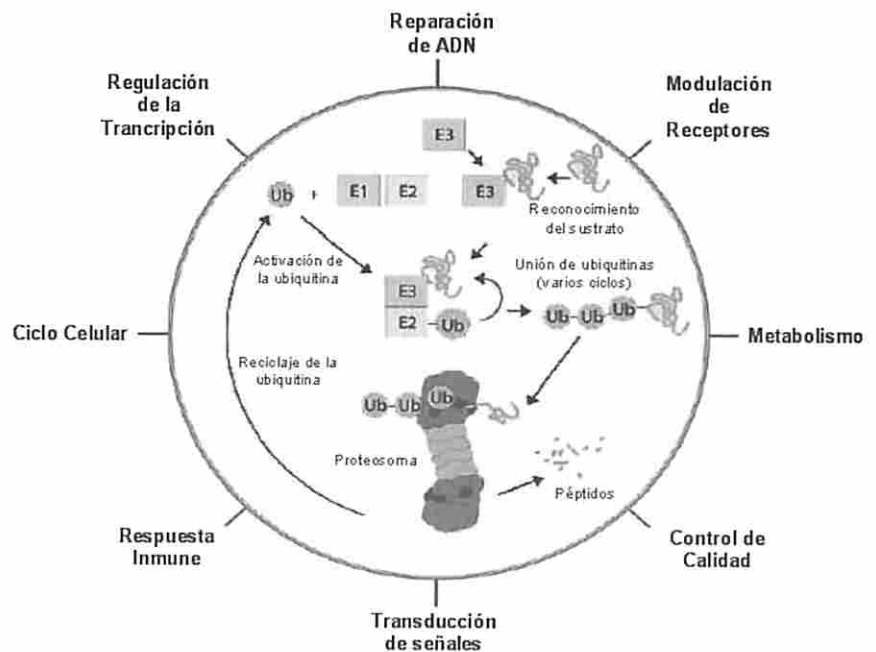
Así, el mecanismo de actuación de estas enzimas podría resumirse de la siguiente manera. La enzima E1 se une a la molécula de ubiquitina, activándola, en una reacción que necesita energía en forma de ATP. Posteriormente la molécula de ubiquitina es transferida a la enzima E2. En ese momento la E3 reconoce específicamente la proteína que será degradada, y se une a ella. Por otro lado, es capaz de reconocer al complejo E2-Ubiquitina, de modo que logra poner en contacto la proteína que será destruida y la molécula que da la orden de hacerlo, formando el complejo Proteína-Ubiquitina.

Este último paso puede repetirse varias veces hasta que la proteína tenga una corta cadena de moléculas de ubiquitina, en cuyo caso estará poliubiquitinada. Con una o varias ubiquitinas la proteína queda etiquetada para su destrucción.

EL PROTEOSOMA

De manera simplificada, el proteosoma no es más que un túnel de degradación. Esta unidad proteolítica está formada por dos regiones bien diferenciadas. Por un lado, el proteosoma 20S, es una estructura cilíndrica compuesta por unas subunidades de bajo peso molecular ensambladas en cuatro anillos. Se trata del cuerpo catalítico del complejo. Por otra parte, dos estructuras externas flanquean el proteosoma 20S en cada extremo. Se trata de las partículas 19S, compuestas por cinco ATPasas distintas y un lugar de unión para las cadenas de ubiquitinas.

Lo realmente asombroso del trabajo llevado a cabo por este grupo de investigadores, no es sólo el descubrimiento de este mecanismo de degradación proteica, sino las implicaciones que tiene para la vida y el funcionamiento correcto de las células. Desde la década de los 80 se han descrito una amplia variedad



de sustratos sobre los que actúa el proteosoma 26S, relacionados todos ellos con muy diversos e importantes procesos celulares. Esto pone de manifiesto la verdadera relevancia de este mecanismo, que no debe ser entendido solamente como medio de destrucción de proteínas aberrantes o no funcionales.

Aaron Ciechanover, Abraham Herskho e Irwin Rose han hecho posible concebir este mecanismo como un sistema regulador de la actividad proteica, y comprender a nivel molecular el modo en que las células, mediante el marcaje por ubiquitina, controlan una serie de importantes procesos bioquímicos mediante la degradación específica de proteínas que intervienen en ellos. Nos referimos a fenómenos tales como la proliferación y diferenciación celular, regulación metabólica, control del ciclo celular, respuestas al estrés y apoptosis.

Esto implica que un fallo en el funcionamiento de este mecanismo de degradación puede, y de hecho acarrea, graves consecuencias. Ejemplo de ello es la fibrosis quística, que se produce por la aparición de una forma mutada de una proteína de transporte. Sólo tiene un cambio en un aminoácido, pero esto hace que sea eliminada, ya que es marcada con ubiquitina y destruida posteriormente. O el cáncer cervical, provocado por un fallo en la regulación de los niveles de la proteína p53, que deja de ser degradada a la velocidad habitual. Del mismo modo, fallos en la enzima E3 provocan que el control que verifica que la célula puede entrar en anafase durante la división celular, no se realice de modo fidedigno, pudiéndose producir una división incorrecta de los cromosomas. Si esto ocurre en la línea de células germinales, es decir, en meiosis, estaríamos hablando de anomalías cromosómicas como por ejemplo el síndrome de Down. Conviene recordar además, que la mayoría de tumores malignos están formados por células que no tienen el número correcto de cromosomas, resultado de una incorrecta repartición de los mismos durante la mitosis.

Por lo tanto, conocer cómo es y cómo funciona el mecanismo de degradación mediado por ubiquitina constituye el primer paso. El gran interés que despierta el tema radica en que ahora será posible avanzar decisivamente en la comprensión de factores que hay implicados en esta compleja red de regulación, y reconocer los fallos que provocan para poder desarrollar nuevos medicamentos y nuevas terapias de curación.

Rosario Planelló Carro

y Gloria Morcillo Ortega

Dpto. de Física Matemática y de Fluidos
Grupo de Biología

Premio Nobel de la Paz 2004

PAZ, DEMOCRACIA Y MEDIO AMBIENTE

El 8 de octubre de 2004 el Comité Noruego Nobel concedió el Premio Nobel de la Paz 2004 a Wangari Maathai, basándolo en "su contribución al desarrollo sostenible, la democracia y la paz". En la nota de prensa emitida se establece:

"El Comité Noruego Nobel ha decidido conceder el Premio Nobel de la Paz de 2004 a Wangari Mathai por su contribución al desarrollo sostenible, la democracia y la paz."

La paz en la Tierra depende de nuestra capacidad para garantizar la supervivencia de nuestro medio ambiente. Maathai se ha situado al frente de la lucha para promover el desarrollo cultural, económico y social ecológicamente viable en Kenia y en África. Maathai ha adoptado un enfoque global del desarrollo sostenible que comprende la democracia, los derechos humanos y los derechos de las mujeres en particular. Maathai piensa globalmente y actúa localmente.

Maathai se enfrentó valientemente al anterior régimen opresor en Kenia. Su particular forma de actuación contribuyó a llamar la atención sobre la represión política, tanto nacional como internacional. Maathai ha inspirado a muchos en la lucha por los derechos democráticos y ha animado especialmente a las mujeres a trabajar por la mejora de su situación.

Maathai conjuga la ciencia, el compromiso social y el activismo político. Más que protegiendo de manera simplista el medio ambiente, basa su estrategia en asegurar y fortalecer las auténticas bases del desarrollo sostenible, es decir, desde una perspectiva ecológica. Fundó el Movimiento Cinturón Verde, con el que ha movilizado a mujeres pobres para plantar 30 millones de árboles, en un periodo de casi treinta años. Sus métodos han sido adoptados en otros países. Todos somos testigos de cómo la deforestación y la destrucción de los bosques han conducido a la desertización de África y amenazan otras regiones del mundo, incluida Europa. Proteger los bosques contra la desertificación es un elemento vital en la lucha por fortalecer y proteger el medio ambiente en la Tierra.

Por medio de la educación, la planificación familiar, la nutrición y la lucha contra la corrupción, el Movimiento Cinturón Verde ha sentado las bases para su actuación en búsqueda de condiciones de vida adecuadas para los pueblos del continente africano. La fuerte voz de Maathai anima a las fuerzas que en África promueven esa difícil tarea.



Wangari Maathai a la derecha.