

# El descubrimiento de la ubiquitina y de su papel en la degradación de proteínas intracelulares

Rogelio Rodríguez Sotres<sup>1</sup>

## **Abstract. Discovery of the Ubiquitin and its role on intracellular protein degradation: Nobel Prize in Chemistry, 2004**

The Nobel Prize in Chemistry 2004 was shared by Dr. Aaron Ciechanover, and Dr. Avram Hershko, both Professors at the Technion, Israel, and by Dr. Irwin Rose, currently Emeritus Professor of the University of California, at Irvine, USA. The Prize gives deserved recognition to their remarkable discoveries, made in the 70's and the years to follow. Those findings paved the way to the understanding of how eukariotic cells (higher organisms with true nuclei) use *Ubiquitin*, a small protein tag to label intracellular unwanted proteins for degradation. The ubiquitin is present and structurally conserved in virtually all *eukariots*, thereupon, its name.

Proteins are long chains of units known as aminoacids. Their outstanding chemical functionality is behind most biological marvels. In living organisms, protein production is tightly bound to the changing needs of every cell, but when no longer useful, its presence may be inconvenient, or even fatal. Thus, cells have evolved ready-made mechanisms to tag for destruction obsolete or damaged proteins. Those mechanisms are triggered swiftly in response to the appropriate signals. In the system unraveled to a great extent by Ciechanover Hershko and Rose, a ubiquitin activating enzyme (or E1) uses energy to attach the ubiquitin to a small set of ubiquitin carrier proteins (or E2). Once activated, a specific ubiquitin ligase enzyme (or E3) will tag repeatedly the obsolete protein target. Every one of many E3s targets a defined set of intracellular proteins. In fine tune with cell needs, an E3 is triggered only by a characteristic subset of the exquisite sensor-signaling network, wired from outside and deeply into every living cell. Once *Ubiquitinated*, the so called Proteasome will chop the target into small pieces.

<sup>1</sup> Departamento de Bioquímica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Cd. Universitaria, Coyoacán D.F. CP 04510 México D.F. México. Fax: +52(55) 5622 5285. Tel: +52(55) 5622 5329 Correo electrónico: sotres@servidor.unam.mx

Ubiquitin-dependent protein degradation has been found to take part on cell division, on inflammatory responses in mammals, the disposal of unneeded or damaged proteins, and many other cell functions. Therefore, drugs interfering with this process are now in use for cancer treatment, and future promises are anti-inflammatory drugs, and drugs to treat patients with Alzheimer and similar diseases, where the abnormal accumulation of certain protein leads to the disease.

The research unraveling the ubiquitin pathway started as basic science, where a central and a powerful approach was classic Biochemistry. Quoting Herskco, "The main lesson is the continued importance of using classic biochemistry in modern biological research". In addition, this is only one of many unforeseen benefits of basic research, which reminds us of its sometimes disregarded value.

## **El premio**

El 6 de octubre del 2004 la Academia Nobel de Suecia anunció los nombres de los investigadores que resultaron ganadores del premio Nobel en Química de ese año. El galardón, compartido por los doctores Aaron Ciechanover, Avram Hershko e Irwin Rose, se otorgó por el descubrimiento de un sistema para la destrucción de las proteínas en el interior de las células. Casi con seguridad, éste es el mecanismo de degradación de las proteínas más importante en las células de los organismos superiores, entre los que estamos, desde luego, los humanos.

Este reconocimiento es muy reconfortante para todos los que trabajamos en diversos aspectos de la Bioquímica, porque se trata de investigaciones que reflejan el gran valor de esta disciplina. La Bioquímica ha contribuido grandemente al avance de la ciencia y la tecnología biomédica, farmacológica, agrícola y alimentaria, pero la espectacularidad de las técnicas de Genética Molecular han sesgado la atención de muchos investigadores jóvenes, que menosprecian y con frecuencia desconocen el poder de la Bioquímica.

Citando al propio Avram Hershko:

Mirando en retrospectiva a los 20 años de trabajo en el estudio del sistema de degradación de proteínas, la lección más importante es la permanente importancia de emplear estrategias de Bioquímica clásica en la investigación moderna de los sistemas biológicos.<sup>1</sup>

## Los galardonados

### Aaron Ciechanover

Nació en 1947 en Haifa, Israel. En 1970 recibió su Grado en Ciencias Médicas con la distinción *Summa Cum Laude* en la escuela de Medicina Hadassah de la Universidad Hebrea de Jerusalem. Obtuvo su doctorado en Medicina en 1981 en el Instituto Israelí de Tecnología (Technion) en Haifa, bajo la supervisión del Profesor Herhsko y su tesis consistió en gran medida en el descubrimiento del sistema de la ubiquitina. Realizó entonces una estancia posdoctoral en el Instituto Tecnológico de Massachusetts entre 1981 y 1984, y se integró como miembro de la Unidad de Bioquímica de Instituto Rappaport para Investigaciones en Ciencias Médicas en el Instituto Israelí de Tecnología, en Haifa, Israel, en donde fungió como director entre 1994 y 2000. Tiene casi 90 publicaciones en revistas científicas, es miembro distinguido de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO) y la Red Internacional Asia-Pacífico de Biología Molecular (IMBN). Además del actual galardón Nobel en Química, en 1999 recibió la Distinción Científica del Fondo Nacional Judío y la distinción de la Fundación Austriaca Ilse and Helmut Wachter.

### Avram Hershko

Nacido en 1937 en Karcag, Hungría. emigró a Israel en 1950 y completó sus estudios de medicina en 1969, en la escuela de Medicina Hadassah de la Universidad Hebrea de Jerusalem, obteniendo la distinción *Cum Laude*. Se doctoró en Medicina en 1969, en la misma universidad, en la que posteriormente se desempeñó como enseñante, al tiempo que trabajaba en la práctica clínica en un hospital local. Se incorporó en 1972 al Instituto Israelí de Tecnología, en Haifa, Israel, y desde 1987 se convirtió en miembro del Instituto Rappaport para Investigaciones en Ciencias Médicas, instituto que es parte del Instituto

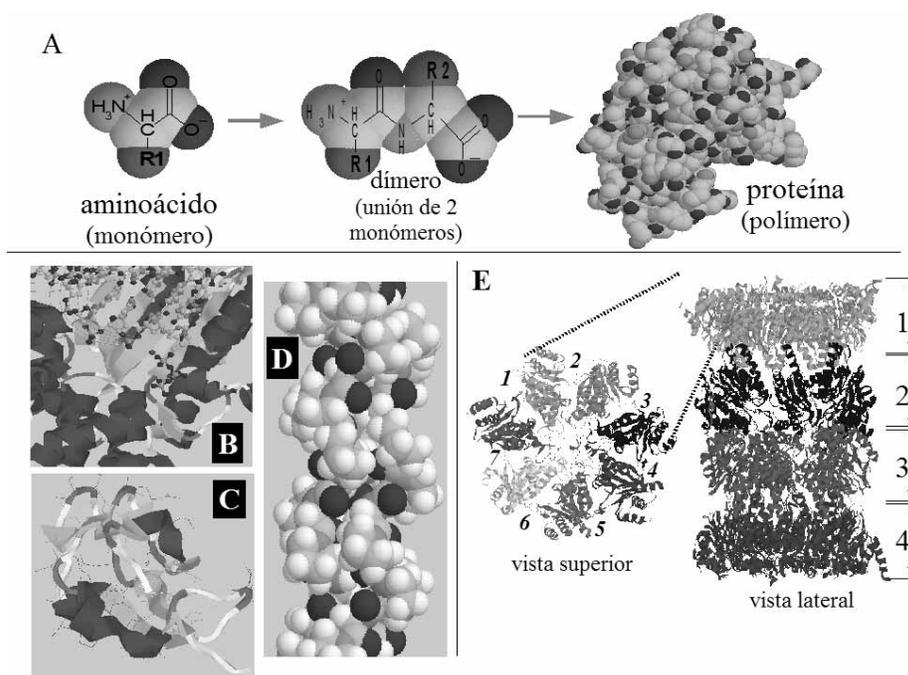
Israelí de Tecnología. Es profesor distinguido del Instituto Rappaport desde 1988, siendo ésta la máxima distinción que otorga el Instituto Israelí de Tecnología. Cuenta con más de 60 publicaciones en revistas del más alto nivel, es miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO) y la Academia de Ciencias Israelí. Además del Premio Nobel, ha recibido distinciones como el Premio Weizmann de Ciencias, el premio Israelí en Bioquímica, la Distinción de la Fundación Internacional Gairdner, el Premio a la Investigación en Cáncer de la Fundación General Motors y el Premio de la Fundación Austriaca Ilse and Helmut Wachter.

### Irwin Rose

Nació en 1926, en Brooklyn, N.Y., Estados Unidos, pero creció en Spokane, Washington. Cuenta que se entusiasmó con la Bioquímica a la edad de 15 años cuando se topó en una biblioteca con un número de la revista *Journal of Biological Chemistry*. Estudió en la Universidad Estatal de Washington, pero, entonces se enlistó en la Marina de su país y sirvió como técnico de comunicaciones cerca del final de la Segunda Guerra Mundial. Terminó su carrera en la Universidad de Chicago en 1949 y obtuvo el doctorado en 1952 en la misma universidad. Se desempeñó como posdoctoral por un año en el Departamento de Medicina de la que hoy se llama Universidad Case-Western Reserve en Cleveland, Ohio, de donde pasó al Departamento de Farmacología de la Universidad de Nueva York. Ocupó en 1954 una posición como investigador en el departamento de Bioquímica de la Universidad de Yale. Ahí conoció a su actual esposa, la Dra. Zelda Budenstein Rose, entonces investigadora asociada y originaria de Filadelfia. En 1963 consiguió una posición en el Centro Fox Chase de Investigación del Cáncer, en Filadelfia, en donde realizó las investigaciones que le valieron el Premio Nobel, hasta su retiro en 1995. Pero en 1997 aceptó una solicitud del Colegio de Medicina de la Universidad de California en Irvine, Estados Unidos, para ocupar la posición de investigador emérito. Se desempeña actualmente como especialista en Fisiología y Biofísica en el Colegio de Medicina de la Universidad de California en Irvine, Estados Unidos.

Irwin Rose fue electo miembro de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos en 1979 y ha publicado hasta la fecha más de 100 artículos científicos.

<sup>1</sup> Traducción fiel de un comentario publicado por Hershko (1995).



**Figura 1.** Qué son y qué hacen las proteínas. A) Las unidades básicas de las proteínas son los aminoácidos, que pueden formar uniones químicas para dar lugar a cadenas de longitudes que varían entre 50 y 3000 unidades. Estas cadenas se pliegan en el espacio adoptando formas funcionales muy diversas. B) Sitio activo de la DNA polimerasa beta, esta proteína es un reactor químico que sintetiza material genético. La proteína está representada como un listón con zonas espirales, flechas y bucles, en el centro se aprecia el DNA, la molécula de la herencia en proceso de crecimiento. C) La proteína anticongelante de los peces árticos previene la formación de hielo en la sangre y tejidos de dichos peces. D) La fibra de colágena, una proteína que da consistencia a los tejidos de los humanos y de todos los animales. Se encuentra en gran abundancia en tendones, cartílagos y en la gelatina natural. E) El proteasoma, una compleja máquina molecular formada por 4 capas apiladas (vista lateral), cada capa es una dona formada por 7 cadenas de aminoácidos diferentes (vista superior). La parte central es un tubo a través del cual las proteínas son introducidas, su plegamiento es desmadejado y las uniones químicas entre los aminoácidos se rompen. Así, esta máquina es una "tritadora molecular de proteínas", que además selecciona las proteínas a degradar (ver figura 2).

### Contexto en el que se enmarca el descubrimiento

Para entender mejor el trabajo por el que estos investigadores recibieron el galardón científico más importante del mundo moderno, podemos comenzar contestando a la pregunta ¿por qué las proteínas son tan importantes para los seres vivos?, con la siguiente cita:

Las proteínas son los caballos de trabajo de los sistemas bioquímicos. ya que catalizan y metabolizan, regulan y comunican y en la forma de anticuerpos, buscan y destruyen.<sup>2</sup>

La figura 1 resume de manera esquemática lo que es una proteína. Brevemente, un polímero es una molécula formada por la unión química de varias

moléculas precursoras, o monómeros. Las proteínas son polímeros formados por monómeros conocidos como aminoácidos y las uniones químicas entre ellos se denominan uniones peptídicas. La obtención de aminoácidos y la subsecuente síntesis de las proteínas es bastante costosa para las células. Sin embargo, los beneficios superan con creces el costo, ya que cada proteína es insustituible en cierta función propia (tabla 1). Así, en gran medida, un ser vivo realiza sus funciones y acciones gracias a las proteínas que sabe producir. De cuándo y cómo las fabrique, y cuándo y dónde las active depende lo que cada ser vivo es y hace.

A pesar de la increíble diversidad funcional que las proteínas presentan, estas sorprendentes moléculas están construidas con tan sólo 20 piezas básicas. Pero al igual que en las máquinas y aparatos construidos por el hombre no basta con elegir las piezas adecuadas, sino también es importante la manera de ensam-

<sup>2</sup> Traducción adaptada de un comentario de Gibbs (2003).

**Tabla 1.** Diversas funciones que realizan las proteínas en los seres vivos.

Clase de proteína	Función que realiza	Ejemplos de casos en que participan.
Proteínas estructurales	Dar soporte a estructuras en células y tejidos.	La colágena de los tendones y cartílagos
Transportadores	Acarrear una molécula particular de un sitio a otro, dentro de la célula y hacia, o desde, el exterior.	Los transportadores de azúcar en el intestino.
Canales	Permitir el paso selectivo de moléculas a través de las barreras que dividen el interior de una célula, o la separan de su exterior.	Los canales de cloro del riñón que favorece la reabsorción de sal de la orina.
Enzimas	Favorecer la ocurrencia de una reacción química específica.	Las proteasas y lipasas que permiten descomponer los alimentos en el aparato digestivo.
Fotoreceptores	Dispositivos ópticos que atrapan luz en forma de señales químicas	Los conos y los bastones del ojo humano.
Máquinas moleculares	Convierten energía química en movimiento.	Las miosina que permite la contracción muscular.
Bombas de protones y transportadores de electrones.	Convierten energía química en diferencias de concentración y de potencial eléctrico, o viceversa.	Las proteínas de la cadena respiratoria que permiten extraer energía de la oxidación de los azúcares.
Receptores y proteínas de reconocimiento.	Permiten el reconocimiento molecular. Median la comunicación intra e intercelular, así como diversos procesos de regulación de la actividad celular.	Receptores de insulina, se encuentran en la cara externa de las células y desencadenan respuestas celulares cuando la insulina se une a ellos.

blarlas. Las instrucciones para saber cuál aminoácido va primero y cuál después se encuentran escritas en las llamadas moléculas de la herencia, es decir, en el bien conocido DNA (ácido desoxirribonucleico). Además, el DNA tiene también claves para indicar exactamente en dónde comienzan y terminan los planos para armar cada proteína, en qué momento tal proteína se debe producir y cuándo detener su producción.

Una compleja red de mecanismos moleculares se encarga de regular cada parte del proceso de lectura de la información genética y también del de la síntesis de las proteínas. De esta manera, las células producen las proteínas que requieren en el momento de su vida en que las necesitan. Una gran cantidad de investigación se ha enfocado en conocer los detalles de estos mecanismos, ya que, además de permitirnos entender mejor a la naturaleza y manipularla en nuestro beneficio, fallas en dichos controles explican el origen de diversas enfermedades y alteraciones metabólicas. Por supuesto, conocer su origen nos acerca también a los posibles remedios.

#### *En qué consiste el descubrimiento*

Las proteínas en las células no sólo deben ser producidas cuando las condiciones lo demandan, sino que en muchos casos es imperativo destruirlas cuando ya han cumplido su función; tal destrucción se conoce como degradación proteolítica, o simplemente proteólisis. Justamente, aquí es en donde la aportación

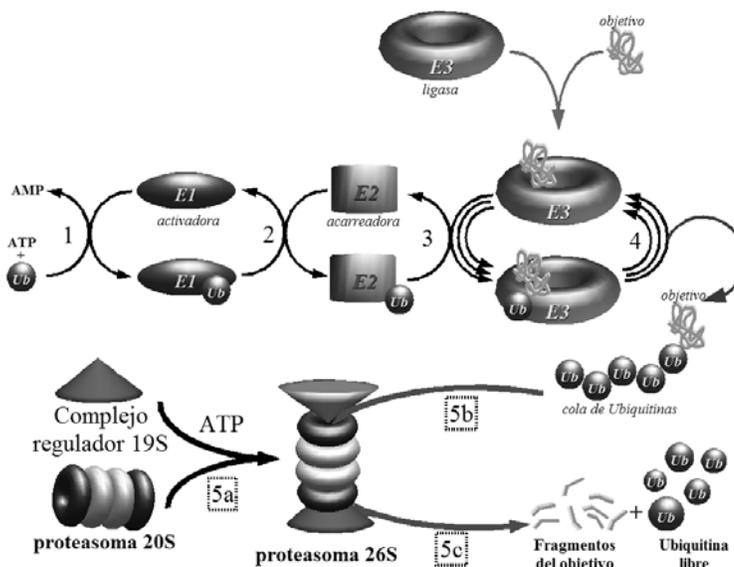
de Aaron Ciechanover, Avram Hershko e Irwin Rose toma relevancia. Estos investigadores iniciaron el trabajo que los llevó a merecer el premio Nobel entre 1969 y 1971, durante una estancia de trabajo en el laboratorio de Gordon Tomkins, en la Universidad de California (San Francisco); algunos de sus colegas estaban interesados en saber cómo era que ciertas hormonas podían estimular a las células a elevar la síntesis de una cierta proteína llamada TAT (tirosina aminotransferasa). Pero Avram Hershko narra que a él le pareció más interesante el saber cómo es que cuando la hormona es retirada, la proteína prácticamente desaparece de las células. Lo único que se sabía entonces era que la destrucción de las proteínas no ocurría de manera azarosa y que si se privaba a la célula de energía (que se almacena en forma de una molécula llamada trifosfato de adenosina, o ATP) muchas proteínas, la TAT incluida, ya no eran proteolisadas. Tal requerimiento de energía sorprende, porque la ruptura de la unión peptídica es un proceso espontáneo que no requiere de energía adicional; de hecho, las células cuentan con enzimas llamadas proteasas para romper uniones peptídicas sin consumir energía. Como ciertas proteínas eran degradadas rápidamente y otras no, Hershko pensó que era la selección de las proteínas por degradarse, lo que consumía la energía. Hershko emigró para ocupar un puesto como un investigador independiente en el Instituto de Tecnología de Israel. Ahí Hershko y Aaron Ciechanover, entonces como estudiante doc-

toral, iniciaron los experimentos que demostraban que las proteínas antes de ser degradadas se asociaban primero con varias unidades de otra proteína desconocida que llamaron “principio activo de la fracción 1” (APF-1). Hershko decidió hacer una estancia sabática en Filadelfia, en el laboratorio de Irwin Rose, un reconocido investigador del Centro Fox Chase para Estudios del Cáncer. En 1978, Hershko y Rose, con participación también de Ciechanover, demostraron que la energía se consumía para la formación de las uniones químicas entre varias APF-1 y la proteína que tenía que degradarse. Más tarde, Keith Wilkinson (con Urban y Hass como colaboradores), quien conoció el proyecto en el laboratorio de Irwin Rose, demostró la presencia de APF-1 en todas las células animales, vegetales y hongos; por ser ubicua, se bautizó a esta proteína como ubiquitina (del latín *ubique*, que significa en todo lugar).

En los 10 años posteriores, Aaron Ciechanover y Avram Hershko, ya como investigadores independientes en Israel, estudiaron cada una de las piezas del rompecabezas y elaboraron un modelo

como el que se muestra en la figura 2. Así, demostraron cómo las proteínas eran etiquetadas con una cola de ubiquitinas (diríamos que son ubiquitiniladas) por una enzima llamada E3 ligasa que toma la ubiquitina activada de su acarreador, una proteína llamada E2. La formación del complejo activo E2-ubiquitina depende de la acción de una enzima llamada proteína activadora de la ubiquitina, o E1, la que usa energía (en forma de ATP) para unirse ella misma a la ubiquitina y luego cebar al acarreador E2 con una ubiquitina activada.

El descubrimiento de la trituradora encargada de degradar a las proteínas, denominada proteasoma, se debe a Hough, Pratt y Reichsteiner, en 1986, quienes la describieron como una multi-proteasa. Hicieron falta numerosas investigaciones, algunas realizadas en el laboratorio de Hershko, otras en el laboratorio de Rose y varias más en otros laboratorios, para demostrar que este proteasoma (figura 1E) puede reconocer a las proteínas ubiquitiniladas, desmadejar su plegamiento nativo y romper las uniones peptídicas. Sorprende, al tiempo que resulta natural,



**Figura 2.** Mecanismo del marcado de las proteínas con Ubiquitina, para su posterior degradación por el proteasoma. 1) La proteína E, o proteína activadora de la Ubiquitina, consume energía en la forma de ATP para unir la Ubiquitina a su sitio activo. 2) El complejo E1-Ubiquitina transfiere la Ubiquitina a E2, o proteína acarreadora de Ubiquitina. 3) La proteína E3 reconoce a un objetivo proteico y se une también a E2-Ubiquitina para transferir la Ubiquitina a la proteína por degradar. La unión, salvo ciertos casos especiales, es a un sitio intermedio de la proteína (formando un enlace lisilamida con el extremo carboxilo de la Ubiquitina). 4) Este proceso se repite varias veces añadiendo más moléculas de Ubiquitina a la primera hasta formar una cola de poliubiquitina. 5a) El Proteasoma consta de 4 anillos concéntricos y de un complejo regulador. Ambos deben ensamblarse durante el reconocimiento de las proteínas poliubiquitiniladas y este proceso requiere de energía en forma de ATP. 5b) la proteína poliubiquitinilada es desmadejada por proteínas en los anillos externos del proteasoma, es decir, su plegamiento nativo es desestabilizado para exponer la mayoría de los enlaces peptídicos. En el interior, numerosos enlaces peptídicos son cortados por las actividades proteolíticas de los anillos internos. 5c) los fragmentos de proteína son liberados para su completa destrucción y la Ubiquitina se libera de su unión a la proteína para ser reutilizada.

que la ubiquitina misma no sea destruida por el proteasoma, sino que es liberada para su reutilización. Después de todo, la ubiquitina no habrá dejado de cumplir su función, en tanto aún existan proteínas por degradar, o en tanto, como otras proteínas, esta etiqueta mortal se vuelva inservible, al acumular daños por oxidación y otros inevitables procesos químicos secundarios. Cuando esto último ocurre, la ubiquitina también es degradada por el proteasoma.

El trabajo de estos investigadores, junto con el de muchos otros científicos de todo el orbe nos permite ahora saber que no hay una única E3 ligasa, sino posiblemente más de mil. Pickard y Rose demostraron también la existencia de varias (aunque no tantas) formas de E2. Cada E3 se encarga de ubiquitinar a determinadas proteínas y requiere de una E2 particular. Así, cuando la célula recibe indicaciones de que es tiempo de eliminar todo vestigio de alguna infortunada proteína, estimula el reconocimiento de esa proteína por su E3 ligasa específica. Tal E3 ligasa busca a la víctima otrora harto útil, ahora indeseable, le da el beso de la muerte al colgarle varias ubiquitinas y la condena al proteasoma. "Tal es el inevitable destino de las proteínas, *servir o morir*, ¿acaso no suena familiar?"

### *Importancia del descubrimiento y aplicaciones que derivan de él*

Hasta aquí todo suena muy bien, pero ¿qué pasa si después de que la proteína fue fabricada, habiendo cumplido su propósito, permanece entera cuando su función deja de hacer falta? Bueno, ciertamente, a veces no pasa nada, si la proteína no tiene con qué realizar su función. Pero hay ciertas proteínas cuya actividad depende de moléculas siempre presentes y en estos casos es casi seguro que ocurran desajustes serios al funcionamiento celular. De hecho, la utilidad de conocer estos mecanismos no fue evidente de inmediato.

i) Ciclo celular. Hay numerosas proteínas que se necesitan para iniciar, llevar a cabo y completar la división de una célula, dando lugar a dos células hijas iguales, lo que se conoce como ciclo celular.<sup>3</sup> Si se sufre una cortada en la piel, el ciclo celular se dispara en las células de la dermis (la piel) y en pocos días se habrán repuesto las células muertas por el daño.

Entonces, el ciclo celular debe detenerse para evitar que continúe esta proliferación de células nuevas, de lo contrario la piel seguiría aumentando su tamaño sin control. En efecto, la proliferación de células sin control se llama crecimiento tumoral que, si no es controlado a tiempo, puede volverse maligno, invadir otros tejidos y hasta matar al individuo.

La primera indicación de que la degradación de proteínas vía ubiquitina era importante en la regulación del ciclo celular vino de levaduras mutantes con un ciclo celular alterado. Uno de los factores afectados en estas mutantes era una proteína del ciclo celular (conocida como Cdc34, o proteína del ciclo celular de 34 000 uma; Goebel *et al.*, 1988) y que resultó tener una función de proteína acarreadora E2. Más tarde, Glotzer, Murray y Kirschner (1991) demostraron que la terminación de la división celular no se completaba si la degradación de proteínas vía ubiquitina no estaba activa. Antes de que las células se dividan, el material genético contenido en los cromosomas de las células se duplica y cada cromosoma gemelo debe ser segregado y enviado a una de las células hijas para asegurar que cada descendiente conserve una copia íntegra de la información genética. Glotzer y sus colegas (1991) también demostraron que varias proteínas de ciclo celular llamadas ciclinas poseen una señal para degradación proteolítica que es reconocida por una enzima E3 particular, conocida como Factor Promotor de la Anafase. La acción de este factor, al presentar a las ciclinas y a otras proteínas para su degradación, dispara la separación de los cromosomas gemelos y permite que se complete la división celular.

La separación de los cromosomas durante la división celular es un proceso esencial y cuando algo sale mal en esta etapa se producen células con números anormales de cromosomas o con cromosomas alterados (como en la muy conocida trisomía del par cromosomal 21, o síndrome de Down). Así, una observación importante es que muchas células tumorales tienen números anormales de cromosomas que resultan de repetidas divisiones celulares aberrantes.

El descubrimiento de la importancia de la degradación proteolítica en el control de la división celular llevó a la propuesta de que es posible detener la división descontrolada de las células tumorales y matarlas si se atacan los blancos adecuados. El primer compuesto resultado de tal estrategia que ha sido autorizado por la Agencia de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, llamado Bortezomida ya está en el mercado con el nombre comercial de

<sup>3</sup> Resulta interesante que el premio Nobel de Medicina 2001 fuera concedido a tres investigadores por su contribución al conocimiento del ciclo celular (Vázquez-Ramos, 2002).

Velcade™ (Burger y Seth, 2004). Este compuesto es un inhibidor del proteasoma que interfiere con el progreso del ciclo celular y se ha autorizado su uso para el tratamiento del mieloma múltiple.

ii) Respuesta de inflamación. La proteína llamada IκB impide la respuesta inflamatoria en células normales, al unirse a la proteína NF-κB. Cuando una señal de inflamación estimula a las células de diversos tejidos, IκB es poliubiquitinilada y degradada. NF-κB se convierte entonces en un activador de la expresión de genes de respuesta a la inflamación. La Bortezomida también ha demostrado ser efectiva en reducir la respuesta inflamatoria en ciertos casos, aunque su efectividad como medicamento para este uso no ha sido debidamente estudiada.

iii) Fibrosis quística. Otro caso en el que la degradación de las proteínas es importante es la fibrosis quística hereditaria. Los pacientes que padecen esta enfermedad tienen deficiencia en la expresión de una proteína que funciona como un canal de iones cloro en la células del pulmón (CFTR). Este defecto deriva de una alteración en la información genética para la síntesis de esta proteína que provoca tan sólo la pérdida del aminoácido 508 (fenilalanina). Lo curioso es que esta mutación no afecta la función de transportar cloro, sino que dificulta y retarda la inserción adecuada de esta proteína en la membrana de la célula, lugar en donde su función es necesaria. Como resultado, la degradación vía ubiquitina se activa y la proteína es degradada.

iv) Amiloidosis. De modo semejante al anterior, hay una serie de padecimientos que se producen por acumulación de proteínas tóxicas en el interior de las células y, a veces también, en el exterior de las mismas. Algunos ejemplos importantes son la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Cruetzfeld-Jacob (que en los bovinos se conoce como enfermedad de las vacas locas<sup>4</sup>). Aunque el origen de estos padecimientos tiene aún diversos aspectos que no se han aclarado, lo que sí es bastante claro es que la degradación de estas proteínas vía ubiquitina no es eficiente (Buxbaum, 2003) y una manera de tratarla sería estimular la poliubiquitinilación de estas proteínas para permitir su degradación y evitar que causen alteraciones de la función celular (Burger y Seth, 2004).

<sup>4</sup> Como un dato curioso, el Premio Nobel de Medicina en 1997 se concedió por los avances en el estudio de esta enfermedad (Cruz, 1998).

## Corolario

Por último, el Premio Nobel 2004 parece casi la respuesta a desafortunados comentarios vertidos por personas poco informadas, en el mismo 2004 y en medios informativos de gran circulación en México, quienes cuestionan la contribución de la Investigación Básica a la Sociedad Mexicana. En este contexto, el mecanismo bioquímico descubierto por Ciechanover, Hershko y Rose, galardonados con el Premio Nobel 2004, es un ejemplo más de la inexistencia de sistemas eficientes para identificar las estrategias de investigación que conducirán a un descubrimiento de gran aplicabilidad y beneficios. Por ello, es innegable que la humanidad tiene que seguir explorando las líneas de investigación básica actuales y abrir otras nuevas. No se trata tan sólo de satisfacer nuestra curiosidad, sino de ampliar los horizontes hacia una vida mejor y más duradera para el género humano. ■

## Referencias

- Burger, A.M., y Seth, A.K., The ubiquitin-mediated protein degradation pathway in cancer: therapeutic implications, *Eur. J. Cancer*, **40**[15], 2217-2229, 2004.
- Buxbaum J.N., Diseases of protein conformation: what do *in vitro* experiments tell us about in vivo diseases, *Trend. Biochem. Sci.*, **28**[11], 585-592, 2003.
- Ciechanover, A., y Ben-Saadon R., N-Terminal ubiquitination: more protein substrates join in. *Trend. Cell Biol.*, **14**[3], 103-106, 2004.
- Crúz, J., De las vacas locas a las vacas sagradas, *Educación Química*, **9**[1], 13-16, 1998.
- Gibbs, W.W., Sugar Added. Cheaper, better protein drugs through sweetening. *Sci. Am.*, **298**[1], 23-24, 2003.
- Glotzer, M., Murray, A.Wy Kirschner, M.W., Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway, *Nature*, **349**, 132-138, 1991.
- Goebel, M.G., Yochem, J., Jentsch, S., McGrath, J.P., Varshavsky, A. y Byers, B., The yeast cell cycle gene CDC34 encodes a ubiquitin-conjugating enzyme. *Sci.*, **241**, 1331-1335, 1988.
- Hershko, A., Lessons from the discovery of the ubiquitin system, *Trend. Biochem. Sci.*, **21**[11], 445-449, 1995.
- Hershko, A., Roles of ubiquitin-mediated proteolysis in cell cycle control. *Current Opinion Cell Biol.*, **9**[6], 788-799, 1997.
- Hershko, A., Ciechanover, A. Heller, H., Haas, A.L. y Rose, I., Proposed role of ATP in protein breakdown: Conjugation of proteins with multiple chains of the polypeptide of ATP-dependent proteolysis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **77**[4], 1783-1786, 1980.
- Vázquez-Ramos, J. El ciclo celular y el premio Nobel de Medicina 2001, *Educación Química*, **13**[1], 8-11, 2002.

## Agradecimientos

Se agradece al Dr. Jorge Vázquez Ramos, del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Química de la UNAM, por las atinadas sugerencias y observaciones que hizo al presente manuscrito.