

La ubiquitina: la etiqueta que determina el destino de las proteínas

MARISOL AYALA REYES Y RAMIRO ALONSO BASTIDA

La M. en C. Ayala Reyes es química farmacobióloga y maestra en Ciencias por la Universidad Nacional Autónoma de México. Ha trabajado con modificaciones postraduccionales, especialmente la acetilación, y en proteómica del cáncer. También disfruta escribir textos de divulgación científica. El M. en C. Alonso Bastida es licenciado en Ciencias por la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, maestro en Ciencias y candidato a doctor en Ciencias por la Universidad Nacional Autónoma de México. En el Centro de Ciencias Genómicas estudia estrategias proteómicas para analizar la acetilación y la ubiquitinación en modelos de cáncer.

Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos.

¿Alguna vez te has preguntado cómo las células de tu cuerpo se mantienen organizadas y funcionan de manera adecuada? Imagina una célula como tu casa o una ciudad: para que todo funcione bien, es necesario mantener el orden y deshacerse de lo que ya no es útil. Al igual que etiquetamos cajas o bolsas para reciclar o tirar lo que ya no necesitamos, las células cuentan con un sistema que marca, elimina o reubica proteínas, asegurando que todo siga funcionando de manera eficiente.

Recordemos brevemente qué son las proteínas, algo que seguro recuerdas de alguna de tus clases de biología. Las proteínas son cadenas de aminoácidos que se agrupan de una forma específica y que llevan a cabo diversas funciones en las células que conforman nuestro cuerpo. Son esenciales para el correcto funcionamiento del organismo, y existe una enorme variedad de combinaciones posibles de aminoácidos que dan lugar a una gran diversidad de proteínas. La información necesaria para producirlas se encuentra en los genes. Para entender mejor cómo ocurre este proceso, es necesario recordar el *Dogma Central de la Biología*, que, en términos simples, puede entenderse como un flujo de información. Este comienza con la ADN (ácido desoxirribonucleico), una biomolécula de doble cadena que contiene las instrucciones genéticas de los seres vivos en forma de código. Este código, por increíble que parezca, contiene solo cuatro letras: A de adenina, G de guanina, C de citosina y T de timina, todas ellas bases nitrogenadas (compuestos que contienen nitrógeno). El código se transcribe en ARN (ácido ribonucleico), una biomolécula de una sola cadena. Sin embargo, no es una copia exacta, ya que cambia ligeramente el formato al intercambiar la timina (T) por uracilo (U). Finalmente, en la traducción, la información se lee en grupos de tres letras llamados *codones*. Puedes pensar en cada codón como una palabra cuyo significa-

do depende de las letras que lo forman y del orden en que aparecen. En este caso, ese significado corresponde a un aminoácido específico, que formará parte de una proteína (Figura 1). En comparación con el conjunto de genes que poseemos

moléculas a aminoácidos específicos, mientras que otras implican la unión de una proteína más pequeña a la proteína blanco. Entre estas últimas destaca una modificación particularmente interesante: la *ubiquitinación*.

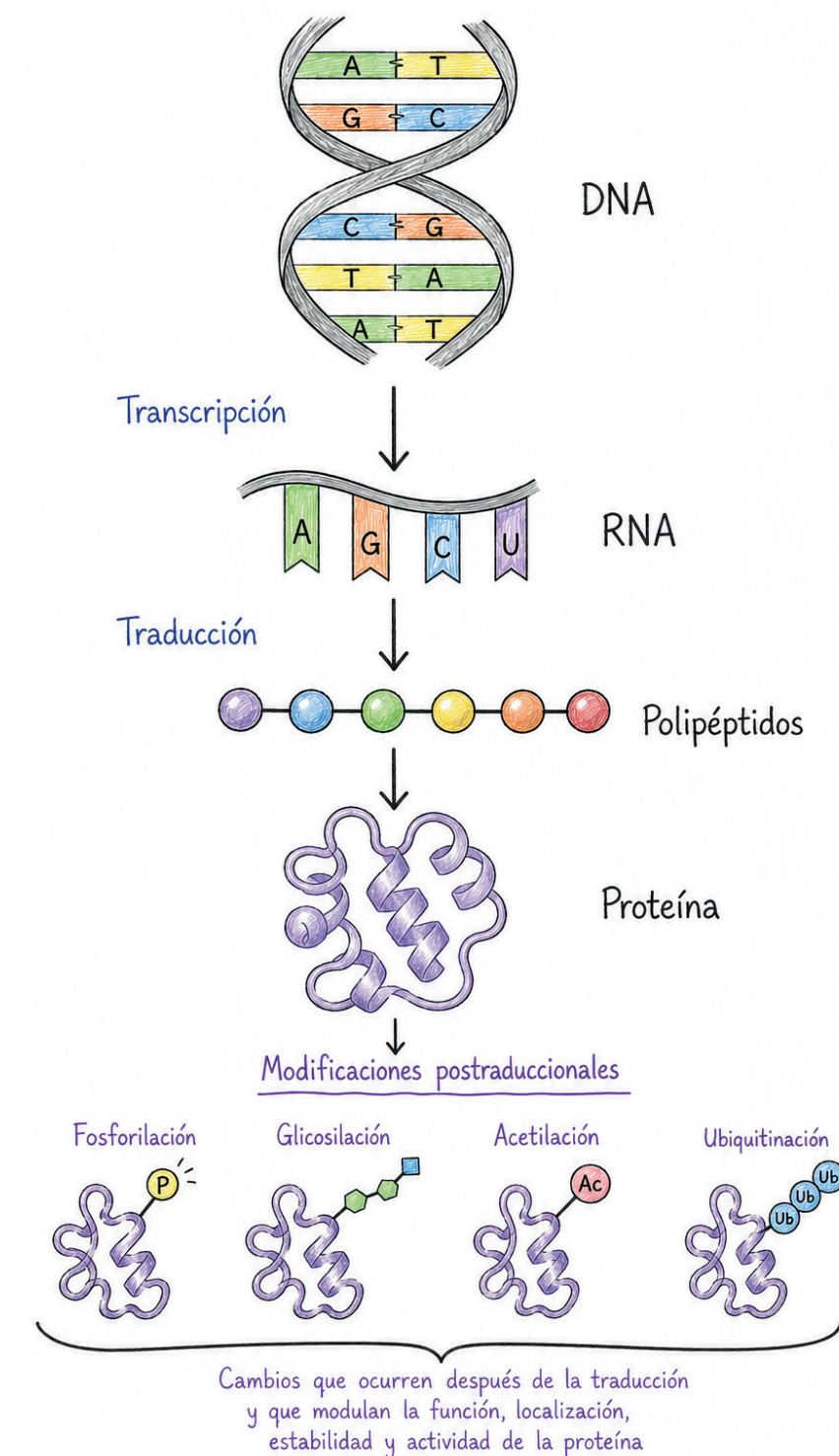


FIGURA 1. ESQUEMA simplificado de la expresión génica, desde el ADN hasta las proteínas y sus modificaciones postraduccionales. Imagen creada por los autores con apoyo de ChatGPT (OpenAI).

(conocido como *genoma*), el conjunto de proteínas que nos conforma (también llamado *proteoma*) es mucho más grande y complejo. Entre los factores que contribuyen a esta diversidad funcional se encuentran las *modificaciones postraduccionales*. Estas modificaciones, como su nombre indica, ocurren después de la traducción, es decir, una vez que la proteína ha sido formada, y pueden cambiar su estructura, función o propiedades (Figura 1). Algunas de estas modificaciones consisten en la adición de pequeñas

El sistema de ubiquitina

La *ubiquitina* es una proteína pequeña, formada por apenas 76 aminoácidos, mientras que una proteína promedio contiene alrededor de 400. Recibe este nombre porque se expresa de manera *ubícu*a, es decir, en prácticamente todas las células del cuerpo. Cuando una molécula de ubiquitina se une a una proteína blanco, ocurre la *ubiquitinación*. Sin embargo, esta unión no sucede de manera espontánea, sino que requiere la participación de otras proteínas. Estas proteínas forman

parte de lo que conocemos como *sistema de ubiquitina*. El sistema de ubiquitina se descubrió hace casi medio siglo, a principios de la década de 1980, y está compuesto por una serie de *enzimas* (proteínas que ayudan a que las reacciones químicas en la célula ocurran de manera más rápida y eficiente), que trabajan de manera coordinada para unir moléculas de ubiquitina a las proteínas. En un inicio, se pensaba que esta modificación servía únicamente para marcar proteínas para su degradación. Sin embargo, con el tiempo se descubrió que este sistema no solo se encarga de deshacerse de proteínas “defectuosas” o que ya cumplieron su función, sino que también participa en la regulación de muchos procesos celulares importantes, como la modificación de su comportamiento o la reubicación de proteínas dentro de la célula. Este sistema garantiza el orden dentro de la célula, y podríamos compararlo con pegar una etiqueta para decidir el destino de ciertas proteínas, tal como hacemos en casa cuando etiquetamos cosas que ya no usamos o que necesitamos reorganizar. En este sentido, puede entenderse como una mudanza: primero, alguien se encarga de preparar las etiquetas para las cajas, como haría la *enzima activadora* (E1); después, otra persona las mantiene listas y a la mano para su uso, de forma similar a la *enzima conjugadora* (E2); y finalmente, quien organiza la mudanza pega las etiquetas reconociendo qué objetos deben ser marcados, tal como ocurre con la *enzima ligasa* (E3), responsable de reconocer a las proteínas que serán modificadas (Figura 2). Hecho esto, las cajas pueden tener diferentes destinos, de manera análoga a las proteínas, mientras que algunas se desechan, otras son reubicadas o reorganizadas. Esto se debe a la complejidad de la ubiquitinación en las células de mamíferos. Gracias a la gran variedad de enzimas E2 y E3, las proteínas blanco pueden ser reconocidas de manera muy específica, por lo que su destino no siempre es el mismo, lo cual provoca que esta modificación tenga una amplia variedad de funciones más allá de solo marcar lo que va a ser desechado. Cabe aclarar que la ubiquitinación de una proteína no siempre es igual, sino que puede ocurrir de diferentes maneras. Entre ellas se encuentran la monoubiquitinación y la multiubiquitinación. En la *monoubiquitinación*, una sola molécula de ubiquitina se une a un único aminoácido de la proteína, mientras que en la *multiubiquitinación* varias moléculas de ubiquitina se unen de manera independiente a diferentes aminoácidos en la misma proteína. Estos tipos de ubiquitinación son responsables de cambios en la localización de las proteínas dentro de la célula, así como de modificar su actividad y función.

Existen también otro tipo de ubiquitinación, la *poliubiquitinación*, en la que varias moléculas de ubiquitina se unen una tras otra formando cadenas sobre la proteína. El destino de la proteína depende de cómo estén organizadas estas

cadena. En muchos casos, la poliubiquitinación actúa como una señal que dirige a la proteína hacia el proteasoma, donde será degradada y reciclada.

El proteasoma: el sistema de reciclaje

¿Cómo se desechan las proteínas? Piensa en tu casa, cuando algo deja de ser útil, las personas encargadas de recoger la basura, lo retiran y llevan a un lugar donde puede ser eliminado. En la célula sucede algo similar, la ubiquitinación de algunas proteínas funciona como una señal para su eliminación. En términos prácticos, la ubiquitinación puede funcionar como una etiqueta que indica que algo es basura, que ya no es útil. Así, el proceso funciona como en tu casa: sacas la basura, el recolector la identifica y se la lleva a un sitio donde será tratada o eliminada. En la célula, ese lugar se conoce como *proteasoma*. El proteasoma es un complejo, compuesto por varias proteínas, que tiene dos componentes principales: una estructura central en donde se lleva a cabo la

poliubiquitinadas. Una vez reconocidas, estas proteínas son dirigidas hacia la parte central del proteasoma, donde se descomponen en fragmentos más pequeños conocidos como *péptidos* (moléculas pequeñas formadas por la unión de distintos aminoácidos). Sin embargo, contrario a lo que estás pensando, el proteasoma no solo funciona como una trituradora que rompe a la proteína en fragmentos más pequeños, sino que se ha demostrado su capacidad para “reciclarlos”. Dicho de otra manera, el proteosoma puede tomar estos fragmentos y utilizarlos para la construcción de un nuevo péptido único. A este proceso se le conoce como *empalme de péptidos* (splicing peptide), y lo que lo hace interesante es que estos nuevos péptidos pueden ser usados por el sistema inmunológico (primera línea de defensa de tu cuerpo contra invasores) para ayudar al reconocimiento de células anormales, como por ejemplo las células del cáncer.

función, permite regular el sistema de ubiquitina, ya que se pueden modificar o revertir las señales provocadas por la unión de moléculas de ubiquitina. Las DUBs funcionan como un revisor final durante la mudanza. Su trabajo consiste en verificar que cada caja tenga la etiqueta correcta. En caso de que la etiqueta no corresponda, la retiran o la modifican para que se dirijan al destino adecuado. Sin embargo, en ciertos casos esto puede no funcionar, teniendo consecuencias para las células.

Cuando el sistema falla

Cuando la ubiquitinación o la desubiquitinación no funcionan correctamente, pueden producirse diversas alteraciones celulares. Entre ellas se encuentran la activación o desactivación de *vías de señalización* (sistemas de comunicación que permiten a las células recibir, transmitir e interpretar información), pueden acumularse proteínas dañadas y producirse errores en su transporte dentro de la célula. Estas alteraciones pueden afectar gravemente el funcionamiento normal de las células y favorecer la aparición de enfermedades, entre ellas defectos congénitos del desarrollo, cáncer, enfermedades neurodege-

malmente detendrían ese proceso, como p53 (conocida como el guardián de la célula porque evita que las células dañadas sigan creciendo) desaparecen antes de tiempo. Además, algunas células cancerosas logran manipular este sistema y convertir estas mismas enzimas en herramientas a su favor, redirigiendo la maquinaria de degradación para eliminar las proteínas que las frenan y conservar aquellas que les permiten seguir multiplicándose. Por eso, las enzimas E3 ocupan un lugar central en el estudio del cáncer. Son específicas, abundantes y, en muchos casos, ya sabemos exactamente cómo las células cancerosas alteran su funcionamiento, lo que las convierte en candidatos prometedores para el desarrollo de nuevos tratamientos. Actualmente existen varias líneas de investigación activas en este campo. Una de ellas busca bloquear directamente a las ligasas E3 consideradas problemáticas, entre las que se encuentra MDM2. Esta ligasa E3 regula a la proteína p53 al promover su degradación a través del proteasoma. Si MDM2 es la enzima que destruye a p53 en muchos tumores, ¿por qué no detenerla? Los fármacos diseñados con esta lógica llevan

Bortezomib fue el primer fármaco en aprovechar esta debilidad. Su aprobación para tratar el mieloma múltiple, a principios de los años 2000, demostró que bloquear el proteasoma podía funcionar como tratamiento. Después llegaron versiones mejoradas como carfilzomib e ixazomib con menor efecto tóxico y mayor selectividad. No obstante, estos tratamientos siguen teniendo limitaciones, dado que algunas células cancerosas pueden desarrollar resistencia (responden menos al tratamiento) y causan efectos secundarios o reacciones no deseadas en los pacientes. Pero quizás la apuesta más interesante va en dirección contraria. En vez de inhibir la ubiquitinación, la idea es usarla como herramienta terapéutica. Los PROTACs o quimeras dirigidas a la proteólisis hacen exactamente eso. Uno de sus extremos se une a la proteína que se quiere eliminar y el otro a una ligasa E3, de modo que ambas queden lo suficientemente cerca para que la célula marque a la proteína blanco con ubiquitina y la envíe al proteasoma. Lo novedoso es que esto permite atacar proteínas que nunca fueron candidatas a fármacos convencionales debido a que no tienen un sitio específico al que estos puedan unirse. Así, la lista de proteínas blanco se amplía bastante. Actualmente existen degradadores de este tipo en ensayos clínicos de fase II y III para cánceres de mama y próstata. De esta forma, un sistema que las células cancerosas alteran para sobrevivir podría aprovecharse ahora en su contra y convertirse en otra forma de combatir el cáncer mediante los propios mecanismos de la célula.

Para saber más

Damgaard R. B. (2021). The ubiquitin system: from cell signalling to disease biology and new therapeutic opportunities. *Cell Death and Differ.*, 28(2), 423–426. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00703-w>
Gallar, Á. (2019, 9 de julio). Ubiquitina: El beso de la vida. Universitat Miguel Hernández Sapiens. <https://sapiens.umh.es/ubiquitina-el-beso-de-la-vida/>
Grice, G. L., & Nathan, J. A. (2016). The recognition of ubiquitinated proteins by the proteasome. *Cell. Mol. Life Sci.*, 73(18), 3497–3506. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2255-5>
Pérez-Sala, M. D. (2012). Modificaciones postraduccionales de proteínas: mecanismos clave en el control de su actividad. Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM). <https://sebbm.es/rincon-del-aula/modificaciones-postraduccionales-de-proteinas-mecanismos-clave-en-el-control-de-su-actividad/>
Song, L., & Luo, Z. Q. (2019). Post-translational regulation of ubiquitin signaling. *J. Cell Biol.*, 218(6), 1776–1786. <https://doi.org/10.1083/jcb.201902074>

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos.

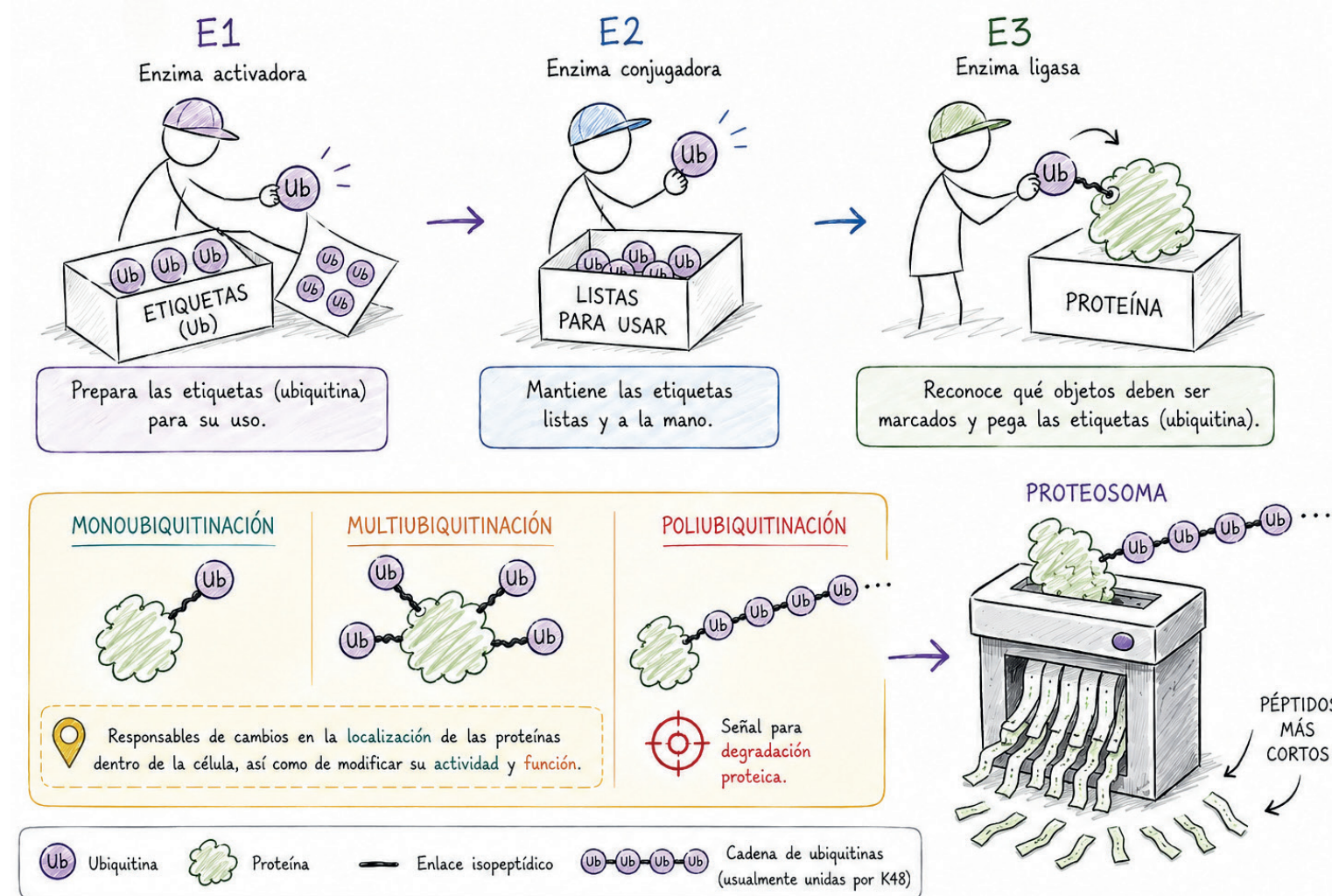


FIGURA 2. ESQUEMA simplificado del sistema de ubiquitina. Imagen creada por los autores con apoyo de ChatGPT (OpenAI).

destrucción de las proteínas y una estructura externa reguladora, la cual reconoce a las proteínas que deben eliminarse, como una puerta que deja entrar a las proteínas. El trabajo de *proteólisis* (proceso mediante el cual una proteína es cortada en fragmentos más pequeños por enzimas llamadas *proteasas*) del proteasoma comienza con su parte reguladora, que identifica a las proteínas que deben ser eliminadas. Estas proteínas, como mencionamos anteriormente, se encuentran

¿Y si se quita la etiqueta?

Como muchos procesos en la célula, la ubiquitinación también puede revertirse. Piensa otra vez en la mudanza que mencionábamos antes. Muchas veces cometemos errores al etiquetar nuestras cajas, o bien nos arrepentimos de último momento en deshechar cosas que podrían servirnos. Algo similar ocurre dentro de la célula. Existen enzimas llamadas *desubiquitininas* (DUBs), encargadas de retirar las moléculas de ubiquitina de las proteínas. Esta

nerativas y trastornos del sistema inmunológico. En el cáncer, por ejemplo, la ubiquitinación no falla al azar. Las células cancerosas acumulan alteraciones en las enzimas que lo controlan, sobre todo en las ligasas E3, que son las que deciden qué proteínas reciben la marca de degradación. El resultado es predecible una vez que se entiende la lógica: las proteínas que aceleran la multiplicación de las células sobreviven más de lo que deberían, y las proteínas que nor-

años en desarrollo, y algunos ya han llegado a ensayos clínicos. Otra estrategia busca actuar directamente en el proteasoma. En este contexto, si se bloquea esta maquinaria de degradación, las proteínas ubiquitinadas se acumulan dentro de la célula hasta niveles tóxicos. Esto afecta especialmente a las células cancerosas, ya que suelen producir proteínas defectuosas a un ritmo mucho mayor que las células normales y dependen más del proteasoma para eliminarlas.