

15 DE AGOSTO DE 02

Investigadores identifican enzima involucrada en la degradación proteica

Cuando la célula se prepara para eliminar las proteínas indeseadas, las marca para ser destruidas y las desmenuza. Los investigadores están aprendiendo mucho sobre este proceso, y han identificado una enzima que es usada por la máquina trituradora de la célula, llamada proteosoma, para remover el marcador que indica qué proteínas van a ser destruidas.

Los científicos también han descubierto cómo el señalosoma, otro componente de la célula, corta una molécula similar a la que marca a las proteínas condenadas. Los resultados tienen un significado amplio porque el tipo de reacción de clivado que quita al marcador es importante durante la división celular, la inflamación, la transcripción de la información genética y el desarrollo del ojo.

Los artículos acerca del proteosoma y del señalosoma fueron publicados el 15 de agosto de 2002, en *ScienceExpress*, que consiste en la publicación electrónica rápida de artículos seleccionados que aparecerán más tarde en la revista *Science*. El investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) [Raymond J. Deshaies](#) y sus colegas en el Instituto Tecnología de California condujeron el equipo de investigación, que también incluyó a científicos de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés), del Instituto de Investigación Scripps y de la Universidad de California, en Los Angeles (UCLA).

"Lo importante, más allá de nuestros resultados sobre la bioquímica de JAMM, es que ésta es una clase completamente nueva de metaloproteasas que nunca antes habían sido descubiertas."

- **Raymond J. Deshaies**

Deshaies y sus colegas comenzaron el trabajo intentando comprender cómo el señalosoma realiza la tarea de cercenamiento. Los bioinformáticos Eugene

V. Koonin y L. Aravind del NIH, junto con el equipo de Deshaies, supusieron que un centro catalítico metálico llamado JAMM que se encuentra presente en el componente Csn5 del señalosoma era crucial para que el señalosoma corte los conjugados que contienen la molécula tipo ubiquitina Nedd8, unida a otra molécula conocida como culina.

Gregory A. Cope, del grupo de Deshaies, encontró que productos químicos que unen metales inhibían la actividad de clivado del señalosoma. Entonces, al alterar JAMM en levaduras para anular su actividad, confirmó que el elemento JAMM de Csn5 era necesario para la acción de clivado del señalosoma.

Para ver si JAMM era importante fisiológicamente, el grupo de Deshaies se asoció con el investigador del HHMI en UCLA, [Lawrence Zipursky](#), para estudiar si el desarrollo del ojo de las moscas de la fruta dependiente de Csn5 dependía a su vez de la función de JAMM. Encontraron que cuando mutaban específicamente el elemento JAMM de Csn5, se observaban defectos masivos en el desarrollo del ojo y las moscas no sobrevivían más allá del estadio larval.

Lo importante, más allá de nuestros resultados sobre la bioquímica de JAMM, es que ésta es una clase completamente nueva de metaloproteasas que nunca antes habían sido descubiertas, dijo Deshaies. Y ahora podemos decir que existe en organismos que van desde las bacterias hasta los seres humanos. Además, se ha relacionado a la enzima Csn5 con una amplia variedad de procesos, y antes era conceptualmente difícil comprender cómo podría afectar a tantos procesos diferentes.

A medida que el trabajo sobre Csn5 continuaba, el investigador asociado del HHMI, Rati Verma, del grupo de Deshaies, intentaba comprender cómo el proteosoma remueve la ubiquitina, que marca las proteínas para la degradación. Se puede imaginar a una proteína como si fuera una bola de hilo, y para que la proteína se ubique en el proteosoma para la destrucción, tiene que desenrollarse y pasar a través de un agujero pequeño en el proteosoma, dijo Deshaies. Pero si se une la ubiquitina (a la proteína), el proteosoma tiene que cortarla de alguna manera, porque de otra forma, el proceso se atoraría. Dos interrogantes, dijo Deshaies, eran la identidad de la enzima que corta a la ubiquitina y la importancia del clivado para la función del proteosoma.

El gran obstáculo que Deshaies y sus colegas enfrentaron fue que no se había podido bloquear el proceso de clivado utilizando productos químicos que comúnmente inhiben a las isopeptidasas, tipos de enzimas que se pensaba cortaban a ubiquitina.

Sin embargo, el proteosoma contiene un componente, llamado Rpn11, que es similar a Csn5, y además contiene el elemento JAMM. Esto sugirió que al igual que el señalosoma, el proteosoma tiene una actividad

metalo-isopeptidasa.

En estudios iniciales, los científicos trataron al proteosoma con productos químicos que unen metales, y descubrieron que éstos inhiben el proceso de clivado de la ubiquitina. Para probar si Rpn11 era la enzima clave que estaba involucrada en el clivado de la ubiquitina, produjeron cepas de levadura en las cuales se hacía que el elemento JAMM de Rpn11 no fuera funcional. Encontraron que Rpn11 no sólo era la enzima que clivaba ubiquitina, sino que la degradación proteica en el proteosoma se detenía cuando no había actividad Rpn11.

Nos sorprendió que el proceso catalizado por Rpn11 fuera vital para el recambio de proteínas, dijo Deshaies. La mayoría de las personas en este campo de estudio pareciera pensar que si la célula no puede cortar la ubiquitina de la proteína, a medida que ésta se desenreda, la ubiquitina unida se desenreda junto con la proteína y también es arrastrada hacia el interior del proteosoma. Y entonces todo se destruiría junto dentro del proteosoma.

El haber encontrado que Rpn11 es esencial para la degradación podría tener implicaciones clínicas, dijo Deshaies. Estudios han demostrado que las células cancerígenas parecen ser particularmente sensibles a los productos químicos que inhiben el proteosoma, y se están desarrollando drogas anticancerígenas que inactivan la actividad del proteosoma, observó.