

Identificada una nueva proteína que participa en el proceso de la duplicación del genoma

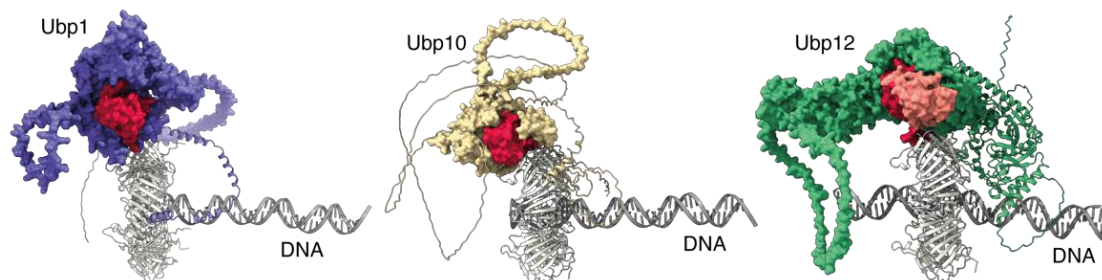
- El grupo de investigación "*Control del Ciclo Celular y Mantenimiento de la Estabilidad Genómica*" del Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC), liderado por Avelino Bueno y María Sacristán, ha identificado una nueva pieza funcional de la compleja maquinaria de replicación del ADN. En concreto, se demuestra la implicación de la proteína Ubp1 en los mecanismos de duplicación del ADN.
- Los datos obtenidos contribuyen a comprender mejor los mecanismos moleculares que permiten a las células proteger la integridad del genoma durante su replicación, momento en el que el ADN es más susceptible de sufrir modificaciones que pueden contribuir a la génesis de enfermedades como el cáncer.

En la investigación desarrollada por el grupo de "*Control del Ciclo Celular y Mantenimiento de la Estabilidad Genómica*", recientemente publicada en la revista *Nucleic Acids Research* (Zamarreño et al., 2025), se demuestra la implicación de la proteína Ubp1 en los mecanismos de duplicación del ADN. Hasta ahora se pensaba que Ubp1, una proteína identificada en 1991, solo actuaba en el citoplasma de la célula participando en la degradación de proteínas mal plegadas y en procesos de endocitosis. Este nuevo trabajo pone de manifiesto que una fracción de Ubp1 se localiza en el núcleo, donde se mantiene asociada a cromatina para colaborar en el proceso de duplicación del genoma cada ciclo de división celular. Esta subpoblación nuclear de Ubp1 interactúa en cromatina con otras dos proteínas de la misma familia, Ubp10 y Ubp12, previamente caracterizadas por el mismo grupo del Centro de Investigación del Cáncer, y juntas contribuyen al mantenimiento de la estabilidad genómica durante el proceso replicación del ADN, o Fase S del ciclo celular.

El ciclo de vida de una célula es un proceso continuo de crecimiento y división que da lugar a la formación de dos células hijas a partir de una célula original. Para que esto ocurra, el genoma debe duplicarse de forma fiel y luego distribuirse entre las células hijas, asegurando así la generación de dos células genéticamente idénticas que puedan de nuevo iniciar su ciclo de división celular con éxito, y así sucesivamente.

En el proceso de duplicación del genoma están implicadas diferentes enzimas, como son las ADN polimerasas, ADN helicasas o ADN ligasas, que actúan de forma coordinada y precisa sobre la molécula de ADN a replicar. Esta precisión en su modo de acción depende de una proteína esencial y conservada a lo largo de la evolución, denominada PCNA o "Antígeno Nuclear de Células en Proliferación". PCNA tiene forma de anillo y envuelve al ADN actuando como una plataforma en la que se van reclutando las distintas enzimas mencionadas para llevar a cabo sus correspondientes funciones durante la replicación. La coordinación de estas proteínas depende

de modificaciones que suceden en la molécula de PCNA entre las que destaca la ubiquitinación, la cual consiste en la unión reversible de unidades de una proteína muy pequeña denominada ubiquitina. Estas modificaciones permiten a PCNA interactuar con unas u otras enzimas en momentos diferentes durante la replicación, permitiendo de este modo la entrada y salida de actores en el momento adecuado.



Estructuras de las desubiquitininas de PCNA de levadura predichas mediante AlphaFold3. Ubp1, Ubp10 y Ubp12 unidas a PCNA ubiquitinado y cargado en el ADN. PCNA se muestra en gris claro con la fracción de ubiquitina en rojo, ADN en gris oscuro, Ubp1 en azul, Ubp10 en amarillo y Ubp12 en verde.

Ubp1, junto con Ubp10 y Ubp12, controlan el estado de ubiquitinación de PCNA durante el proceso de replicación del ADN, actuando cada una de ellas sobre determinados tipos de ubiquitinación. Cuando las células carecen de estas proteínas, se observa una acumulación persistente de PCNA ubiquitinado, lo que causa un retraso significativo en el proceso de síntesis del ADN, con un alto riesgo de daño en el ADN.

La correcta ubiquitinación y desubiquitinación de PCNA es también clave en el control de mecanismos de tolerancia al daño en el ADN que suceden durante la replicación. De este modo, la falta de función de Ubp1, Ubp10 y Ubp12 provoca en las células dificultades para solucionar situaciones de estrés replicativo, una circunstancia a la que nuestras células pueden verse sometidas.

Estos hallazgos indican que la desubiquitinación de PCNA por Ubp1, Ubp10 y Ubp12, es crucial para la correcta replicación del ADN tanto en condiciones normales como en condiciones de estrés replicativo.

Este estudio abre nuevas perspectivas sobre la regulación de la tolerancia al daño en el ADN, proceso crucial para evitar la inestabilidad genética que puede conducir a la transformación tumoral de la célula. La colaboración entre Ubp1 y otras desubiquitininas demuestra también que la regulación de la desubiquitinación de PCNA es un proceso altamente controlado en el que participan diversos actores.

Datos de la publicación

Zamarreño, J., Rodríguez, S., Muñoz, S., **Bueno***, A. and **Sacristán***, M. (2025). Ubiquitin protease Ubp1 cooperates with Ubp10 and Ubp12 to revert Lysine-164 PCNA ubiquitylation at replication forks. *Nucleic Acids Research* (02/18/2025) 53: gkafo76 (doi: [10.1093/nar/gkafo76](https://doi.org/10.1093/nar/gkafo76)).
*Corresponding authors.