

03 DE JUNIO DE 2004

Proteínas transforman el ADN en un "abrojo molecular"

Unos investigadores han descubierto que proteínas claves en la compactación del ADN durante la preparación para la división celular en realidad interactúan con la doble hélice haciendo que funcione como una especie de "abrojo molecular".

Las proteínas, llamadas condensinas, son importantes para una variedad de procesos de mantenimiento que ocurre en los cromosomas, pero la mecánica de su función ha sido en gran parte desconocida. Cuando los investigadores estiraron y comprimieron alternadamente una única molécula de ADN con condensinas unidas, encontraron que el ADN se extendía mediante "clics" escalonados, como lo que sucede cuando se desabrocha un abrojo.

La manipulación exitosa de una única molécula de ADN con proteínas condensinas unidas hace posible que pensemos en la utilización de una estrategia similar para explorar la maquinaria que procesa los cromosomas de la célula, dijo uno de los autores senior del estudio, Carlos Bustamante, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, en la Universidad de California, en Berkeley.

Bustamante, Ryan B. Case, Nicholas R. Cozzarelli y sus colegas en Berkeley publicaron sus resultados el 3 de junio de 2004, en *Science Express*, que proporciona una publicación electrónica rápida de artículos seleccionados de la revista *Science*.

"Hasta este momento, se sabía poco sobre la función de las condensinas", dijo Bustamante. "Se sabía que si se anulaba el gen para la proteína, los cromosomas no se podían segregar correctamente durante la división celular. Una célula hija podía recibir todo el ADN y la otra nada".

Bustamante y sus colegas tomaron en cuenta estudios anteriores de otro grupo de investigadores que proporcionaron evidencias de que las condensinas parecían inducir el "superenrollamiento" del ADN, que ocurre cuando dos moléculas helicoidales se entrelazan.

"Decidimos intentar desarrollar un ensayo con una sola molécula, para ver si podíamos realmente comprender el mecanismo de los efectos de esta proteína sobre el ADN", dijo Bustamante. "Aunque no existía un ensayo de gran cantidad para la actividad de esta proteína, pensamos que quizás tendríamos

suerte y que observaríamos algo de actividad a nivel de una única molécula”.

Los investigadores trabajaron con un tipo de condensina que se encuentra en la bacteria *E. coli*. Su procedimiento experimental consistió en unir el extremo de una molécula de ADN a una pequeña bolilla de plástico sostenida por medio de succión sobre una micropipeta. Entonces hicieron que la molécula de ADN se extendiera haciéndole pasar líquido a través de ella y exponiéndola a una solución que contenía la proteína condensina bacteriana. Luego, los investigadores agregaron a la solución la molécula ATP que contiene energía. Después de que se agregó el ATP, capturaron el otro extremo de la molécula de ADN tratada con condensina con otra bolilla plástica y procedieron a tirar del ADN con una fuerza medida con exactitud.

“Descubrimos que la molécula de ADN se había hecho mucho más corta en presencia de la proteína condensina”, dijo Bustamante. “Y cuando comenzamos a separarla cuidadosamente, vimos que se extendía con un patrón de fuerza tipo serrucho, como el cliqueo que se produce al desabrochar un abrojo”.

“Cuando tiramos por segunda vez, para nuestra gran sorpresa, el proceso se reprodujo de forma idéntica en cada diente del patrón tipo serrucho. Nunca habíamos visto algo similar. Realmente pensamos que sólo estábamos viendo ruido durante el estiramiento del ADN, pero por el contrario estábamos observando un registro perfecto del patrón serrucho”, dijo Bustamante.

Esa reproducibilidad perfecta sugirió de forma contundente a Bustamante y a sus colegas que estaban observando una estructura condensada con una organización bien definida. “Cada vez que estirábamos y soltábamos la molécula, la misma podía volver a la misma forma inicial o condensada”, dijo Bustamante. De hecho, los investigadores estiraron y soltaron la misma molécula de ADN docenas de veces, observando cada vez el mismo patrón serrucho de extensión y condensación.

También encontraron que la molécula ATP que contiene energía parecía tener una función reguladora, en lugar de proporcionar energía para la reacción de condensación. Cuando los investigadores quitaron todo el exceso de ATP de la solución, encontraron que las proteínas condensina seguían funcionando. “Ese resultado fue una gran sorpresa, porque esperábamos que la proteína fuera más como un motor que tenía que quemar ATP cada vez que ésta llevaba a cabo la condensación”, dijo Bustamante. Además, cuando quitaron el exceso de proteína de la solución, la proteína unida pudo recondensar el ADN cuando se disminuyó la tensión en el mismo.

Los análisis de los investigadores los llevaron a proponer un modelo sobre la forma en la que la cadena de proteínas de condensina interactúa para condensar la molécula de ADN. Teorizan que las “cabezas” de las proteínas de condensina se unen a sí mismas de forma secuencial y firme al ADN. Al unirse de esta forma, cada proteína “coopera” con su vecina, uniéndose de forma reversible a la cabeza de la proteína siguiente, estrujando entonces al ADN pedazo a pedazo hasta hacerlo llegar a su estado condensado. Y cuando los investigadores estiraron de forma experimental la molécula de ADN, las

cabezas de condensina se separaron de forma brusca y secuencial, produciendo el patrón de extensión de fuerza de serrucho. Pero las cabezas siguen estando unidas al ADN, de modo que cuando se disminuye la fuerza pueden volver a su estado cerrado y recondensar la molécula de ADN.

Según Bustamante, estos estudios de la molécula condensina bacteriana abrirán el camino para la realización de futuros estudios con proteínas similares que manipulan el ADN y que mantienen la estructura cromosómica. “El mecanismo real por el cual estas moléculas realizan su función es desconocido”, dijo. “Y por eso, estamos muy entusiasmados de haber podido desarrollar un ensayo que, por primera vez, nos brinda una comprensión sobre la forma en la que estas moléculas podrían actuar a nivel molecular”.