

28 DE ENERO DE 2000

Investigadores muestran que las proteínas pueden transmitir rasgos hereditarios

En un logro que podría conducir a nuevas técnicas para la manipulación genética, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en la Universidad de Chicago, han modificado una proteína para transmitir un rasgo específico de una generación de levaduras a la otra.

Su último trabajo se basa en el descubrimiento de una proteína que transmite un rasgo genético, un descubrimiento que insinúa la presencia de una diversidad de "elementos genéticos" basados en proteínas, aún no descubiertos, que pueden haber conducido la evolución sin la necesidad de mutaciones en el ADN de los genes.

"Estas proteínas pueden comportarse como elementos genéticos al igual que el ADN."

— Susan Lindquist

Los investigadores, liderados por la investigadora Susan Lindquist del HHMI, en la Universidad de Chicago, informaron sus descubrimientos en el número del 28 de enero de 2000 de la revista *Science* y en el número de enero de 2000 de *Molecular Cell*.

"La mayoría de la gente piensa que la genética es sólo ADN", dijo Lindquist. "Pero la genética trata acerca de la herencia de los rasgos. Mientras que muchos rasgos se heredan a través de la transmisión de ADN, los rasgos que nosotros estudiamos se heredan a través de proteínas. De este modo, estas proteínas pueden comportarse como elementos genéticos al igual que el ADN. Después de todo, ellas son entidades heredables que se transmiten a través de las generaciones e influyen a los fenotipos celulares de una manera predecible".

En ambos estudios, el grupo de investigación de Lindquist trabajó con proteínas de levadura conocidas como "priones". El grupo de Lindquist y otros investigadores habían descubierto previamente que estos priones podían transmitir diferentes características, llamadas fenotipos, de una generación de levaduras a la otra.

Los priones de levadura son similares a los priones de mamíferos que han ganado notoriedad por su papel en enfermedades fatales que destruyen el cerebro en humanos, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y kurú; y en las enfermedades de animales, scrapie y encefalopatía espongiforme bovina o "enfermedad de la vaca loca".

Los priones de levaduras y de mamíferos transmiten los fenotipos por medio de las interacciones entre proteínas, en las cuales una proteína prion formada anormalmente induce a su contraparte normal a asumir una forma anómala. En la infección por priones en mamíferos, tales formas anormales e insolubles provocan conglomerados de proteínas que matan a las células cerebrales. En levaduras, la proteína prion insoluble no es mortal, tan sólo altera la capacidad de la célula para funcionar.

En el artículo de *Science*, Lindquist y el colega Liming Li describieron el asombroso descubrimiento de que un prion de levadura llamado Sup35 consiste en secciones modulares, o dominios, que pueden ser unidos a otras proteínas para transformarlas en priones.

En sus experimentos, los científicos crearon un prion artificial completamente funcional uniendo los dominios de Sup35 que determinan al prion a una proteína de rata llamada receptor para glucocorticoides.

"Elegimos la proteína de rata porque era muy distinta de cualquier otra proteína encontrada en levaduras", dijo Lindquist. "Y mostramos que esta proteína que era completamente extraña para levadura podía, en efecto, transformarse en un nuevo tipo de elemento genético de levadura".

Los científicos también descubrieron que podían modificar reversiblemente el fenotipo de levadura entre las dos formas, usando una simple manipulación bioquímica.

De acuerdo con Lindquist, la habilidad de afectar la herencia de los fenotipos, modificando proteínas para transmitir cambios en la forma, ofrece un nuevo y poderoso enfoque para explorar la maquinaria de las células, inactivando selectivamente proteínas específicas.

"Esta técnica ofrece un mecanismo general para causar la pérdida dominante de una función en las células", dijo. "Y es reversible porque por una simple manipulación de laboratorio uno puede inducir a una célula a saltar de un fenotipo a otro". En contraste, dijo Lindquist, las técnicas que usan manipulación de ADN para alterar tales fenotipos son altamente específicas para cada proteína y no pueden ser revertidas.

En el artículo publicado en la revista *Molecular Cell*, Lindquist y el colega Neal Sondheimer describieron el primer descubrimiento de un nuevo prion de levaduras, resultante de una búsqueda deliberada. Los priones de levadura conocidos actualmente han sido encontrados accidentalmente.

Lindquist y Sondheimer usaron un conjunto riguroso de criterios moleculares en su búsqueda de candidatos para priones de levaduras y sus experimentos

identificaron a un candidato probable, llamado Rnq1.

Para probar que Rnq1 era en efecto un prion, sustituyeron el dominio tipo prion de Rnq1 por su contraparte en el prion Sup35. Ellos descubrieron que el Sup35 modificado continuó comportándose como prion tal cual lo hizo la proteína prion Sup35 natural.

"El hecho que estos dominios de priones resultaran ser tan modulares y transferibles, de acuerdo a lo revelado en estos trabajos, resultó ser una verdadera sorpresa", dijo Lindquist. "Dado que priones tales como Sup35 han evolucionado por muchos millones de años para tener la misma estructura general, uno podría esperar que sus dominios diferentes hayan evolucionado juntos para influirse el uno al otro".

"Esta presencia de módulos sugiere que mientras las especies evolucionaron, otras proteínas podrían haber tomado estos dominios de priones y transformarse en elementos genéticos. Si lo hicieron, esta clase de patrón de herencia proteico podría haber tenido un importante efecto en el proceso de evolución".