

28 DE SEPTIEMBRE DE 2000

Priones de levaduras estimulan la generación de nuevas características

Unos investigadores han descubierto que proteínas priónicas de levaduras plegadas incorrectamente podrían tener un fin evolutivo útil, estimulando la generación de nuevas proteínas que podrían ser la base de nuevas características adaptativas de supervivencia.

La forma anormal de los priones de levadura hace que la maquinaria que produce las proteínas ignore las señales para detener la producción de las mismas. Estas señales pueden ser las señales naturales que gobiernan la producción de las proteínas o las que previenen la expresión de los genes que previamente estaban "silenciados". Una vez que las señales de detención se sobrepasan, las mutaciones útiles se pueden acumular en las levaduras y permitir que el organismo se adapte a las condiciones del medio ambiente.

"Pueden existir muchos mecanismos por los cuales los organismos pueden almacenar las variaciones genéticas y después revelarlas repentinamente."

— Susan Lindquist

Los priones pueden desempeñar una amplia función en la diversidad genética, dicen los investigadores, porque pueden ser vehículos que permitan que las mutaciones se acumulen de una manera inofensiva, lo que se probará más adelante. Esta rama de investigación sobre priones podría producir pistas sobre cómo la evolución puede dar lugar, precipitadamente, a características nuevas y complejas, cuando el incremento de mutaciones que conducen a esas características pueda ser dañino.

La investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Susan L. Lindquist y su colega y autor principal, Heather True, de la Universidad de Chicago, publicaron sus resultados en el número del 28 de septiembre de 2000, de la revista *Nature*.

En sus estudios, los investigadores exploraron el efecto del prion de levadura Sup35 en la síntesis de proteínas. Lindquist y sus colegas habían demostrado previamente que Sup35 podía transmitir características hereditarias de una

generación de levadura a la siguiente, sobrepasando los modos de herencia basados en ADN y ARN. Los priones de levadura son conceptualmente similares a los priones de mamíferos, que han tomado notoriedad por sus funciones en enfermedades humanas fatales que destruyen el cerebro, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el kurú, y en las enfermedades de animales, scrapie y encefalopatía espongiiforme o "enfermedad de la vaca loca".

Los priones de levaduras y de mamíferos transmiten fenotipos a través de las interacciones entre proteínas, en las cuales una proteína priónica anormalmente formada influencia a sus contrapartes normales para que asuman una forma anormal. En la infección priónica mamífera, tales formas anormales e insolubles causan agrupamientos de proteínas que matan a las células cerebrales. En levaduras, sin embargo, la proteína priónica insoluble no es mortal, sino que altera la síntesis de proteínas.

"Sabíamos que Sup35 permite que la maquinaria de síntesis de proteínas lea a través de codones de detención en el ARN mensajero, en un nivel bajo", dijo Lindquist. "Por ejemplo, los experimentos mostraron que los priones permitieron la lectura a través de mutaciones antisentido, inducidas en el laboratorio, de un gen requerido para el crecimiento.

"Se veía a este comportamiento del prion como a una rareza de la naturaleza", dijo. "Pero he sospechado por mucho tiempo que podía ser que tuviera una función biológica interesante que permita un cambio en la expresión génica que sea realmente útil para la levadura".

"Puede que no hallamos notado tal variación en nuestros estudios iniciales porque no habíamos estado buscando sus fenotipos", dijo Lindquist. "Habíamos estado creciendo las células bajo condiciones de laboratorio donde no tenían que enfrentar los rigores de la naturaleza".

Para analizar si los priones podrían alterar la expresión normal de proteínas o manifestar genes silenciosos, True y Lindquist crecieron cepas de levaduras comparables, con o sin priones, bajo una amplia variedad de condiciones, las que esperaban revelarían la presencia de la variación inducida por los priones. Estudiaron las respuestas de las cepas de levaduras a las alteraciones en 150 condiciones, que incluían diversas fuentes nutrientes, temperaturas y condiciones de estrés, así como la presencia de antibióticos y de otros inhibidores de varios procesos celulares.

"Encontramos que cuando se modificaba el estado del prion en cada una de las cepas que analizamos, teníamos un patrón diferente de características de crecimiento", dijo Lindquist. "Esto nos dijo que había una variación oculta en cada una de estas cepas-rica capacidad de crecimiento-que no aparecían bajo condiciones normales de crecimiento. Esta variación era activada por los priones".

Según Lindquist, los priones podrían crear nueva diversidad al menos en dos formas distintas. Una forma sería cambiando el estado normal a un estado priónico, que permitiría que la levadura ignore a las señales genéticas

naturales de detención, que controlan la producción apropiada de enzimas funcionales. El ignorar las señales de detención permitiría que una proteína llegue a ser ligeramente más larga, alterando sus propiedades enzimáticas de forma que resulte ventajosa, por ejemplo, aumentando la resistencia a los antibióticos.

Una segunda explicación posible es que el prion pueda hacer que la levadura ignore las señales de detención que previenen la traducción de genes. Al reanimar estos genes normalmente silenciosos, los priones podrían liberar la generación de nuevas características en levaduras.

Lindquist dijo que los priones mamíferos no trabajan de la misma manera, "pero ciertamente nos hace pensar que las clases de cambios conformacionales que los priones mamíferos experimentan también podrían tener, potencialmente, algunos efectos beneficiosos".

Ella también acentuó que el descubrimiento de variaciones en levaduras, inducidas por los priones, debería alentar la búsqueda para otros mecanismos celulares, por los cuales las variaciones ocultas podrían revelarse repentinamente en una escala de la amplitud del genoma. Estas podrían proporcionar una vía para estudiar las variaciones en las características que generalmente requieren cambios genéticos múltiples. El descubrir tales mecanismos podría ayudar a resolver el antiguo debate sobre si la evolución es siempre un proceso gradual o si puede ocurrir en saltos repentinos, evitando las formas intermedias que podrían ser perjudiciales para un organismo.

"Pueden existir muchos mecanismos por los cuales los organismos pueden almacenar las variaciones genéticas y después revelarlas repentinamente", dijo. "Podrían proporcionar una manera de facilitar el paso del cambio evolutivo. O, en el caso de los priones, podrían permitir que un organismo tenga más de una clase de rasgos heredables y estables, lo que le permitiría adaptarse a las variaciones ambientales sin que el genoma se modifique realmente".