

UNA PROTEÍNA DIRECTORA DE ORQUESTA ¹

David Silvera

En una bacteria, se ha descubierto una organización jerarquizada en cuya cúspide parece encontrarse una sola proteína.

Los biólogos empiezan ya a conocer suficientes pormenores del interior de la célula, la unidad de vida, para preguntarse por el juego de los genes y sus productos, las proteínas. ¿Cómo se regula la producción de las innumerables proteínas de una célula viva según el medio en que se encuentra? ¿Son sintetizadas específicamente algunas proteínas si se dan unas condiciones especiales? ¿Existe, en este caso, un elemento «integrador», sensible a estas condiciones, que controla la síntesis? Los experimentos recientes de Thomas Nyström y Frederick Neidhardt, de la universidad de Michigan, aportan unas respuestas particularmente interesantes. Estos biólogos han conseguido definir colectivamente las proteínas presentes en momentos diversos de la vida de una bacteria y poner de manifiesto una proteína que, en ciertas condiciones en las que el medio cambia bruscamente, controla el conjunto del comportamiento celular. ^(1,2,3) Neidhardt y Nyström se dedicaron desde hace diez años al estudio del conjunto de proteínas producidas por el colibacilo (*Escherichia coli*). En esta célula, están presentes simultáneamente varios millares de proteínas. Su idea consistió en

separarlas, mediante la técnica de electroforesis, inicialmente en una primera dimensión según su carga eléctrica y luego en la dimensión perpendicular, según su tamaño (electroforesis bidimensional en gel de poliacrilamida). ⁽⁴⁾ En el soporte de electroforesis, las proteínas migran y se distribuyen en un plano, lo que permite distinguirlas en forma de diferentes manchas (véase la figura). A partir de mediados de los años 80 los dos biólogos trataron de identificar una por una las aproximadamente mil setecientas manchas separadas mediante este método, ⁽⁵⁾ y esperan haber terminado su identificación dentro de cinco años. Su trabajo consiste en hacer que se expresen, bajo el control de un sistema artificial aislado de virus bacterianos puesto en marcha a voluntad por el experimentador, y en unas condiciones del medio en que las proteínas sintetizadas son radioactivas (el medio contiene azufre radiactivo ³⁵S), unas pequeñas porciones del único cromosoma bacteriano que posee, a lo sumo, unos diez genes; la radiactividad permite entonces identificar las proteínas correspondientes a estos genes. Neidhardt y Nyström empezaron a explorar el modo de funcionamiento lectivo de los genes, es decir, cuales son los genes que se

¹Mundo Científico No. 149 Vol. 14 768-769

expresan al mismo tiempo y cuáles no lo hacen en una condición determinada del entorno celular. Este balance puede ponerse de manifiesto gracias a las modificaciones de la figura que representa un gel de electroforesis en dos dimensiones, cuando cambia el medio en el cual se encuentran las células. Entre las condiciones exploradas, los dos investigadores han tratado de ver qué es lo que ocurre cuando las bacterias están sometidas a un choque térmico, osmótico, de pH, etc. En todos los casos, han observado un comportamiento específico según el cual algunas decenas de manchas aparecen o desaparecen simultáneamente. Hay, pues, ciertas regulaciones colectivas que coordinan la expresión de conjunto de algunas decenas de genes. Pero estas manchas son específicas del estímulo empleado, con lo cual indican una adaptación de la célula a cada tipo de choque: en cada una de las condiciones, se expresan grupos de genes diferentes y se sintetizan proteínas también diferentes. Sin embargo, durante estos experimentos, se observa que en todos los casos se modifica una mancha independiente de cuál haya sido el choque o, más generalmente, después de cualquier modificación brusca del medio.

Hace dos años Neidhardt y Nyström llamaron "Usp" (Universal Stress Protein) a la proteína en cuestión, de la cual aislaron el gen. ⁽⁶⁾ Esto les permitió abordar el estudio de la función de esta proteína, inactivando el gen *usp* o haciendo de manera que se estimulara su expresión. Los resultados obtenidos en 1993 y 1994 son espectaculares: si el gen se inactiva o se sobreexpresa, las bacterias adquieren una extrema fragilidad. ^(1,2)

Entonces mueren en casi todas las condiciones. Sin embargo, durante su multiplicación, todo ocurre como si este gen no tuviera defecto alguno. Pero si se trata de determinar la fase de crecimiento o, por el contrario, de iniciarla, las bacterias, en ausencia de este gen, tienen

enormes dificultades. Un primer análisis de su comportamiento indicó que no son capaces de adaptarse a los cambios de medio en ausencia del gen *usp*. Por ejemplo, si crecen en glucosa, en el momento en que no disponen de esta fuente de energía, las bacterias originarias pueden utilizar los subproductos que ellas mismas han secretado durante su crecimiento, mientras que las bacterias mutantes, deficientes en *usp*, son incapaces de hacerlo.

¿Cómo es posible que el producto de un gen pueda determinar el conjunto del comportamiento de la célula? Dado que la secuencia de este producto no se parece a ninguna otra proteína conocida, Neidhardt y su colega tuvieron la idea de mezclar un extracto de bacilo originario con el extracto de un bacilo mutante en el gen *usp*, y comparar las imágenes de electroforesis con testigos (extracto originario y extracto mutante). Fue entonces cuando se apreció un fenómeno notable: unas treinta manchas no estaban ni reforzadas ni debilitadas, sino desplazadas en el gel en dirección hacia los pH más ácidos.

Interés por analizar la célula en su totalidad.

Esta es la indicación inequívoca de que todas las proteínas en cuestión, y no solamente la proteína *Usp*, son diferentes en la cepa originaria y en la cepa mutante, y que todas ellas llevan una modificación química del mismo tipo. Por tanto, el producto del gen *Usp* es, presumiblemente un enzima que modifica toda una familia de proteínas y altera, por consiguiente, sus propiedades catalíticas o reguladoras (por fosforilación o metilación, por ejemplo). Con el gen *usp*, Neidhardt y Nyström han descubierto un gen que controla jerárquicamente la expresión genética, de manera que la célula se adapta a los fenómenos transitorios que tienen lugar en el transcurso de su vida. En efecto, una bacteria sólo puede pasar una pequeña parte de su tiempo multiplicándose de manera

exponencial (invade el medio muy rápidamente). Por tanto, para ella es fundamental gestionar su paso a la fase estacionaria (suspensión del crecimiento) o reemprender su crecimiento cuando las condiciones del medio lo permiten. Probablemente, para esto sirve el gen *usp*. Es de esperar que esta observación sea muy general y que puedan incluirse en ella las células de los organismos superiores. Seguramente, pues, el crecimiento incontrolado de las células cancerosas depende de genes de este tipo. Los experimentos de Nyström y Neidhardt ilustran cómo la exploración sistemática de los productos de una célula puede llevar al descubrimiento de la organización jerárquica de sus componentes. De una manera más general, parece que los trabajos de los especialistas en genética pueden ya, analizando fenómenos celulares globales y la organización de los genes dentro de genomas enteros, contribuir a la comprensión del comportamiento de la célula y, por consiguiente, de la vida.

- (1) T. Nyström y F.C. Neidhardt, J. Bacteriol., 175, 3949, 1993.
- (2) T. Nyström y F.C. Neidhardt, Molec. Microbiol., 11, 537, 1994.
- (3) J. Collado-Vides et al., (eds), Primera Conferencia internacional sobre la integración en Biología molecular. Cuernavaca (México), 19-24 febrero 1994.
- (4) J. E. Celis y R. Bravo (eds.), Two-Dimensional gel electrophoresis of proteins, Academic Press, 1983.
- (5) R.A. VonBogelen et al., Electrophoresis, 13, 1014, 1992.
- (6) T. Nyström y F.C. Neidhardt, Molec. Microbiol., 6, 3187, 1992.