

## BIOLOGÍA MOLECULAR

### LA FAMILIA DE LAS PROTEÍNAS G

Como queda recogido en el pasado número 17 de *Encuentros en la Biología*, el premio Nobel de Medicina y Fisiología de este año correspondió a los Drs. Gilman y Rodbell por sus trabajos que condujeron al descubrimiento de las proteínas G y los mecanismos de acción por los que participa en la transmisión de la señal.

La célula tiene la capacidad de recibir estímulos, procesarlos y emitir una respuesta fisiológica. Hasta que se publicaron los trabajos de Gilman y Rodbell, se pensaba que el mismo receptor de membrana siempre desempeñaba dos papeles (como de hecho sucede en algunas ocasiones): recibir el estímulo y actuar como un efector, [Rodbell, *Nature*, **284**, 17, (1980)]. Los laureados establecieron que las proteínas G son las encargadas de transmitir la señal que reciben ciertos receptores en la membrana plasmática hasta enzimas efectoras y canales iónicos, [Gilman, *Ann. Rev. Biochem.*, **56**, 615, (1987)].

Existen dos tipos diferentes de proteínas G en función del efecto que produzcan sobre sus enzimas o canales iónicos diana: las proteínas G estimulantes (Gs) y las proteínas G inhibitoras (Gi). Cuando una hormona se une a su receptor, este complejo hormona receptor (H-R) conducirá a la activación de una Gs y la consecuente estimulación de su diana o a la activación de una Gi dándose entonces una inhibición de su diana, [Stryer, *Ann. Rev. Cell. Biol.*, **2**, 391, (1986)].

Las distintas proteínas G difieren levemente en sus secuencias aminoácidas, aunque tienen una estructura terciaria idéntica. Están formadas por tres péptidos: una cadena  $\alpha$  ( $G\alpha$ ) que liga GTP o GDP con un peso molecular que oscila entre los 39-52 kDa, una cadena  $\beta$  ( $G\beta$ ) con un peso molecular entre 35-36 kDa, y una cadena  $\gamma$  ( $G\gamma$ ) de 8 kDa. La  $G\alpha$ , además de ligar GTP, tiene actividad hidrolítica, [Kaziro *et al*, *Ann. Rev. Biochem.*, **60**, 349, (1991)]. Las proteínas G tienen dos estados y pasan de uno a otro de un modo reversible. Uno es inactivo y hay una molécula de GDP unida a la  $G\alpha$  (GDP- $G\alpha$ ). El otro es activo y tiene una molécula de GTP unida a la  $G\alpha$  (GTP- $G\alpha$ ). Cuando el GDP está unido a la  $G\alpha$  se forma el complejo trimérico  $G\alpha\beta\gamma$  asociado a la cara interna de la membrana plasmática (accesible al complejo H-R). El intercambio de GDP por GTP está desfavorecido termodinámicamente en

ausencia del complejo H-R. El receptor excitado cataliza el intercambio de GDP por GTP, liberándose entonces la GTP- $G\alpha$  del complejo  $G\alpha\beta\gamma$ . Ambos complejos son citosólicos en este estadio. GTP- $G\alpha$  altera la actividad de la enzima o del canal sobre los que vaya a actuar. La actividad hidrolítica de la  $G\alpha$  hace que el GTP que lleva unida se hidrolice a GDP, inactivándose por tanto la señal y volviéndose a formar, asociado a la cara interna de la membrana plasmática, el complejo GDP- $G\alpha\beta\gamma$ .

Los componentes de la familia de las proteínas G presentan cadenas  $\beta$  casi idénticas mientras que las  $\gamma$  muestran pequeñas diferencias. Son tan similares que las subunidades  $G\beta\gamma$  de Gs, de Gi y de Transducina (otro miembro de la familia de proteínas G que transmite la señal desde la Rodopsina a la cGMP-fosfodiesterasa) son intercambiables. En cuanto a las  $G\alpha$ , presentan regiones idénticas (como los sitios de unión del GTP y de hidrólisis) y regiones diferentes (los sitios de unión para los diferentes receptores y efectores).

El complejo  $G\beta\gamma$ , que permanece unido actuando como una unidad, fue objeto de debate en cuanto a su posible actividad enzimática. En el laboratorio del Dr. Gilman se ha comprobado que este complejo afecta más a unas vías de señalización que a otras, inhibiendo en unos casos, activando en otros y no produciendo ningún efecto en otros. En un principio Gilman y sus colaboradores sugirieron que la Gi inhibiría a la Adenilil ciclasa (AC) liberando su subunidad  $G\alpha$ , por un mecanismo similar al de la Gs o la Transducina, [Gilman, *Investigación y Ciencia*, Septiembre, 20, (1992)]. Sin embargo posteriormente pudieron comprobar que la  $G\alpha$  tenía un efecto inhibitorio mucho más débil que la subunidad  $G\beta\gamma$ . Comprobaron además que para que la inhibición por la  $G\beta\gamma$  se diera era necesaria la presencia de una Gs. Gilman propuso entonces que se podría estar dando un proceso de intercambio de unidades, de tal forma que las subunidades  $G\beta$  y  $G\gamma$  de la Gi atraparían a la subunidad  $G\alpha$ , impidiendo así que ésta interactuara con la AC.

Este ciclo de proteína activa-proteína inactiva en función de que ligue GTP o GDP no es exclusivo de la familia de proteínas G de mamíferos; también se conoce en los factores de elongación TU de procariontes y en las proteínas RAS de levaduras. Se ha visto además que existe una elevada homología entre sus se-

cuencias correspondientes a la zona de unión de GTP. Estos hechos sugieren que la unión de GTP o GDP a proteínas como mecanismo regulador de su actividad apareció muy pronto en la evolución y se ha mantenido hasta hoy [Stryer, *Ann. Rev. Cell. Biol.*, **2**, 391, (1986)].

A. del Castillo (Becario de Investigación).

## NOTICIAS

### Magnetorrecepción en abejas

Desde antiguo se piensa que las abejas son capaces de detectar el campo magnético terrestre. Esto explica algunas particularidades en la construcción de panales y en su orientación. En esto no son excepcionales. Se ha comprobado que, desde ciertas bacterias hasta las palomas mensajeras, pasando por peces, tortugas y salamandras (y quizá nosotros mismos), el sentido de la orientación puede estar influido por el campo magnético terrestre. En muchos casos, la magnetorrecepción se ha asociado a la existencia de cristales de magnetita en algunos tejidos, incluyendo el cerebro humano. Sin embargo, no se ha observado nunca una relación entre estos cristales y los nervios sensoriales que supuestamente deberían transportar la información al sistema nervioso central.

En las abejas se conocía la existencia de gránulos de hierro dentro de unas células especiales, los trofocitos, que rodean cada segmento abdominal. Sin embargo estos gránulos no parecen ser cristalinos, por lo que no deberían estar relacionados con la magnetorrecepción.

Dos científicos chinos acaban de resolver la cuestión utilizando una técnica de microscopía electrónica de alta resolución [Hsu y Li, *Science*, **265**, 95 (1994)]. En la porción central de cada gránulo de hierro descubrieron un promedio de 8.500 minúsculos cristales de magnetita. Los mayores cristales medían 10 nm, es decir, ¡una centésima de micrómetro!. Además, los investigadores chinos comprobaron que los trofocitos estaban invadidos por axones procedentes de los ganglios del cordón ventral de la abeja. Había terminales sinápticas junto a la membrana del trofocito.

Los investigadores adelantan una hipótesis funcional para lo observado. Es posible que los campos magnéticos exteriores provoquen la atracción o repulsión de las partículas de magnetita, dependiendo de su orientación. El citoesqueleto del trofocito podría transducir y amplificar estos movimientos provocando la estimulación de las terminaciones nerviosas.