

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### La levadura, ¡tan antigua y tan bien conservada!

**Carlos Gancedo**

**Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols". CSIC-UAM**



#### **Biografía**    **Resumen**

*Inicié mis investigaciones con el Dr. Alberto Sols identificando enzimas gluconeogénicas de levaduras. Durante mi postdoctoral con el Prof. Helmut Holzer, en Alemania, trabajé sobre enzimas interconvertibles. A mi vuelta, inicié estudios sobre la inactivación catabólica en levadura. En la Facultad de Medicina (UAM) continué mis investigaciones y durante dieciséis años impartí docencia de Bioquímica. Realicé un sabático en el Departamento de Microbiología de Harvard Medical School y he continuado en el Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols". Mi trabajo ha versado sobre regulación metabólica, biología molecular y genética de levaduras. He organizado varios cursos prácticos nacionales e internacionales sobre Bioquímica y Genética de Levaduras. Señalaría como contribuciones interesantes la demostración de la degradación proteolítica de enzimas durante la inactivación catabólica, el descubrimiento de dos genes codificantes de piruvato carboxilasa, del papel regulador del trehalosa-6-fosfato, o la identificación de diferencias en la regulación transcripcional o alostérica entre especies de levaduras.*

**Las levaduras son organismos eucarióticos fáciles de cultivar y manipular genéticamente. Las secuencias de genomas de varias especies son públicas y existen numerosos datos bioquímicos y genéticos acumulados en años de trabajos básicos. Por tanto la levadura se usa como modelo y herramienta en diversos campos. Se presentan ejemplos de esos usos.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

Hace seis mil años el caballo no estaba todavía completamente domesticado, pero un microorganismo eucariota ya trabajaba para los humanos: la levadura. La levadura aparece con referencia bibliográfica hace unos tres mil años (Éxodo 12,15) y actualmente sigue siendo protagonista en revistas científicas de gran impacto, ¡tan antigua y tan bien conservada!.

En el principio era *Saccharomyces cerevisiae*, única levadura estudiada por su importancia en industrias biotecnológicas clásicas, panadería, vinificación, cervecera, y por su protagonismo en el inicio de las modernas microbiología y bioquímica (Pasteur y Buchner); durante mucho tiempo fue la levadura. Después vinieron otras, y hoy se conocen unas ochocientas especies de levadura cuya relevancia en biotecnología o sanidad aumenta rápidamente. Las levaduras se utilizan como modelo para el estudio de procesos biológicos fundamentales y como herramienta en campos tan distintos como el estudio del envejecimiento (1), de las enfermedades neurodegenerativas (2), del cáncer (3) o de mecanismos de señalización en plantas (4,5), sin olvidar su empleo en biotecnología en las industrias clásicas o como "fábrica celular" de productos de elevado valor añadido (6). Mencionaré como ilustración ejemplos de alguno de esos campos.

La levadura inició la carrera de la sirtuinas, proteínas que parecen tener el secreto de una vida longeva, aparecidas ya en periódicos y anuncios de cosméticos. Mutantes de levadura que vivían más revelaron la participación en ese fenómeno de un gen denominado SIR2 (1), las sirtuinas le deben su nombre: de sirtwo, sirtuins. La actividad de la proteína Sir2 requería NAD, coenzima que participa en reacciones de oxidoreducción y cuyos niveles dependen del estado metabólico de la célula. Si la levadura se cultiva con baja glucosa - restricción calórica- la respiración y los niveles de NAD aumentan y se alarga su vida en una forma dependiente de la proteína Sir2. Se sabe que la restricción calórica alarga la vida de ciertos mamíferos y que en estos existen una serie de genes relacionados con SIR2. Estas coincidencias abrieron el hoy vasto campo de las sirtuinas (7), con enorme potencial económico y que planteará importantes cuestiones sociológicas.

No esperaríamos encontrar a la levadura en investigaciones sobre enfermedades neurodegenerativas y sin embargo ocupan allí un lugar importante. Una característica de esas enfermedades es la acumulación en el cerebro de agregados de proteínas entre las que se encuentra la  $\alpha$ -sinucleína. La acumulación de  $\alpha$ -sinucleína es tóxica para la levadura por lo que se la ha usado para buscar sustancias que la rescaten de esa toxicidad. Así se han descubierto dos péptidos con esa capacidad, abriendo la puerta a encontrar nuevas sustancias para el tratamiento de dichas enfermedades (2).

También la levadura ha sido decisiva en la identificación de un metabolito regulador del desarrollo y del metabolismo de plantas. El descubrimiento en levadura del papel regulador del trehalosa-6-fosfato en el metabolismo carbonado (8) y la clonación, usando levadura, de genes implicados en la síntesis en plantas de trehalosa (5) - que se creía ausente en la mayoría de ellas- hizo que se estudiase el papel de esta vía en ellas. Así se mostró el importante papel regulador y de unión entre el desarrollo y el metabolismo del trehalosa-6-fosfato (4).

El tratamiento de la malaria podrá abarataarse gracias a la producción en levadura de ácido artemisinico, precursor inmediato de la artemisinina, medicamento efectivo contra la enfermedad (6). La introducción en la levadura de genes de la planta *Artemisia annua*, de la que se obtiene en la actualidad la droga, la modificación de la regulación de un gen de la levadura y el poder expresar un tipo de citocromo P450 que no se había logrado en bacterias han posibilitado este valioso resultado.



**Figura- Una cepa mutante de levadura nos interroga**

¿Por qué han llegado las levaduras a ser tan importantes? Hay varios motivos: uno de ellos es su constitución, diríamos "por que ellas lo valen"; en efecto, siendo organismos eucarióticos, tienen poco más DNA que *Escherichia coli* y pueden cultivarse en el laboratorio tan fácilmente como esa bacteria. Además su manipulación genética -clásica o molecular- suele ser sencilla y las secuencias completas de genomas de varias especies están disponibles. El genoma de *S. cerevisiae*, el primero secuenciado de un organismo eucariótico, está particularmente bien anotado en SGD (<http://www.yeastgenome.org/>). También es de señalar que la mayoría de genes de eucariotas tienen homólogos en levadura y frecuentemente se pueden expresar en ella. Otra causa de la posición privilegiada de la levadura es la gran cantidad de datos existentes sobre su fisiología, bioquímica y genética acumulados a lo largo de años de trabajos básicos, "sin impacto social". Todavía no sabemos todo sobre la levadura y esa ignorancia es

enorme respecto de las especies "no-convencionales" diferentes de *Saccharomyces* donde se encuentran organismos de gran interés básico y aplicado. La continuación del estudio básico es absolutamente necesaria para sacar el máximo partido a estos organismos en los distintos campos en los que nos pueden ser útiles.

## Referencias

1. Kaeberlein M., McVey M., Guarente L. "The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms.". *Genes & Development* 13 : 2570-2580 (1999).
2. Kritzer, J.A., Hamamichi ., McCaffery, J.M., Santagata, S., Naumann, T.A., Caldwell, K.A., Caldwell, G.A., Lindquist, S. "Rapid selection of cyclic peptides that reduce alpha-synuclein toxicity in yeast and animal models" *Nature Chemical Biology*, published online July 13, 2009.
3. Li, X.C., Schimenti, J.C., Tye, B.K. "Aneuploidy and improved growth are coincident but not causal in a yeast cancer model." *PLoS Biol* 7: e1000161. doi:10.1371/journal.pbio.1000161 (2009)
4. Paul, M. J, Primavesi, L.F., Jhurrea, D., Zhang, Y. "Trehalose metabolism and signaling" *Ann Rev. Plant Biology* 59, 417-441 (2008)
5. Blázquez, M.A., Santos, E., Flores, C.L., Martínez-Zapater, J.M., Salinas, J., Gancedo, C. "Isolation and molecular characterization of the Arabidopsis TPS1 gene, encoding trehalose-6-phosphate synthase." *Plant J.* 13: 685-689 (1998)
6. Ro, D., Paradise, M., Ouellet, M., Fisher, J., Newman, L., Ndungu, M. , Ho, K.A., Eachus, A., Ham, T.S., Kirby, J., Chang, Y., Withers, S., Shiba, Y., Sarpong, R., Keasling, J. D. " Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast" *Nature* 440, 940-943 (2006)
7. Finkel, T., Deng, C.X., Mostoslavsky, R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature* 460, 587-591 (2009)
8. Blázquez, M.A., Lagunas, R., Gancedo, C., Gancedo, J.M., "Trehalose-6-phosphate, a new regulator of yeast glycolysis that inhibits hexokinases. *FEBS Lett.* 329:51-54, (1993)