

01 DE DICIEMBRE DE 05

Técnica captura nueva información sobre la maquinaria de síntesis de proteínas

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han deducido la estructura de una molécula que orchestra las primeras etapas de la síntesis de proteínas. Los científicos han utilizado la estructura resuelta recientemente para comprender mejor la síntesis de proteínas y para aprender la forma en la que el virus de la hepatitis C podría secuestrar la maquinaria que sintetiza proteínas de las células humanas.

La nueva imagen del complejo de proteínas, conocido como eIF3, revela una estructura con cinco lóbulos, los cuales están dispuestos formando lo que parece una cabeza, unos brazos y unas piernas. Los resultados de los científicos ayudan a explicar la forma en la que eIF3 utiliza éstos lóbulos de tipo apéndice para maniobrar componentes de la fábrica productora de proteínas de una célula, lo que permite que comience la conversión del ARN en proteína. Sus resultados también revelan la forma en la que el virus de la hepatitis C (VHC) interactúa con eIF3, lo que es un descubrimiento que podría producir nuevos blancos de ataque de drogas para tratar el VHC, dijeron.

La investigación involucró una colaboración entre los laboratorios de las investigadoras del HHMI Eva Nogales y Jennifer A. Doudna, quienes se encuentran en la Universidad de California, en Berkeley. Bunpote Siridechadilok y Christopher S. Fraser fueron coautores líderes del artículo de investigación, el cual fue publicado en un artículo avanzado en Internet en *ScienceExpress*, el 1 de diciembre de 2005. Otro coautor, Richard Hall, se encuentra en el Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley.

"Aunque teníamos una cierta idea de dónde se uniría eIF3 al ribosoma, no había información directa sobre su organización estructural."

- Eva Nogales

El programa genético que se encuentra en las moléculas de ARN mensajero (ARNm) se traduce en proteínas por medio de los ribosomas de las células. Para que comience la síntesis de proteínas, dos componentes importantes del ribosoma, conocidos como subunidades 40S y 60S, deben juntarse y formar un complejo grande. La iniciación apropiada de este proceso requiere de eIF3.

Según Nogales, antes de este estudio se sabía poco sobre la forma en la que funcionaba eIF3. Los investigadores sabían que eIF3 evita que los dos componentes del ribosoma se junten prematuramente al unirse al más pequeño de éstos, que es la subunidad 40S. Estudios anteriores de Doudna y el investigador del HHMI Joachim Frank, quien se encuentran en el Centro Wadsworth revelaron que el VHC y otros virus conquistan esta maquinaria de la proteína al insinuar su propio ARN en el ribosoma utilizando un sitio interno de entrada de ribosomas (IRES, por sus siglas en inglés).

“Sin embargo, no se había estudiado la estructura del eIF3 por si misma”, dijo Nogales. “Y aunque teníamos una cierta idea de dónde se uniría eIF3 al ribosoma, no había información directa sobre su organización estructural. Ni tampoco había ninguna información sobre la forma en la que interactuaba con el IRES viral. Lo que es realmente novedoso de este trabajo es que analizamos la estructura del eIF3 humano y sus interacciones con el complejo de iniciación de unión a cubiertas de ARNm y el ribosoma, así como la interacción de eIF3 con IRES”, dijo.

Los investigadores analizaron la estructura de eIF3 utilizando criomicroscopía electrónica, técnica con la cual los grandes complejos de proteínas se suspenden en una solución de agua y se sumergen en etano líquido. El congelamiento encarcela las partículas de proteínas en su estado original en agua vitrificada endurecida. Con un microscopio electrónico con un haz de baja intensidad que evita el daño a las moléculas, los científicos capturaron la imagen de miles de partículas cautivas. Luego, los científicos utilizaron análisis de imágenes computarizados para producir un mapa tridimensional del complejo a partir de las imágenes ruidosas y de bajo contraste que fueron producidas por el microscopio electrónico.

Según Doudna, la estructura tridimensional de eIF3 era distintiva. “Esta reconstrucción tridimensional reveló cinco lóbulos bien definidos que por conveniencia, llamamos cabeza, brazos y piernas”, dijo Doudna. Utilizando este nuevo conocimiento estructural, los investigadores comenzaron a modelar la forma en la que eIF3 interactúa con la subunidad 40S del ribosoma.

Nogales y sus colegas modelaron en particular la forma en la que el IRES viral podía interactuar con el complejo eIF3. “Nuestros estudios habían mostrado que el IRES era flexible, y aunque se estaba tomando de eIF3, cambiaba la conformación, como un pañuelo agitándose con el viento. Pero

encontramos una conformación particular, que era la más abundante, que ya se había demostrado anteriormente que el IRES la tomaba cuando estaba unido al ribosoma”.

Sin embargo, dijo Nogales, los resultados más llamativos revelaron la forma en la que el ARNm celular y el ARN viral interactúan con eIF3. “La pista más importante que produjo nuestra colaboración fue que eIF3 funciona igual en las dos vías de síntesis de proteínas -la que usa el virus y la que utiliza normalmente la célula eucariota para ubicar al ARNm en el lugar correcto dentro de la maquinaria traduccional-”, dijo.

Doudna agregó que los estudios estructurales produjeron pistas contundentes sobre la forma en la que eIF3 maneja el ensamblado ribosomal. Por ejemplo, los científicos encontraron que el “dedo del pie izquierdo” de eIF3 cubre un segmento de la subunidad 40S que podría prevenir la unión prematura con el otro componente del ribosoma, la subunidad 60S.

Los resultados podrían tener implicaciones importantes para comprender y tratar infecciones del VHC. “Ahora tenemos una mejor comprensión mecánica de la razón por la que este ARN IRES del virus de la hepatitis puede apoderarse de la maquinaria de síntesis de proteínas y evitar los controles normales”, dijo Doudna. “Espero que en el futuro podamos encontrar ya sea moléculas pequeñas o mutantes de algunas de estas proteínas que nos permitan interferir con esa interacción entre el IRES de VHC y la maquinaria de traducción”.

“Todavía no tenemos la resolución molecular para ver la forma en la que funcionan estas interacciones y la forma de diseñar drogas para bloquearlas”, dijo Doudna. “No obstante, es importante y útil saber dónde ocurren estas interacciones, y estamos intentando lograr una resolución más alta para poder comenzar a encontrar tales blancos de ataque”.