

04 DE JULIO DE 2005

Investigadores de América del Norte y del Sur encuentran anomalías arquitectónicas en el genoma de *T. cruzi*

Un investigador del Instituto Médico Howard Hughes de Albany, Nueva York, y un becario de investigación internacional del HHMI de Buenos Aires, Argentina, han combinado sus conocimientos para identificar dos características peculiares de la maquinaria de fabricación de proteínas del parásito que causa la enfermedad de Chagas. Sus resultados podrían ayudar a los científicos a desarrollar una droga segura y eficaz para la enfermedad, cuyas complicaciones cardíacas matan hasta a un 30 por ciento de los infectados.

La estructura inusual del ribosoma, publicada en Internet la semana del 4 de julio de 2005, en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, también sugiere que el parásito tiene un mecanismo de búsqueda único para traducir la información genética en proteínas.

"Fue una total sorpresa ver una estructura tan diferente."

— Joachim Frank

“Esto podría abrir el camino hacia el descubrimiento o desarrollo de drogas que sean específicas contra un mecanismo esencial de la vida del parásito y que no afecten al organismo infectado”, dijo el parasitólogo Mariano Levin, becario de investigación internacional del HHMI en el Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular, en Buenos Aires, y coautor del estudio.

Levin conoció a Joachim Frank, investigador del HHMI en Health Research Inc., en el Centro Wadsworth en Albany, Nueva York, y autor senior del artículo de PNAS, en un encuentro científico en la sede del HHMI en Chevy Chase, Maryland. Frank había iniciado el análisis de estructuras del ribosoma con un método que él desarrolló de reconstrucción tridimensional de moléculas grandes utilizando microscopía electrónica y procesamiento de imágenes. Levin le contó sobre el Chagas y la necesidad de saber más sobre la estructura del ribosoma del parásito.

El ribosoma es básicamente una pelota doble formada principalmente por ARN y más de 50 proteínas. Las pelotas, que tienen tamaño desigual, reciben el nombre de subunidad grande y subunidad pequeña. Después de que una cadena de ARN mensajero (ARNm) copia la información codificada en un gen, entra en un mar de ribosomas, en donde esa información genética se traduce en un producto proteico.

Los científicos han sabido por mucho tiempo que había algo extraño sobre la maquinaria de traducción genética del parásito del Chagas. A diferencia de otros organismos, una cadena idéntica de 39 nucleótidos se une al extremo principal de cada molécula de ARNm, sin importar qué proteína se debe hacer. Y, de acuerdo a lo que Levin y sus colegas descubrieron hace años, el daño cardíaco asociado con la enfermedad de Chagas se inicia por los anticuerpos que forma el sistema inmune de un individuo infectado en respuesta a una proteína ribosomal única del parásito.

La enfermedad de Chagas sólo existe en el continente americano, según indica la Organización Mundial de la Salud. Es causada por un parásito llamado *Trypanosoma cruzi*, que es transmitido a los seres humanos por un insecto que succiona sangre y que se encuentra en áreas pobres con viviendas de calidad inferior a la normal. Se estima que entre 16 y 18 millones de personas en Latinoamérica están infectadas y otros 100 millones corren riesgo de infectarse. Algunos casos se han diseminado mediante transfusiones de sangre. El control de la sangre para detectar la enfermedad es obligatorio en muchos países latinoamericanos, en donde hay más sangre infectada por el parásito que por el VIH y la Hepatitis B y C, pero no en los Estados Unidos, donde la enfermedad es rara.

Para algunas personas, los síntomas pueden comenzar a los pocos días o semanas. La mayoría de las personas puede desconocer que tiene la enfermedad por una década o más, y durante ese tiempo entre el 20 y el 30 por ciento desarrollará problemas cardíacos que pueden ser mortales. Según Levin, existe una necesidad urgente de un tratamiento más confiable para esta fase crónica de la infección.

Además de las implicaciones en la salud pública, Frank ve al parásito como a un vínculo primitivo con los eucariotas modernos y a su ribosoma como a fuente de posibles conocimientos sobre la evolución de organismos más complejos.

“Los ribosomas realizan la traducción de la información genética a proteínas en todos los organismos”, dijo Frank. “El principio es siempre el mismo en plantas, bacterias y seres humanos. Es una propiedad fundamental de la vida en la tierra”.

Otro investigador del HHMI, Thomas A. Steitz de la Universidad de Yale, produjo las primeras imágenes de resolución atómica de la subunidad grande del ribosoma de una bacteria. Informó sobre el trabajo en un artículo clave que fue publicado en la revista *Science* en 2000. Otros grupos también resolvieron la estructura de la subunidad pequeña.

Hasta la fecha, sin embargo, no existe ninguna imagen de resolución atómica de los ribosomas eucarióticos, y todas las imágenes producidas hasta ahora han sido el resultado de los métodos de procesamiento de imágenes de microscopía electrónica y de reconstrucción de Frank.

Los ribosomas de distintos organismos eucarióticos sólo tienen diferencias leves en sus elementos periféricos, tales como herramientas especializadas que se utilizan para enviar proteínas recién formadas a las membranas o para hacer que las atraviesen. Frank esperaba que le faltaran algunos elementos al ribosoma del tripanosoma, debido a su vida protegida dentro de organismos hospedadores.

“Cuando se reconstruyen ribosomas ya sea de levaduras, conejos o seres humanos, se ve esencialmente la misma arquitectura”, dijo Frank. “Nos llevó a pensar que una vez que se ha visto un ribosoma, se los ha visto a todos. Fue una total sorpresa ver una estructura tan diferente”.

El año pasado, Levin viajó al laboratorio de Frank en Nueva York con los ribosomas purificados de *T. cruzi*. Allí, el estudiante postdoctoral Haixiao Gao condujo el experimento, utilizando una técnica que funciona con un principio similar a una tomografía axial computarizada (TAC) médica.

Primero, los investigadores congelan una capa ultrafina de solución amortiguadora con ribosomas purificados tan rápidamente que el agua no alcanza a cristalizarse y a dañar los ribosomas. Luego, se toma la imagen de la muestra congelada con el haz electrónico del microscopio electrónico de transmisión.

La TAC hace la lectura de un solo cuerpo desde ángulos distintos para reconstruir sus imágenes tridimensionales, pero el microscopio toma centenares de ribosomas a distintos ángulos con una sola imagen. Frank y sus colegas han desarrollado una batería de técnicas matemáticas complejas para juntar las imágenes de ángulos distintos. De un total de hasta 30.000 imágenes de ribosomas, forman una imagen tridimensional final de un solo ribosoma.

El ribosoma se une al ARNm mediante su subunidad pequeña. En el nuevo estudio, la característica más peculiar se vio en la subunidad pequeña del ribosoma del parásito.

Los investigadores encontraron una adición gigantesca clavada en un costado de la subunidad pequeña, que se asemeja a una pequeña torre con una aguja en su parte superior. “Es más grande que cualquier cosa que hayamos visto, en referencia a adiciones periféricas en los ribosomas”, dijo Frank. “Es casi independiente”.

El propósito exacto de la pequeña torre y de su aguja es desconocido, pero los investigadores sospechan que la función será tan singular como su arquitectura. Especulan que podría tener relación con la secuencia líder de 39 nucleótidos de ARNm que deben procesar los ribosomas del parásito. El lugar donde el ribosoma se une al ARNm, por ejemplo, está más o menos a la

misma distancia de la pequeña torre y de la aguja que la longitud de la secuencia líder de 39 nucleótidos.

“Podría proporcionar un mecanismo único de búsqueda que es diferente al de otros eucariotas”, dijo Frank. “Por ejemplo, la secuencia líder de ARNm maduro podría unirse a la pequeña torre, que podría girar y arrastrar al ARNm a través del sitio de unión del ribosoma para iniciar la traducción de la proteína”.

Los descubrimientos también podrían hacer progresar los estudios de los parientes parasíticos *Trypanosoma brucei*, que causa la enfermedad del sueño en África, y *Leishmania*, parásito diseminado por las moscas de arena. Se necesitarán modelos de mayor resolución de la estructura del ribosoma para diseñar drogas específicas, dijo Frank.