

01 DE NOVIEMBRE DE 01

Evidencias de evolución múltiple en un tipo de ribosoma

Experimentos de laboratorio diseñados para producir la evolución de nuevas moléculas de ARN catalítico, llamadas ribosomas, han demostrado que un tipo de ribosoma que se autocliva, el cual se encuentra en organismos entre los cuales existe una gran divergencia, podría haber evolucionado independientemente varias veces.

[Thomas R. Cech](#), quien en la actualidad es el presidente del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) y sus colegas en la Universidad de Colorado, en Boulder, descubrieron el poder catalítico del ARN a principio de los años 80. Antes de la investigación de Cech sobre el ARN, muchos científicos creían que las proteínas eran los únicos catalizadores presentes en las células vivientes. Una serie de experimentos realizados independientemente por Cech y Sidney Altman, en la Universidad de Yale, revelaron finalmente que el ARN también podía actuar como catalizador biológico, es decir un ribosoma.

La evidencia de los orígenes múltiples del ribosoma cabeza de martillo, que se encuentra en organismos tan diversos como virus de vegetales, salamandras, esquitosomas y grillos, fue publicada en el número del 1 de noviembre de 2001, de la revista *Nature* por el investigador del HHMI, [Jack W. Szostak](#) y Kourosh Salehi-Ashtiani, del Hospital General de Massachusetts.

"Dado que el cabeza de martillo es un motivo muy simple, si una estructura iba a surgir independientemente varias veces, sería algo así."

- Jack W. Szostak

Según Szostak, la evidencia de que el ribosoma cabeza de martillo pudo haber tenido múltiples orígenes surgió de experimentos mediante los que los científicos intentaron crear un ribosoma que se autoclivara de forma más

rápida, para ser utilizado en investigación.

“Existían dos alternativas que se habían propuesto para la evolución de este ribosoma”, dijo Szostak. “Dado que el cabeza de martillo es un motivo muy simple, si una estructura iba a surgir independientemente varias veces, sería algo así”, dijo. “Pero siempre existía la posibilidad de que todas estas enzimas descendieran de un solo progenitor ancestral”.

Según Szostak, una forma para estudiar el origen del ribosoma es utilizar la evolución dirigida *in vitro*, técnica iniciada por Szostak para desarrollar y aislar moléculas con funciones específicas. La evolución dirigida *in vitro* requiere la generación de una gran cantidad de moléculas de ADN con diversas secuencias e impone una presión selectiva sobre la mezcla. Alternativamente, los científicos pueden imponer la presión selectiva sobre el ARN o proteínas enzimáticas, para seleccionar aquellos con las características deseadas. Entonces, pueden hacer marcha atrás para determinar las secuencias originales de ADN, a partir de las cuales derivaron las nuevas moléculas.

Para realizar la “evolución” de los ribosomas que se autoclivan, Szostak y Salehi-Ashtiani primero generaron un gran conjunto de moléculas de ADN que codificaban para secuencias de ARN al azar. Para prevenir el autoclivado en este gran conjunto de ribosomas, agregaron un pedazo corto de ADN al sitio de clivado en el ARN, protegiendo así a este sitio contra la acción del ribosoma. Los científicos, entonces, comenzaron la reacción, agregando iones magnesio, e “estimularon” la selección para obtener un clivado cada vez más rápido, al permitir un tiempo de clivado cada vez menor en las rondas de selección subsecuentes. Purificaron aquellos ARNs que habían experimentado autoclivado. Después, realizaron la transcripción inversa de toda la extensión de los ARNs originales que se autoclivaban para obtener ADNs, replicaron los ADNs, hicieron una gran cantidad de copias y repitieron el proceso de inducción en un nuevo grupo de ARNs para que se autoclivaran. Para descubrir las estructuras que habían evolucionado, los investigadores secuenciaron los ARNs de dieciséis rondas sucesivas de selección.

“Nos sorprendió bastante el encontrar que la selección fue completamente dominada por el motivo cabeza de martillo, cuando nos acercamos a los niveles de actividad que se encuentran en las moléculas biológicas”, dijo Szostak. La evolución del motivo cabeza de martillo probablemente resultó del diseño de sus experimentos”, dijo. “A pesar de que varios otros laboratorios habían hecho tales experimentos de selección, no habían estimulado tanto las actividades, así que la mayoría de los resultados publicados mostraban actividades ribosomales más bajas”, dijo.

“Claramente, una vez que se requirió cierto nivel de actividad, casi todas las secuencias que vimos surgir a partir de nuestro proceso de selección fueron consistentes con la formación de un ribosoma cabeza de martillo”, dijo Szostak.

En un comentario sobre los estudios, la investigadora del HHMI, [Jennifer A. Doudna](#), quien estudia la estructura del ARN y la catálisis, en la Universidad de Yale, dijo, “es un descubrimiento muy interesante, y no necesariamente es un descubrimiento esperable. Es particularmente interesante que en un primer momento se propusieran hacer un tipo de experimento muy distinto para identificar secuencias de autoclivado rápido. Y a pesar de que uno podría pensar que encontrarían algo completamente distinto a los ribosomas que se encuentran en la naturaleza, el resultado sorprendente es que el cabeza de martillo es el mejor que existe”.

Los experimentos de selección de Szostak y Salehi-Ashtiani también produjeron algunas secuencias inusuales de ARN ribosómico, en las cuales los elementos estructurales que se esperaba estuvieran conservados, ya que son necesarios para el funcionamiento del autoclivado, se encontraban alterados. Un estudio más detallado de esas estructuras aberrantes de ARN podría ayudar a comprender el mecanismo de autoclivado del ribosoma cabeza de martillo.

Según Doudna, hacía falta una comprensión básica del mecanismo catalítico del ribosoma cabeza de martillo. “La cabeza de martillo fue la primera estructura ribosomal que se determinó por cristalografía de rayos X”, dijo Doudna. “Desde entonces, han habido algunos trabajos muy elegantes – realizados por personas como Bill Scott, de la Universidad de California, en Santa Cruz, de Olke Uhlenbeck, de la Universidad de Colorado, en Boulder, y de Dan Herschlag, en Stanford--para investigar el mecanismo de la catálisis. Pero es frustrante que a pesar de todo ese trabajo, ha sido muy duro descifrar ese mecanismo con exactitud. A pesar de que el ribosoma parece ser muy 'simple', en realidad es muy complejo”, dijo.

Szostak y sus colegas planean continuar su trabajo para lograr moléculas ribosomales de autoclivado más rápido que puedan ser útiles para estudios *in vivo* de la función celular, así como para terapéutica. Algunas terapias basadas en ribosomas buscan utilizar a los ribosomas cabeza de martillo para bloquear la producción de una proteína indeseada en una enfermedad metabólica, clivando su ARN mensajero antes de que la proteína pueda ser producida. Sin embargo, dijo Szostak, los ribosomas no han resultado ser lo suficientemente activos para tener una utilidad clínica.