

Madrid, miércoles 21 de agosto de 2019

Científicos del CSIC “bucean” en los estratos más antiguos del ARN enterrados por la evolución

- Un nuevo método “arqueológico” ayuda a sacar a la luz elementos del pasado molecular del ARN que han sido reprimidos, desdibujados o reorganizados
- La investigación puede servir para encontrar pequeñas moléculas que impidan la replicación de determinados virus



Ciclo de vida del virus de la hepatitis C. / ALIX POULOT

Desenterrar los “elementos estructurales perdidos” del ácido ribonucleico (ARN), que fueron funcionales en el pasado, para entender las primeras fases de la evolución bioquímica, es decir, de la vida compleja tal y como la conocemos. Este es uno de los principales objetivos de una investigación llevada a cabo por tres equipos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en colaboración con el Centro de

Investigación en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (Instituto de Salud Carlos III), que se publica en la [portada de la revista *Annals of New York Academy of Sciences*](#).

Los científicos han ideado un nuevo método para buscar en el ARN actual elementos del ARN antiguo que han sido reprimidos, desdibujados o reorganizados a lo largo de la evolución. El procedimiento, denominado *Arqueología del ARN codificante*, podría tener aplicaciones en virología, ya que abre la puerta a encontrar pequeñas moléculas capaces de impedir la replicación de determinados virus patógenos, como el de la hepatitis C.

Los investigadores proponen estudiar el pasado molecular del ARN mensajero (ARNm), el ácido ribonucleico de una sola cadena que transfiere a las proteínas la información contenida en el ADN celular. El objetivo es determinar si estas moléculas de ARN codificante esconden en su interior elementos estructurales capaces de ser reconocidos por enzimas actuales con orígenes arcaicos y si estos forman patrones.

“Todos estos factores remiten de una u otra forma al pasado remoto de la vida dentro de la etapa de su origen, que conocemos como *mundo del ARN*. Se trata, por tanto, de describir la historia evolutiva del ARN observándola *con ojos de enzima*. De esta forma, trabajamos como el arqueólogo que explora el pasado remoto y lo interpreta en función de los objetos que encuentra en los estratos más antiguos”, explica el investigador del CSIC **Jordi Gómez**, que ha liderado este trabajo desde el [Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra](#).

Este trabajo podría abrir el camino a la detección de pequeñas moléculas que inhiban el reconocimiento enzimático de un elemento estructural presente en un ARN viral (por ejemplo, de un virus patógeno), pero no en los ARN de las células que dicho virus infecta. Usando este método, el equipo de Gómez encontró, entre otros resultados, que el antibiótico geneticina inhibe también la replicación del virus de la hepatitis C en células infectadas.

Identificar a “los perdedores”

Los investigadores han identificado pequeños elementos estructurales de ARN que, en la etapa del origen de la vida, habrían podido circular libremente, quedando después integrados en moléculas de ARN de mayor tamaño y con capacidad codificante (tras la fijación del código genético): los ARN mensajeros celulares y virales actuales.

El objetivo, por tanto, es abrir una puerta al entendimiento de la evolución del ARN desde el punto de vista de “los perdedores” en el proceso. Tanto durante la concatenación de aquellos elementos circulantes primitivos, como en su posterior participación en la codificación necesaria para la síntesis proteica, estos habrían perdido muchos de sus “grados de libertad evolutiva” y funcional originales.

Los factores empleados por los científicos en el estudio -la “caja de herramientas”- han sido la ribozima (enzima de ARN) Ribonucleasa P humana y bacteriana, y la enzima Ribonucleasa III de la bacteria *Escherichia coli*. Además, han estudiado la radiación ultravioleta C (UV-C), que es capaz de activar una autoescisión específica en algunas estructuras locales terciarias del ARN. El “terreno” estudiado ha sido el conjunto de

ARNm de los hepatocitos, el ARN genómico (que funciona como ARNm) del virus de la hepatitis C y de otros virus relacionados evolutivamente.

La biología molecular desde otro prisma

“Se trata de un método, alternativo y complementario a la filogenia molecular, para buscar e identificar elementos de ARN del pasado, con independencia de que sus secuencias se hayan difuminado y su función haya cambiado”, destaca otro de los autores del trabajo, el investigador del CSIC **Esteban Domingo**, del [Centro de Biología Molecular Severo Ochoa](#) (centro mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid).

Con los ensayos realizados, los científicos han analizado la capacidad del ARN para reconocer o ser reconocido por los factores estudiados, lo que aporta información directa sobre los aspectos materiales (como composición, patrones moleculares, actividad catalítica o localización) de los ARN antiguos.

“La diferencia entre el sistema de investigación evolutiva que hemos puesto a punto y los métodos filogenéticos convencionales es clara, ya que estos basan sus análisis en representaciones, en comparar las secuencias de bases del ARN, que, en el fondo, no son sino los mapas y planos de sus estructuras”, indica otro de los autores del trabajo, el investigador del CSIC **Carlos Briones**, del [Centro de Astrobiología](#) (mixto del CSIC y el INTA).

“Nuestra propuesta es una puerta abierta hacia una biología cualitativa. Estudiamos directamente las moléculas, vamos a lo material y no a lo que se representa. Superamos así, hablando en términos filosóficos, la crítica de Wittgenstein a los límites de la representación para el conocimiento, según el cual los planos de una caldera nunca explotan. Esto nos parece importante, porque supone un salto epistémico en la biología molecular estructural y evolutiva”, concluye Gómez.

Ascensión Ariza-Mateos, Carlos Briones, Celia Perales, Esteban Domingo, Jordi Gómez. **The archaeology of coding RNA**. *Annals of the New York Academy of Sciences*. DOI: [10.1111/nyas.14173](https://doi.org/10.1111/nyas.14173)

Alda Ólafsson / CSIC Comunicación