

Universitas

Julio-Diciembre
de 2000

SCIENTIARUM

ISSN 0122-7483



$$-\int \frac{Gdm}{S^2} \cos \phi$$



Volumen

5



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD JAVERIANA
Revista de la Facultad de Ciencias



HIPOTÉTICA ETAPA PREBIÓTICA

Bayardo Villegas V.

Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana
Cra. 7ª Nº 43-82. A.A. 56710 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia (Suramérica)

RESUMEN

Comúnmente se cree que la vida se inició en épocas prebióticas con ribozimas: como solución a que las agresivas condiciones ambientales de tales épocas se opondrían a la autorreplicación de los ribozimas se plantea la hipótesis, basada en la resistencia de los priones a condiciones de ese tipo, "en algún momento prebiótico surgió una asociación ribozima/prion de tipo +/+". Para respaldarla se muestran argumentos y bibliografía.

Palabras claves: chaperona, Hsp, prepión, prion, proteína de estrés térmico, PrP^c, PrP^{Sc}, [PSI⁺], ribozima, Sup35, Ure2, [Ure3], viroide.

ABSTRACT

It is commonly believed that life began in the prebiotic epoch with ribozymes: as a solution to the objection that the harsh environmental conditions during the aforesaid epoch would impede the autoreplication of the ribozymes, the hypothesis is proposed, based on the resistance of prions to this type of conditions, that "at some point in prebiotic time a ribozyme/prion association, type +/+, occurred". In order to support this hypothesis arguments and bibliographic information are presented.

INTRODUCCIÓN

La autorreplicación de un ser vivo implica que éste tenga mecanismos defensivos contra agresiones que le impidan o dificulten gravemente alcanzarla. Los organismos actuales tienen uno o varios de los siguientes: sistema inmune, piel, cápsulas, paredes, membranas, esporas, a algunos las mismas células que infectan les prestan refugio, etc. Los ácidos nucleicos prebióticos no tenían tales posibilidades en un ambiente más hostil, retrospectivamente, que el actual: *¿cómo aún así lograban autorreplicarse?*

MARCO TEÓRICO

Las *proteínas de estrés* (o *shock*) térmico, HSPS, son parte muy importante de los mecanismos

defensivos: están presentes en la respuesta adaptativa a un diverso campo de condiciones ambientales que causan estrés fisiológico y se las encuentra en organismos investigados de arqueobacterias, eubacterias, levaduras, plantas, invertebrados y vertebrados, incluyendo humanos, estando entre las proteínas más altamente conservadas en la naturaleza; algunas, las *chaperonas*, ayudan a otras proteínas a tomar su conformación correcta (Morimoto *et al.*, 1990).

Por otra parte, un *prion* es una partícula infecciosa carente de ácidos nucleicos, que consta de una proteína de unos 200 a 350 aminoácidos, capaz de hacer que un conformómero "normal" de origen genético, un *prepión*, cambie su conformación a la de él. Los priones causan enfermedades neurovegetativas invariablemente fatales

como las enfermedades de Creutzfeldt-Jacob humana, encefalopatía espongiforme bovina y "scrapie" ovina, en las cuales el prion se denota PrP^{Sc} y su prepión PrP^C; son resistentes a inactivación por UV, radiación ionizante, proteasas (Prusiner, 1998) y conservan alguna infectividad luego de calentamiento a 100°C según Rohwer (1984) o a 360°C según Brown *et al.* (1990), son insolubles y sus prepienes solubles (Meyer *et al.*, 1986). Inicialmente encontrados en mamíferos, se han reportado luego los priones de levaduras [PSI⁺] cuyo prepión es Sup35 y [Ure3] con el suyo Ure2 (Patino *et al.*, 1996), pollos (Marcotte and Eisenberg, 1999) y tortugas (Duga *et al.*, 2000); tienen regiones conservadas de tamaño decreciente según se descende en la escala biológica desde vertebrados hasta levaduras (Westaway and Prusiner, 1986). Fragmentos de regiones conservadas de PrP^{Sc}, [PSI⁺] y [Ure3] son capaces de propagar sus respectivos priones (Baskakov *et al.*, 2000; King *et al.*, 1997; Komar *et al.*, 1999).

Ahora bien, un viroide consta de una sola rama circular de ARN autocatalítico, un ribozima, de 200-400 nt. Los viroides reportados son parásitos de plantas y tienen una región conservada, que forma pares de bases, la cual se piensa está implicada en su replicación (Bohinski, 1991) e infectividad (Diener, 1986).

Dados unos nucleótidos y un ribozima molde éste, en forma autónoma, hace que se produzca un equivalente geométrico suyo; dados un prion molde y su prepión equivalente topológico, aquél autónomamente hace que éste tome la conformación de prion: tomando los rasgos compartidos de autonomía y que a partir de una molécula resultan dos, sea en el clásico caso geométrico del ribozima o en el topológico del prion, puede acuñarse el término *autorreplicación*[^] que cobijaría ambos casos. Ahora bien, según los dos párrafos inmediatamente anteriores y entendiendo "vida" en el sentido amplio de autorreplicación[^] resulta, pues, que viroides y priones son los seres vivos más pequeños actuales.

Se cree la vida se inició con ribozimas (Purves *et al.*, 1998) como los de los viroides actuales, sólo

que aquéllos no infectaban células vegetales pues, claro, éstas aún no existían.

Imitando la frase de Vogel (1996), "priones de levaduras: ¿genética sin ADN?", puede escribirse "ácidos nucleicos: ¿genética sin priones?".

Dos genéticas. El hecho que la basada en ácidos nucleicos se haya descubierto primero no es dato para inferir que apareció antes: si bien es cierto que el ensamble de bases en ribozimas es más probable que el de aminoácidos en prepienes, también lo es que los priones son más resistentes que los ribozimas a agresiones ambientales, de modo que los priones tendrían más tiempo a su favor para "sentarse" a esperar la síntesis y llegada de sus prepriones. ¿Este juego de probabilidades terció a favor de que primero fueron los ribozimas o que primero fueron los priones?

ARGUMENTOS PREVIOS Y FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Considérense los siguientes ítems:

- el ribozima prebiótico no producía, claro, proteínas de estrés ni tenía alguno de los mecanismos defensivos antes mencionados contra condiciones adversas;
- la evolución encuentra aleatoriamente la manera de establecer asociaciones, muchas veces de tipo +/+, entre entidades inicialmente separadas, por ejemplo, como anota Doolittle (2000), en la asociación eucariota primitivo/ proteobacteria alfa de la teoría endosimbiótica. Es más, en casos como el de este ejemplo se evidencia la "propiedad emergente" descrita por Capra (1999): "la naturaleza del conjunto es siempre distinta de la mera suma de sus partes";
- las proteínas de estrés, como ya se anotó, están implicadas en la respuesta adaptativa a un diverso campo de condiciones ambientales; en particular, según Patino *et al.* (1996), la chaperona Hsp104 promueve la resolubilización y reactivación de proteínas dañadas por el calor y está implicada en la transformación de Sup35 en [PSI⁺]. Por otro

lado, hay mínimo un autor, Liautard (1991), quien se pregunta si los priones son chaperonas, lo cual es razonable pensarlo (fácil, ¡claro!, *a posteriori* de Liautard), pues hay por lo menos un ejemplo de su funcionamiento como tales: en favor propio hacen que, como antes se anotó, sus prepriones cambien su conformación a la de ellos;

- ya que, como antes se expuso, las proteínas de estrés se remontan a arqueobacterias, es imaginable que un mecanismo como este, por lo visto muy importante, no apareció de improviso en aquéllas sino que debió tener antecedentes en épocas prebióticas, pero dado que en éstas, por definición, no había genes que se expresaran en proteínas de estrés y considerando los ítems precedentes, tiene alguna posibilidad que tal función la hubieran tenido los priones y entonces se hubiera dado que éstos protegieran a los ribozimas, en una supuesta asociación de unos y otros, de las agresiones ambientales;
- ¿beneficio mutuo? El ARN autocatalítico se favorecería de la resistencia de los priones a condiciones adversas. En cuanto al prion, insoluble, no es tan fácil imaginar cómo se beneficiaría pero podría ser, sólo como una posibilidad, que la parte exterior de la sección conservada, hidrofílica, del ribozima le hiciera accesible (pusiera en contacto con) su preprión soluble en el “océano” prebiótico. Además, ya que ambos son autorreplicativos, la evolución podría haber trabajado para cada vez mejorar la asociación;
- el concepto “genética” implica el flujo, continuo en el tiempo, de información biológica, de generación en generación, lo cual cumplen las genéticas de ácidos nucleicos y priones actuales, pero quizá no los anteriores a la tal asociación pues estarían sujetos a muy corto margen de tiempo para autorreplicación^ antes que las agresivas condiciones prebióticas desnaturalizaran sus equivalentes geométricos y topológicos, respectivamente. El azar pudo bien ensamblar bases en algún ribozima y unos aminoácidos en un preprión y otros en su prion y, aún más,

producir autorreplicación^, pero tal vez ello ocurrió en diferentes momentos prebióticos, quizás alejados entre sí por eones, sin la exigida continuidad en el tiempo: el supuesto beneficio mutuo de la tal asociación, antes discutido, acortaría la discontinuidad temporal al mitigar la agresividad e inaccesibilidad, la primera de las condiciones ambientales sobre los ribozimas y la segunda de los priones sobre sus priones.

Dados los anteriores puntos parece lícito formular la hipótesis,

“En algún momento prebiótico surgió una asociación ribozima/prion de tipo +/-”

La anterior hipótesis lo es sólo en cuanto a la posible asociación ribozima/prion y entonces en ella se dan por ya existentes ribozimas, priones y prepriones.

Hay autores, aunque cada vez menos (Schreuder, 1993), que tienen la idea que los priones sí contienen ácido nucleico muy pequeño o encapsulado dentro de ellos y entonces tal idea estaría en consonancia con la hipótesis acá propuesta en su sentido aunque no en cuanto a la época de su realización.

No se han encontrado reportes de viroides y priones en un mismo organismo lo cual es oponible a la anterior hipótesis. Una respuesta podría ser que luego la evolución “inventó” células, ellas tendrían mejores estrategias para contrarrestar las agresiones del medio, por ejemplo proteínas de estrés y entonces éstas y aquellas (como refugio) protegerían a los viroides obviándose la necesidad de la asociación viroide/prion.

LITERATURA CITADA

BASKAKOV I.V., AAGAARD C., NEHLHORN I., WILLE H., GROTH D., BALDWIN M.A., PRUSINER S.B., COHEN F.E. 2000. Self-assembly of recombinant prion protein of 106 residues.

- BOHINSKI R.C. 1991. Bioquímica. Addison-Wesley Iberoamericana, S.A., Wilmington, USA.
- BROWN P., LIBERSKI P.P., WOLFF A., GAJDUSEK D.C. 1990. Resistance of scrapie infectivity to steam autoclaving after formaldehyde fixation and limited survival after ashing at 360 degrees C: practical and theoretical implications. *J Inf Dis.* 161(3): 467-72.
- CAPRA F. 1999. *La trama de la vida*. Editorial Anagrama, S.A., Barcelona, España.
- DIENER T.O. 1986. Viroid processing: a model involving the central conserved region and hairpin I. *Proc Natl Acad Sci USA* 83(1): 58-62.
- DOOLITTLE W.F. 2000. Uprooting the tree life. *Sci Am* 282(2): 90-5.
- DUGA S.T., STRUMBO B., ASSELTA R., CICALIANI F., RONCHIS. 2000. cDNA cloning of turtle prion protein. *FEBS Lett* 469(1): 33-8.
- KING C.Y., TITTMANN P., GROSS H., GEBERT R., AEBI M., WUTRICH K. 1997. Prion-inducing domain 2-114 of yeast Sup35 protein transforms *in vitro* into amyloid-like filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 94(13): 6618-22.
- KOMAR A.A., MELKY R., CULLIN C. 1999. The [Ure3] yeast prion: from genetics to biochemistry. *Biochemistry (Mosc.)* 64(12): 140-7.
- LIAUTARD J.P. 1991. ¿Are prions misfolded molecular chaperones? *FEBS Lett* 294(3): 155-7.
- MARCOTTE E.M., EISENBERG D. 1999. Chicken prion tandem repeats form a stable, protease-resistant domain. *Biochemistry* 38(2): 667-76.
- MEYER R.K., MCKINLEY M.P., BOWMAN K.A. 1986. Separation and properties of cellular and scrapie prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 2310-4.
- MORIMOTO R.I., TISSIERES A., GEORGOPOULUS C. 1990. The stress response, functions of the proteins and perspectives. En: Morimoto R.I., Tissieres A., Georgopoulos C. (eds.). *Stress proteins in biology and medicine*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, USA. 1-36.
- PATINO M.M., LIU J-J, GLOVER J.R., LINDQUIST S. 1996. Support for the prion hypothesis for inheritance of a phenotypic trait in yeast. *Science* 273: 662-6.
- PRUSINER S.B. 1998. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 13363-83.
- PURVES W.K., ORIANIS G.H., HELLER C., SADAVA D. 1998. *Life, the science of biology*. Sinauer Associates, Inc, Sunderland, USA.
- ROHWER R.G. 1984. Virus like sensitivity of the scrapie agent to heat inactivation. *Science* 223(4636): 600-2.
- SCHREUDER B.E. 1993. General aspects of transmissible spongiform encephalopathies and hypothesis about agents. *Vet Q.* 15(4): 167-74.
- VOGEL G. 1996. Yeast prions: DNA-free genetics? *Science* 273(8): 580.
- WESTAWAY D., PRUSINER S.B. 1986. Conservation of the cellular gene encoding the scrapie prion protein. *Nucleic Acids Res* 14(5): 2035-44.