

PROTEÍNAS RESUCITADAS DE HACE MILLONES DE AÑOS

BASILIO A. KOTSIAS

E-mail: kotsias@yahoo.com

Científicos de España, Bélgica y los EE.UU. publicaron en *Nature Microbiology*¹ el procedimiento para conocer proteínas de especies extintas, algunas de hace 2600 millones de años. Para ello, estudiaron la enzima Cas9 mediante la expresión de esos genes ancestrales en bacterias y comprobar la capacidad enzimática del sistema de edición genética CRISPR, capaz de cortar el ADN en un punto concreto. Con avanzados programas de computación compararon los genomas completos de seres vivos actuales y estimaron –como en un viaje hacia el pasado, invirtiendo el paso del tiempo (Figura)– como habrían sido los genomas de sus ancestros (reconstrucción de secuencias ancestrales).

De esta manera los investigadores han conseguido un material extraordinario para conocer la evolución de este sistema inmunológico procarionte y contar con una enzima Cas con menos posibilidades de error que podrían ser dañinas para un sujeto en particular. Veamos algunos de los datos más relevantes.

Los resultados muestran que esas primitivas enzimas Cas eran poco específicas (*chemical promiscuity* en el texto) en su lucha contra los virus, con la capacidad de cortar solo una de las hebras del ADN (actividad de *nickase*), baja respuesta inmunitaria del huésped y mayor flexibilidad en sus secuencias blanco. Estas características podrían ser muy útiles en aplicaciones de edición de genomas pues les permite hacer cosas de las que no son capaces los sistemas CRISPR-Cas9 actuales, como cortar a la vez cadenas de ADN dobles y simples y también secuencias de ARN².

En un paso más, se comprobó que estas proteínas ancestrales son capaces de editar el genoma mediante pruebas en células humanas HEK293T, donde corrigen los genes endogenous tyrosinase gene (TYR) y melanocyte-specific transporter protein gene (OCA2) cuyas mutaciones se relacionan con el albinismo.

También analizaron las secuencias fundamentales para que la bacteria distinga entre el genoma de un virus y el suyo propio, hallando que esos primitivos microorganismos lo hacían sin esta secuencia aun cuando fuese perjudicial para ellas. Al respecto, en otras dos

referencias^{3, 4} Lluís Montoliu, uno de los líderes del trabajo publicado en *Nature Microbiology* reflexiona sobre la ausencia del sistema inmune basado en CRISPR en los organismos pluricelulares y basa esta ausencia en su peligrosidad, ya que permitían cortar ADN, con lo que sería muy posible que acabaran aniquilando al organismo que intentaban proteger. Como se sabe, en el reino de las bacterias, la población es más importante que el individuo y, de esta manera, el sistema evolucionó perfeccionando el sistema inmune, aun al precio de matar a muchos por el camino (*bacterias de cañón*) en ese mundo ancestral esencialmente basado en moléculas de ADN y ARN monocatenarias

Los autores recibieron un subsidio de la Asociación Esclerosis Lateral Amiotrófica de España y de esto se infiere una de las posibles aplicaciones de estos hallazgos en la letal enfermedad caracterizada por una anómala distribución –agregación citoplasmática y depleción en el núcleo celular– de la proteína TDP-43 y las consecuencias fallas en transcripción, *splicing* y transporte de ARN mensajero⁵.

Agregamos una digresión: Francisco JM Mojica, uno de los autores del *paper*, de acuerdo a muchos corrillos científicos tendría que haber compartido con E. Charpentier y JA Doudna el premio Nobel de Química del 2020 por el desarrollo de la técnica CRISPR/Cas9⁶. Para finalizar, esta “vuelta al pasado” molecular nos justificó la inclusión de la nota en la sección *Caveat lector*, ya que relaciona lo nuevo con lo viejo. Esperamos que entretenga al lector, otra de sus premisas.



Bibliografía

1. Alonso-Lerma B, Jabalera Y, Samperio S, et al. Evolution of CRISPR-associated endonucleases as inferred from resurrected proteins. *Nat Microbiol* 2023; 8: 77-90.
2. Giono LE. El sistema CRISPR/Cas9 ¿cambiará el genoma de la humanidad? *Medicina (B Aires)* 2017; 77: 405-9.
3. Montoliu L. Resucitando proteínas CRISPR-Cas ancestrales de hace millones de años En: <https://montoliu.naukas.com/2023/01/02/resucitando-proteinas-crispr-cas-ancestrales-de-hacemillones-de-anos/>; consultado abril 2023.
4. ‘Resucitan’ bacterias antiquísimas que ayudarían a curar enfermedades En: <https://www.webconsultas.com/noticias/medicamentos/resucitan-bacterias-antiguas-que-ayudarian-a-curar-enfermedades>; consultado abril 2023.
5. Ling JP, Pletnikova O, Troncoso JC, Wong PC. TDP-43 repression of nonconserved cryptic exons is compromised in ALS-FTD *Science* 2015; 349: 650-5.
6. Lüthy IA, Lamb CA. Premio Nobel de Química 2020 a la edición génica con tecnología CRISPR/Cas9. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 738-40.