

El grupo de Estructura de Ensamblados Macromoleculares del Departamento de Biología Físico-Química del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC, liderado por Guillermo Giménez-Gallego y Carlos Fernández-Tornero, ha determinado la estructura atómica de la RNA polimerasa I. Sus resultados arrojan luz sobre el funcionamiento de esta enzima y abren la puerta al control de su función y, por tanto, a la búsqueda de nuevos fármacos antitumorales.

Este grupo, que cuenta con casi 20 años de experiencia en caracterización estructural de proteínas, se interesa por los procesos celulares llevados a cabo por macromoléculas (proteínas y ácidos nucleicos). La naturaleza dinámica de sus comple-

A Fondo



jos hace difícil su estudio, que es fundamental para entender la función celular y la base de ciertas enfermedades. El grupo combina cristalografía de rayos X y microscopía electrónica, complementadas con técnicas bioquímicas y biofísicas. Sus dos principales

líneas de investigación se dirigen a estudiar las aplicaciones clínicas contra enfermedades angiogénicas y la transcripción eucariótica. Uno de sus líderes, Giménez-Gallego, perteneció al equipo que describió el primer

factor de crecimiento angiogénico (FGF). En su segunda línea de estudio, la transcripción, liderada por Fernández-Tornero, el grupo había previamente determinado la estructura de la RNA polimerasa III a 10 Å de resolución.

Estructura cristalina de la polimerasa I, enzima gigante de 80 000 átomos

Catorce subunidades, 590 kilodaltons y más de 80 000 átomos son algunas de las magnitudes de la estructura que describen los autores del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC para la polimerasa I de *Saccharomyces cerevisiae*, a una resolución de 3,0 Å. Este enzima sintetiza en eucariotas el RNA ribosómico, de cuya presencia depende la biosíntesis de proteínas (en concreto, de la disponibilidad de ribosomas), por lo que se trata de una proteína primordial para el crecimiento celular. Los investigadores describen un núcleo compacto, y módulos centrales y laterales que dejan entre ellos una hendidura a la que se une el DNA. Un bucle extendido mimetiza el esqueleto de DNA en la hendidura. Al desvelar la estructura cristalina completa del complejo, se puede ya relacionar la abertura y cierre de dicha hendidura con el control de la transcripción.

Se describe que la subunidad A12.2 se extiende desde A190 al sitio activo, y que el dominio en lazo de cinc, situado en el extremo carboxilo de esta subunidad, se inserta en

la región que contiene el sitio activo, formando parte de ella, no como en la Pol II, donde solo se asocia transitoriamente cuando el enzima está en pausa. En este sitio activo, el lazo de cinc puede estimular la eliminación de RNA erróneo o redundante para evitar que se detenga el enzima y quede bloqueada su acción. Con los datos sobre el mecanismo de estabilización de esta subunidad A12.2, se resuelve su estructura en estado latente o dormido, antes de empezar a transcribir, revelándose características nunca antes observadas en otras polimerasas. Los científicos descubren cómo se coordinan las 14 proteínas para producir el RNA del ribosoma, a la vez que se obtienen indicios muy interesantes de cómo potenciar o frenar la acción de esta polimerasa y así facilitar el mantenimiento del equilibrio celular.

Fernández-Tornero C., Moreno-Morcillo M., Rashid U.J., Taylor N.M., Ruiz F.M., Gruene T., Legrand P., Steuerwald U., Müller C.W.: «CRYSTAL STRUCTURE OF THE 14-SUBUNIT RNA POLYMERASE I», *Nature* 2013; 502 (7473): 644-9.

Las RNA polimerasas son auténticas máquinas moleculares que transcriben el DNA en RNA, combinando la síntesis de la nueva molécula con un preciso movimiento de su sitio activo a lo largo del molde. Las células eucarióticas poseen diversas polimerasas de RNA, cada una de ellas para un tipo específico: la polimerasa I (Pol I) sintetiza el RNA de los ribosomas –orgánulos cruciales para la supervivencia, crecimiento y proliferación de la célula–, la Pol II sintetiza mensajeros y la Pol III, pequeños RNA no codificantes, incluyendo los de transferencia y los de la subunidad 5S del ribosoma. Al comparar el nuevo conocimiento sobre la arquitectura y función enzimática de la Pol I con lo que se sabía de estas otras polimerasas, se puede observar que, si bien comparten estructura, cada una posee subconjuntos específicos que influyen en su capacidad de transcribir un subconjunto específico de genes.

La revista *Nature* ha publicado recientemente un trabajo destacado como artículo principal sobre la estructura atómica de la RNA po-

limerasa I, firmado por autores del CSIC en colaboración con investigadores del EMBL de Heidelberg (Alemania). Además, aparece la descripción de la estructura cristalina completa de las 14 subunidades de la Pol I, también de levadura. Las resoluciones son 3,0 y 2,8 Å, siendo de 3,0 la del grupo de CIB liderado por Tornero y de 2,8 la publicada por autores de la Universidad de Munich. Ambas descripciones estructurales proporcionan un conocimiento inédito sobre determinadas características específicas de la Pol I y sus potenciales mecanismos de transcripción y sobre la conservación evolutiva de sus estructuras y funciones, abriendo así el camino para la comprensión de la síntesis del RNA, paso previo a la fabricación de proteínas. La relevancia de estos trabajos es doble: por un lado, puesto que los ribosomas representan entre el 15 y el 20 % del peso de la célula, la actividad de la Pol I alcanza el 60 % de la síntesis del RNA celular (con unos 2000 ribosomas/minuto), y por otro su mal funcionamiento puede causar la muerte celular o el crecimiento incontrolado propio de las células cancerígenas.