

15 DE SEPTIEMBRE DE 2000

Gusanos paralizados agregan piezas al rompecabezas de la interferencia de ARN

Usando cepas genéticamente alteradas del gusano redondo *C. elegans*, unos científicos han revelado algunos de los componentes genéticos responsables de un proceso celular aún misterioso, llamado interferencia de ARN (iARN)-en el que el ARN de doble cadena acciona la degradación de un ARN mensajero homólogo.

Los descubrimientos muestran que algunos de los genes implicados en la degradación mediada por el antisentido, también lo están en la iARN. La degradación mediada por el antisentido es un mecanismo protector que podría ser utilizado por las células para corregir al ARN mensajero (ARNm) recién creado y para prevenir la producción de moléculas defectuosas de proteínas.

"En estos días en los que se sabe tanto sobre biología molecular, el poder encontrar una nueva vía es muy emocionante."

— **Brenda L. Bass**

En un artículo publicado en el número del 15 de septiembre de 2000, de la revista *Science*, la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Brenda L. Bass, la genetista Susan Mango y sus colegas en la Universidad de Utah, divulgan que tres de los siete genes de la familia del gen *smg*, están implicados en la degradación mediada por el antisentido y en la iARN.

"Nadie sabe cuál es el propósito de la iARN", dijo Bass. "Todo lo que sabemos es que parece ser un proceso regulador intrínseco, y en estos días en los que se sabe tanto sobre biología molecular, el poder encontrar una nueva vía es muy emocionante".

Los biólogos moleculares han utilizado a la iARN de doble cadena como una herramienta para degradar ARNm en células, con el fin de inhibir los efectos de genes específicos en células de *C. elegans*, de *Drosophila* y en muchos otros tipos de células. Dado que la degradación mediada por el antisentido también implica la degradación del ARNm, Bass y Mango decidieron explorar si la iARN requiere los genes *smg*, que se sabía que estaban

implicados en la degradación mediada por el antisentido.

Para evaluar esta posibilidad, obtuvieron cepas de *C. elegans* que contenían mutaciones en varios genes *smg*. Luego, inyectaron a estas cepas y a una cepa de tipo salvaje con ARN de doble cadena, diseñado para interferir con la producción de miosina, una proteína que es fundamental para el desarrollo del músculo. De esta manera, los científicos pudieron cuantificar la eficacia de la iARN midiendo la parálisis en los gusanos, usando una prueba de arrastre-un ensayo que evalúa la capacidad de los gusanos para moverse a través de un disco de laboratorio.

"En los gusanos de tipo salvaje, encontramos que la progenie tratada con iARN se paralizaba a partir del día uno y permanecía paralizada", dijo Bass. Así que la técnica de iARN interferiría totalmente con el desarrollo de sus músculos.

"Pero cuando hicimos el mismo experimento en gusanos con mutaciones en algunos de los genes *smg*, la iARN funcionaba muy bien durante el día uno. Pero en los días dos, tres y cuatro, los gusanos se recuperaban, hasta moverse de la misma forma que los gusanos de tipo salvaje". Los experimentos demostraron que *smg-2*, *smg-5* y *smg-6* parecen ser requeridos para la persistencia de la iARN. Según Bass, la recuperación de los gusanos ofrece pistas importantes sobre la relación entre la iARN y la degradación mediada por el antisentido.

"Nuestros datos no dicen que la degradación mediada por el antisentido sea requerida para la iARN porque los gusanos se paralizan en el día uno. Pero parece que algunos de los genes *smg* son requeridos para la persistencia del efecto de la iARN. Esto parece significar que algunos de los genes *smg* requeridos para la degradación mediada por el antisentido también están cumpliendo una cierta clase de función directa en la iARN".

Para confirmar la conexión entre los procesos, los científicos también realizaron experimentos bioquímicos en los cuales supervisaron los niveles de ARNm para el gen relacionado con la miosina, a medida que los animales *smg* mutantes iban desde la parálisis inducida por la iARN hasta la recuperación subsecuente.

"Encontramos que, en efecto, los niveles de ARNm para los gusanos totalmente paralizados eran muy bajos y a medida que los gusanos se recuperaban de la parálisis, sus niveles de ARNm, también se elevaban", dijo Bass.

Bass acentuó que los últimos resultados sólo agregan una pequeña pieza al rompecabezas mucho más grande de la degradación mediada por el antisentido, de la iARN y de sus funciones en la célula. "Es difícil generar modelos porque sabemos muy poco sobre estos procesos", dijo. "Se piensa que la degradación mediada por el antisentido implica una cierta clase de detección o exploración del ARNm para cerciorarse de que esté bien, en términos de su secuencia o, quizás, de su ensamble en un complejo tridimensional entre ARN y proteína. Los codones de finalización en el lugar

incorrecto son una señal de que el ARNm no está bien y de que debe ser degradado. Es atrayente especular que la interacción de un ARNm con una secuencia complementaria pueda, quizás, alimentar esta vía y también proporcionar una señal para la degradación.

"Claramente, esta es una frontera desconocida y fascinante de la biología molecular, y sólo hemos proporcionado otra pista que nos prepara para experimentos adicionales", dijo Bass.