

13 DE ENERO DE 2006

Molécula hace más que cortar el ARN

Un equipo de científicos del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) ha desentrañado parte del misterio sobre la forma en la que las células pueden desactivar genes selectivamente para controlar eventos críticos del desarrollo. Las nuevas pistas surgen de las primeras imágenes moleculares claras de la estructura de Dicer, enzima que permite que las células disequen el material genético con precisión.

El descubrimiento, que se publica en el número del 13 de enero de 2005 de la revista *Science* y que fue realizado por un equipo de investigación del HHMI en la Universidad de California en Berkeley, proporciona a los científicos nueva información sobre un mecanismo que permite que las células silencien genes, proceso que gobierna eventos de desarrollo claves que van desde el desarrollo cerebral hasta la diferenciación de las células troncales.

"La Dicer de Giardia es más pequeña que la Dicer que se encuentran en otros eucariotas y no sabemos por qué sucede eso. ¿Qué hacen los accesorios de la enzima humana?"

— Jennifer A. Doudna

El estudio fue conducido por Jennifer A. Doudna, investigadora del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de California, en Berkeley. El equipo de investigación de Doudna utilizó cristalografía de rayos X para obtener una detallada imagen tridimensional de una enzima conocida como Dicer. En las células, Dicer inicia la interferencia de ARN, proceso que hace que los genes se desactiven y que, a su vez, regula una gran cantidad de eventos de desarrollo claves.

Una vez que resolvieron la estructura de Dicer, el grupo de Doudna mostró que la enzima no sólo realiza el corte molecular –también mide y corta cuidadosamente cadenas de ARN en segmentos exactos–. Cuando Dicer corta grandes cadenas de ARN en fragmentos más pequeños, inicia el proceso de interferencia de ARN, que puede desactivar genes y de ese modo dictar eventos de desarrollo claves.

“Lo más importante que hemos aprendido de la estructura es que Dicer es una regla molecular”, explicó Doudna. “Nos da muchas pistas sobre la forma en

la que funciona el mecanismo”.

Dicer es una molécula ampliamente estudiada que es ubicua en las células de animales superiores, entre los que se encuentran los seres humanos. Fue descubierta en 2001 por Gregory J. Hannon, investigador del HHMI en el laboratorio de Cold Spring Harbor, y se ha convertido en una herramienta de laboratorio poderosa para estudiar el cáncer y otros eventos de desarrollo gracias a su habilidad de aprovechar la vía de interferencia de ARN y de desactivar selectivamente genes.

“Sabíamos lo que hacía la proteína”, dijo Hannon. “Sabíamos que era una enzima y que reconocía al ARN de doble cadena y lo cortaba en pedazos. Pero no teníamos ni idea de la forma en la que Dicer medía y determinaba dónde hacer el corte”.

Doudna y sus colegas resolvieron la estructura de una enzima Dicer, que se obtuvo del parásito *Giardia intestinalis*, utilizando cristalografía de rayos X. Esta técnica permite que los científicos construyan imágenes de moléculas biológicas con un increíble detalle tridimensional. Cuando las muestras de cristal de moléculas como Dicer son expuestas a rayos X, los haces de rayos X se dispersan de modo tal que ayudan a los investigadores a definir la estructura total de la proteína cristalizada, como en el caso de Dicer. El conocimiento de la forma en la que están dispuestos los átomos de las moléculas específicas les permite a los investigadores determinar sus características funcionales y mostrar la forma en la que funcionan dentro de la célula. En el caso de Dicer, muestra la forma en la que la enzima reconoce al ARN y lo corta en segmentos exactos.

“El hecho que genere ARNs de un tamaño específico es importante para el proceso”, dijo Doudna. Los pequeños fragmentos de ARN creados por Dicer luego son asimilados por grandes complejos multiproteicos y guían a esas moléculas a lugares en la célula donde desactivan genes.

“El tamaño de estos ARNs pequeños es determinante para su función”, explicó Hannon. “Si los ARNs son demasiado grandes o demasiado pequeños, no se incorporan a los complejos efectores”.

Debido a su función de ayudar a que las células desactiven la expresión génica, se cree que Dicer contribuye a la iniciación de algunos de los procesos de desarrollo críticos. Por ejemplo, los científicos especulan que la vía de interferencia de ARN cumple la función de llevar a las células troncales indiferenciadas hacia ciertas vías de desarrollo para que se conviertan en tipos específicos de células o de tejidos. También podría ayudar a mantener células, reordenar genomas y establecer la arquitectura del cerebro, por ejemplo.

En el laboratorio, Dicer se utiliza en ratones para desactivar cualquier combinación de genes –ya sea de forma específica o aleatoria– para deducir la función de los mismos, capacidad que puede ser especialmente útil para la comprensión del cáncer y para el desarrollo de mejores terapias anticancerígenas. Doudna explicó que utilizando la enzima podría ser posible,

“cambiar el silenciamiento en las células para desactivar genes que podrían estar activos en el desarrollo del cáncer. Muchas compañías y laboratorios han estado esperando esto”.

Las enzimas Dicer se encuentran en todas las células de animales superiores, lo que sugiere que tiene una herencia evolutiva antigua. Debido a su habilidad de reconocer al ARN de doble cadena, los científicos piensan que la función original de Dicer podría haber sido defender a las células de ciertas clases de virus.

Tener una imagen de la Dicer de *Giardia intestinalis*, hizo notar Doudna, ayudará a los científicos a comprender mejor su función en la naturaleza.

“Desde un punto de vista evolutivo, es muy interesante”, dijo Doudna. “¿Para qué usa esta enzima la *Giardia*? No lo sabemos. La Dicer de *Giardia* es más pequeña que la Dicer que se encuentran en otros eucariotas y no sabemos por qué sucede eso. ¿Qué hacen los accesorios de la enzima humana?”

Ahora que conocen la estructura de Dicer, los científicos pueden comenzar a desentrañar los misterios de la forma en la que funciona, dijo Doudna. En particular, a los científicos le gustaría conocer la forma en la que Dicer está involucrada en eventos posteriores, la forma en la que entrega el ARN cortado y lo dirige a las dianas correctas del gen.

La resolución de la estructura de Dicer, hizo notar Doudna, fue un desafío técnico puesto que los cristales son pequeños. Pero dijo que el trabajo fue facilitado por el acceso a los haces de cristalografía financiados por el HHMI en la Fuente de Luz Avanzada del Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley. El sincrotrón en la Fuente de Luz Avanzada es capaz de generar haces de rayos X a longitudes de onda muy específicas, lo que fue crítico para determinar la estructura de Dicer.

Autores adicionales del nuevo artículo de *Science* son Ian J. MacRae, Kaihong Zhou, Fei Li, Adrian Repic, Angela N. Brooks y W. Zacheus Cande, de la Universidad de California en Berkeley, y Paul D. Adams, del Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley.