

30 DE NOVIEMBRE DE 2001

Nuevas pistas sobre cómo el ARN sale del núcleo

Unos investigadores han desarrollado una nueva técnica que bloquea selectivamente la exportación de ARN mensajero (ARNm) desde el núcleo hasta el citoplasma de células de mamíferos vivos. La técnica, que utiliza péptidos que penetran en las células y transportan moléculas inhibitoras al interior de las mismas, ofrece una nueva oportunidad para que los investigadores entiendan las funciones de cada proteína.

La investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Joan A. Steitz, y su colega de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, Imed-Eddine Gallouzi, describieron sus resultados en el número del 30 de noviembre de 2001, de la revista *Science*.

"Estos resultados parecen milagrosos dado que con sólo inhibir las interacciones con el receptor de una o de un par de estas proteínas adaptadoras, se puede mantener un ARNm determinado exclusivamente en el núcleo. Todavía no comprendemos este tan increíble fenómeno."

— **Joan A. Steitz**

La exportación del ARNm desde el núcleo hasta el citoplasma ocurre a través de un complejo de poros ubicados en la membrana nuclear. Se cree que la exportación requiere la unión de una proteína adaptadora al ARNm. La proteína adaptadora une el ARNm y un receptor, que a su vez interactúa con poros de la membrana nuclear y, de esta manera, funciona como un puente que permite la exportación del ARNm. Steitz y Gallouzi informaron que habían bloqueado selectivamente la actividad de varias proteínas adaptadoras. La función de una de esas proteínas adaptadoras, llamada HuR, se estudió en detalle.

“El problema ha sido que se ha identificado una variedad de proteínas distintas que se unen al ARNm en el núcleo y se sabe que lo transportan al citoplasma”, dijo Steitz. “Muchas de ellas son muy abundantes y unen

virtualmente a cada mensajero de la célula. Además, cada ARNm que se encuentra en el núcleo está cubierto con distintas clases de proteínas de unión al ARN”.

“Así que estos resultados parecen milagrosos dado que con sólo inhibir las interacciones con el receptor de una o de un par de estas proteínas adaptadoras, se puede mantener un ARNm determinado exclusivamente en el núcleo. Todavía no comprendemos este tan increíble fenómeno”. Steitz y sus colegas habían comenzado a estudiar la proteína HuR dado que está involucrada en la prevención de la degradación de ARNm. Sin embargo, existían evidencias que apoyaban la idea de que las proteínas de unión al ARN colaboraban con la exportación nuclear de ARNm para genes de respuesta temprana —aquellos que codifican para proteínas reguladoras del crecimiento que se necesitan al comienzo del desarrollo—. Las evidencias también sugerían que HuR podía utilizar dos vías de exportación independientes, una que involucraría a un receptor nuclear de exportación, llamado CRM1, y otra que parece ser totalmente independiente de CRM1.

“Nos preguntábamos cómo podríamos comenzar a desmenuzar la función de esta proteína y demostrar que había dos vías alternativas”, dijo Steitz. Los investigadores se dieron cuenta que podían aprovechar el descubrimiento de otros científicos, que mostraban que pedazos cortos de proteína, llamados péptidos de Troya o penetrinas, se pueden unir a otras moléculas para transportarlas al interior de las células. Esos científicos habían utilizado estos péptidos que penetran en las células para llevar moléculas al interior de las células para que compitan selectivamente con las moléculas endógenas, bloqueando así su acción. Steitz y Gallouzi decidieron aplicar la técnica para bloquear selectivamente la acción de HuR.

El péptido que penetra en las células elegido como transportador de la carga fue un pequeño pedazo de una molécula de la mosca de la fruta, llamado factor de transcripción antennapedia. Produjeron tres moléculas inhibitoras al unir el péptido de la mosca con segmentos cortos de tres proteínas adaptadoras, conocidas por ser fundamentales para la exportación. Usando estos péptidos sintéticos para bloquear las vías selectivamente, los científicos probaron que HuR podría, de hecho, realizar el transporte al exterior del núcleo a través de una vía dependiente o independiente de CRM1.

Steitz y Gallouzi también utilizaron su método de bloqueo selectivo para demostrar que ambas vías eran importantes en el transporte del ARNm para el gen de respuesta temprana *c-fos*. Y revelaron el funcionamiento de la vía independiente de CRM1, demostrando que dependía de otro receptor nuclear, llamado transportina-2—cuya función hasta entonces era desconocida—. Según Steitz, la evidencia sobre la participación de HuR en dos vías de exportación aún no revela todos los detalles de su función.

“HuR es una molécula extraña”, dijo. “Y aún no estoy segura si realmente está realizando múltiples funciones en la estabilidad y en la exportación. Lo importante es que demostramos que hay múltiples vías de exportación y que adaptadores únicos parecen gobernar estas vías de alguna manera, incluso a

pesar de que existan todas esas otras proteínas de unión al ARN en el ARNm. Y eso es lo próximo que necesitamos comprender”. Según Steitz, el descubrimiento de por qué las células parecen necesitar vías alternativas de exportación será una de las claves para entender la exportación del ARNm.

“Presumimos que las células necesitan vías múltiples para poder adaptarse a distintas condiciones”, dijo Steitz. “Por ejemplo, en este artículo, demostramos que bajo condiciones de golpe de calor, HuR cambia de vía. Pero ese fenómeno necesita ser explorado bajo otras condiciones de estrés”.

Según Steitz, estudios futuros incluirán el uso de análisis genéticos en gran escala para descubrir qué ARNm utiliza distintas vías de exportación. Steitz y sus colegas también utilizarán péptidos que penetran en las células para transportar bloqueadores de otras proteínas adaptadoras candidatas, en un intento por revelar su función en incluso otras vías de exportación.

La investigadora del HHMI Melissa Moore , de la Universidad de Brandeis, acentuó que los péptidos que penetran en las células debieran tener una amplia aplicabilidad. “Cuanto más he aprendido sobre estos péptidos, más me he entusiasmado, porque prometen ser increíblemente útiles”, dijo Moore, autora de un artículo *Perspective* de la revista *Science* junto con el investigador del HHMI Michael Rosbash , también de Brandeis. Moore dijo que los péptidos que penetran en las células podrían resultar ser importantes tanto como herramientas de investigación básica y como en el desarrollo de tratamientos clínicos que apunten a blancos específicos.

“Dado que estos péptidos pueden llevar una variedad de cargas moleculares, como proteínas y ácidos nucleicos, podrían potencialmente llevar casi cualquier cosa requerida para realizar experimentalmente un cierto cambio en la célula”, dijo. “Y clínicamente, podrían ser utilizados para desarrollar drogas que induzcan, por ejemplo, muerte celular en tipos específicos de células”. Moore agregó que tales drogas se podrían diseñar para que sean transportadas al interior de las células por péptidos específicos para cada tipo de células. O la molécula de la droga se podría unir a un péptido de penetración celular que sea más general, de forma tal que sólo sea liberada, y así activada por una enzima presente en el interior de un tipo de célula determinado.