

# El ARN: ¿Origen del origen y de la diversidad?

Adriana Rinflerch

“En un comienzo la Tierra era un mundo de ARN...”

W. Gilbert

En la década de 1960 se propuso que el desarrollo de la vida en la Tierra pudo comenzar con una molécula de ARN y esta debió evolucionar.

Se ha especulado que el ARN podría sustentar *per se* el origen y la evolución de la vida.

Si consideramos tal hipótesis, el primer punto para debatir es la estabilidad de la molécula de ARN en solución. Suponiendo el origen de la vida en la Tierra a partir de una estructura de cadena sencilla tan inestable como es el ARN, debería haber existido en aquel entonces un ambiente químicamente favorable para la formación de estructuras superiores, quizás estructuras secundarias o terciarias, que permitieran que se dupliquen y desarrollen las funciones mínimas para la vida. Para ello, el aislamiento en vesículas lipídicas pudo ser una solución (Fig. 1).

El descubrimiento de las ribozimas en 1980 despierta una extensa discusión acerca del papel del ARN en el origen de la vida y el interés de las diversas áreas de investigación científica.

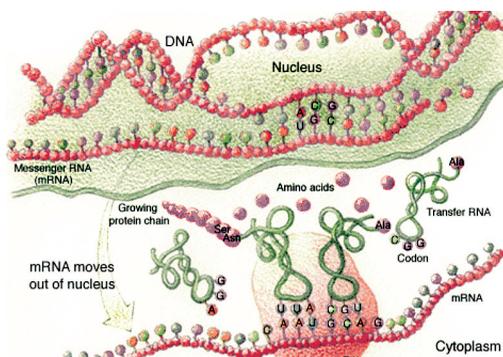
Hasta hace poco tiempo se creía que una vez decodificado el genoma tendríamos las respuestas a la incógnita de la diversidad y el control de la expresión de los genes. Hoy

con el genoma de muchos organismos de interés, incluido el de la especie humana, y de organismos utilizados en investigación como lo es *Caenorhabditis elegans*, el gusano de la seda, se ha demostrado que el tamaño de ambos no es tan diferente como se esperaba y ahora la cuestión es: ¿cómo es posible que organismos con genoma de tamaño similar den lugar a estructuras tan sencillas como un gusano y tan complejas como el ser humano?

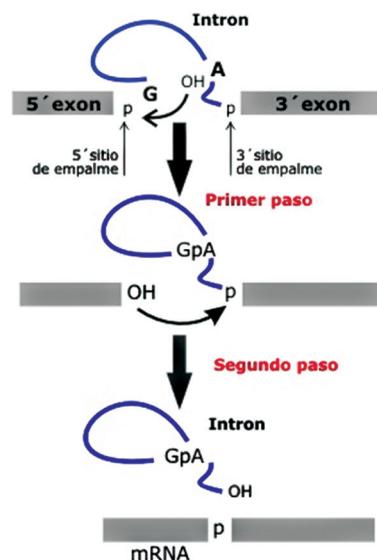
La respuesta se halla en los mecanismos de corte y empalme de los exones, de la traducción y la regulación de la expresión génica, y no a nivel de ADN como se esperaba.

Encargado del corte y empalme o *splicing* (Fig. 2), se identificó un complejo ribonucleoproteico llamado spliceosoma. Sin embargo, tiempo después se advirtió que también el intrón mismo actúa como spliceosoma en algunos casos, removiendo segmentos y uniendo nuevamente los extremos en una sola pieza. El *splicing* de segmentos intrónicos de manera alternativa permite la gran diversidad

**Figura 1:** El ARN en la célula eucariota, imagen tomada de: Ácidos nucleicos [Internet]. En: Hipertextos del Área de Biología / traducción y diagramación a cargo de Jorge S. Reisman y Ana María González. Corrientes: Universidad Nacional del Nordeste; 2003 Abril. [Citado: 15/01/09]. Disponible en: <http://fai.unne.edu.ar/biologia/macromoleculas/adn.htm>



**Figura 2.** Corte y empalme del ARN, imagen modificada de: Newman A. Molecular biology. RNA enzymes for RNA splicing. Nature. 2001;413(6857): 695-6.



de caracteres y evolución diferencial de los organismos de diferentes especies.

Como efectores de esta alternancia se identificaron varios factores, los proteicos y las secuencias promotoras, así como también factores ambientales que regulan la velocidad y procesividad de la ARN polimerasa modificando el patrón de inclusión/exclusión de segmentos intrónicos al ARN mensajero.

En cuanto a la actividad catalítica del ARN, primeramente se identificó la función de las ribonucleasas en la digestión de segmentos del preARN de transferencia, para así dar lugar al ARN de transferencia maduro. Luego, la ribonucleoproteína estudiada en detalle fue el ribosoma, debido a que estaba relacionada con la traducción de ARN mensajero a proteína. Los ribosomas reconocen dos sustratos, el aminoacil ARNt y el peptidil ARNt, y catalizan la formación de uniones peptídicas cuyo producto, luego de muchos ciclos, es una proteína.

El ARN tiene capacidades regulatorias de la expresión génica mediante el uso de estrategias diversas, como los micro-ARN (miARN), la doble hebra de ARN (del inglés dsRNA), ARN largos no codificantes (del inglés lncRNA), Piwi ARN (piRNA) y los *riboswitches*, todos los cuales interfieren en la transcripción del ARN mensajero, ya sea activando o inhibiendo dicho proceso.

Los micro-ARN (miARN) consisten en una secuencia de ARN que forma un bucle, incluso antes de terminar de transcribirse (Figura 3). Esta estructura doble hebra, el pre-miARN, es reconocida dentro del núcleo por un complejo proteico con actividad ARNasa (Drosha en invertebrados y Pasha en vertebrados), la cual reconoce el extremo doble cadena-simple cadena y corta a unos 8-11 pares de bases del comienzo de la doble hebra, generando el pre-miARN que será transportado al citoplasma. A continuación el pre-miARN es procesado por otra ARNasa llamada Dicer. Dicer es una ARNasa específica de cadenas dobles de ARN, y su producto es una secuencia de ARN de aproximadamente 21 pares de bases con 2 nucleótidos sobresalientes en los extremos 3'. A continuación esta doble hebra de ARN (dsARN) ingresa en el complejo proteico RISC (*RNA-induced silencing complex*), que consiste en una subunidad helicasa y una endonucleasa. RISC conserva una secuencia simple de ARN de 21 bases, a la que se llama miARN.

En el caso de que se esté transcribiendo ARN con complementariedad a estas 21 bases, será reconocido por el complejo RISC-miRNA y posteriormente degradado.

Los miARN se unen a la región 3' no traducible de su secuencia blanco en el ARN mensajero y la expresión del gen es silenciado. Los miARN son específicos del tejido y estadio del desarrollo. Son codificados por al menos 500 genes en el genoma de animales y esenciales en los primeros

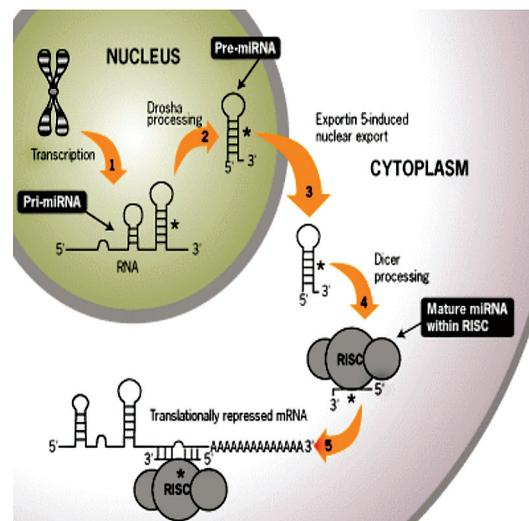
estadios de desarrollo de la mayoría de los organismos. Similares son el mecanismo y las enzimas que catalizan el procesamiento de doble hebra de ARN (dsRNA). A diferencia de las anteriores, aquí puede comenzar el proceso con una simple hebra de ARN, complementaria de una secuencia del ARN mensajero que está siendo procesado. Estas secuencias simple hebra o siRNA (*short interfering RNA*) pueden tener origen diferente del propio genoma, como en el caso de los ARN virales. Algunos virus tienen estadios de reproducción con dsRNA, que desencadenan el proceso de interferencia naturalmente; en este caso es un mecanismo de defensa.

Actualmente se utiliza este mecanismo como técnica experimental de silenciamiento de genes mediante la administración de secuencias de ARN complementarios del ARN de la proteína de interés, con el fin de estudiar la función de cierto gen.

Acerca de los ARN largos no codificantes (lncRNA) poco se sabe. Fueron identificados al menos seis miembros de esta familia que funcionan cooperando con proteínas, activando o reprimiendo la expresión de ciertos genes. Se supone que podrían actuar estabilizando o como andamio para el acoplamiento de factores de transcripción de los genes blanco.

Los piARN, secuencias de 26-28 nucleótidos, se llaman así porque interactúan con las proteínas Piwi. Son importantes para el desarrollo de la línea germinal tanto de *Drosophila*, la mosca de la fruta, como de mamíferos. Se ha comprobado que los piARN estarían implicados en la espermatogénesis de los ratones, donde las secuencias piARN en diferentes estadios de la meiosis no son las mismas. En *Drosophila* se sabe que funciona restringiendo la

**Figura 3.** Procesamiento del miARN. Imagen tomada de [www.ambion.com](http://www.ambion.com)



actividad de los transposones; sin embargo, en mamíferos, continúa sin identificarse su función específica.

Los "aptamers" son moléculas de ARN o ADN capaces de doblarse en una estructura de tal modo que forman un complejo con un ligando específico. Recientemente se encontraron ejemplos naturales de aptamers, elementos de control genético que unen pequeñas moléculas, llamados *riboswitches*. Los *riboswitches* se encuentran en la parte no codificante de ciertos ARN mensajero y regulan procesos como la transcripción y traducción proteica. A los aptamers se unen metabolitos, producto de la enzima que codifica, y lo hacen en respuesta a cambios de concentración y otras señales químicas del ambiente. Las uniones aptamers-metabolito son muy específicas; un cambio en la estructura química del ligando, por ejemplo un grupo

metilo, puede causar una variación 10 000 veces en la afinidad por el ligando. Técnicamente, la unión del ligando podría modificar alostéricamente la unión de los factores de transcripción evitando la conclusión de tal proceso para determinado ARN mensajero, o la unión del ribosoma o de factores de traducción. También es probable que las modificaciones a nivel estructura secundaria permitan exponer sitios tempranos de terminación de la transcripción, o generar una hidrólisis mecánica de la cadena de ARN. Los mecanismos propuestos no son mutuamente excluyentes y en distintos casos pueden actuar distintos mecanismos.

Hasta la fecha se conocen once *riboswitches* en la naturaleza y, debido a su función, este mecanismo podría ser la prueba de un origen de la vida a partir de ARN.

## BIBLIOGRAFÍA

- Benner S, Carrigan M, Ricardo A, et al. Setting the stage: the history, chemistry, and geobiology behind RNA. En: Gesteland RF, Cech T, Atkins JF, editors. The RNA world: the nature of modern RNA suggests a prebiotic RNA world. 3rd ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006. Cap.1.
- Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. Nature. 2001;411(6836):494-8.
- Gilbert W. The RNA world. Nature 1986; 319(6055):618.
- Grivna ST, Beyret E, Wang Z, et al. A novel class of small RNAs in mouse spermatogenic cells. Genes Dev. 2006;20(13):1709-14.
- Joyce GF, Orgel LE. Progress toward understanding the origin of the RNA world. En: Gesteland RF, Cech T, Atkins JF, editors. The RNA world: the nature of modern RNA suggests a prebiotic RNA world. 3rd ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006. Cap. 2.
- Kruger K, Grabowski P, Zaug A, et al. Self-splicing RNA: autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of Tetrahymena. Cell. 1982;31(1):147-57.
- Mandal M, Boese B, Barrick JE, et al. Riboswitches control fundamental biochemical pathways in *Bacillus subtilis* and other bacteria. Cell. 2003;113(5):577-86.
- Maroney PA, Yu Y, Fisher J, et al. Evidence that microRNAs are associated with translating messenger RNAs in human cells. Nat Struct Mol Biol. 2006;13(12):1102-7.
- O'Donnell KA, Boeke JD. Mighty Piwis defend the germline against genome intruders. Cell. 2007;129(1):37-44.
- Plasterk RH. Micro RNAs in animal development. Cell. 2006;124(5):877-81.
- Seitz H, Zamore PD. Rethinking the microprocessor. Cell. 2006;125(5):827-9.
- Shamovsky I, Nudler E. Gene control by large noncoding RNAs. Sci STKE. 2006;2006(355):pe40.