



BIOLOGIA MOLECULAR

RESUMEN

DR. JOSE MIGUEL CULEBRO RICLDI

8MO SEMSTRE MEDICINA HUMANA
ITZEL LAQUELINE RAMOS MATAMBU

12 -03-2021

La interacción vuelve a ser el centro de la escena: proteína -proteína, ARN-ARN, ARNADN, ARN -proteína, ARN-compuestos químicos pequeños. Los científicos han trasladado términos utilizados en otro contexto, al estudio de estas moléculas y, así, consideran a las proteínas como moléculas “analógicas”, mientras que el ARN sería una molécula “digital”, con secuencias específicas. Una molécula de ARN podría “flotar” hasta encontrarse con una molécula complementaria de ADN o ARN y, entonces, interactuar formando una cadena doble.

Los genes, según la sabiduría “popular” son aquellas secciones de ADN que codifican para proteínas funcionales. Como ya dijimos, estas secuencias constituyen cerca del 2% del genoma humano. Sin embargo, el resto del genoma está lleno de ADN que es “no codificante” pero no por ello, “inservible”. Cada vez aparecen más “genes no codificantes” que, sin embargo, dan origen a ARNs activos, incluyendo variantes que pueden silenciar o regular a los genes “convencionales” Los genes codificantes para proteínas, como dijimos, poseen secciones no codificantes llamadas intrones. Estas secuencias son eliminadas del transcripto inicial de ARN. Luego, las porciones codificantes se unen para generar el ARNm maduro. Aunque algunos intrones se degradan, otros poseen elementos activos que se convierten en “ARN de interferencia” (iARN), microARN que pueden controlar otros genes.

Un intrón no degradado puede ser tomado por la maquinaria celular generadora de estos iARN y ser utilizado para bloquear ciertos ARNm en forma específica. Otra forma de ARN también descubierta, son los conocidos como “ribo-interruptores” (“riboswitches”) que actúan como interruptores genéticos de precisión. En muchos casos son producidos por porciones de ADN no codificantes que se encuentran entre genes. Estos ribointerruptores adoptan una conformación compleja, de manera tal que una parte de la molécula puede unirse a un blanco proteico o químico específico y la otra parte poseer el código en ARN para un producto proteico

Estas moléculas de ARN, en su parte no codificante, son receptores muy sensibles para un blanco químico en particular. Una colisión con esta molécula activa al interruptor, causando un cambio conformacional en la otra punta de la molécula, que contiene un mapa clásico para el diseño de una proteína, tal como lo hace un gen clásico, pero que solamente se pone en funcionamiento cuando está presente la primera molécula en cuestión.

El fenómeno del ARN doble cadena como inductor del silenciamiento genómico se conoce desde hace varios años en plantas, como una forma de co-supresión (referido al silenciamiento de lugares, o loci, endógenos, siguiendo la introducción de transgenes. También se refiere al silenciamiento de lugares transgénicos de una manera que depende del número de copias) y también como una forma de silenciamiento genómico inducido por virus. Primero se descubrió que el ARN doble cadena era un silenciador más potente que cualquiera de las cadenas simples (ARN “sentido” o “antisentido”). A este fenómeno se lo llamó “interferencia por ARN” (iARN) para distinguirlo mecánicamente de la supresión clásica mediada por ARN antisentido.

Una familia de ribonucleasas, RNasa III, reconoce en forma específica ARN doble cadena, y fue la primera candidata para la actividad que generaba estos pequeños ARNs de interferencia (siARNs). En *Drosophila* se encontró una clase de enzimas RNasa III que era capaz de generar siARNs, a partir de dsARNs largos, en un proceso dependiente de ATP. Estas enzimas están conservadas evolutivamente en organismos competentes para iARN, y, en muchos casos, se ha demostrado una actividad bioquímica característica.

El sistema de iARN (interferencia por ARN) es un mecanismo de defensa, aparentemente muy antiguo, contra ARN doble cadena extraños. ARNs de solamente 22 nucleótidos en longitud, llamados ARN de interferencia pequeños (siARNs), son cortados a partir de dsARN más largos por una enzima llamada “dicer”. El proceso central que involucra al iARN es el corte de dsARN en pequeños trozos de una longitud definida por la enzima “dicer”. Esta enzima corta al dsARN en dos clases de ARNs pequeños: microARNs (miARNs) y ARNs pequeños de interferencia (iARNs), con una longitud aproximada de 21-23 nucleótidos. Aunque los microARNs también detienen la producción de proteínas, se piensa que los siARNs son los principales protagonistas en la interferencia por ARN