

Artículo



Revista

Ciencia
y Naturaleza

EL ARN:
una molécula clave
para la fabricación de proteínas
y regulación de genes

Alondra Cisneros Sarabia
Laurence A. Marchat

1118



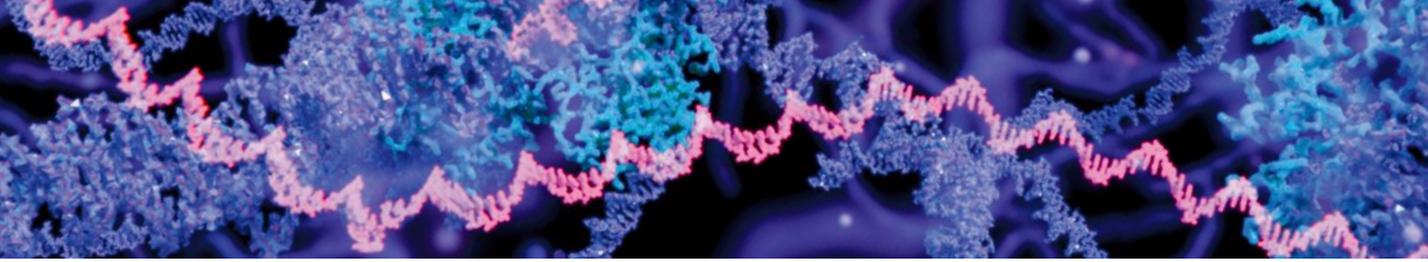
Artículo

El ARN: una molécula clave para la fabricación de proteínas y regulación de genes

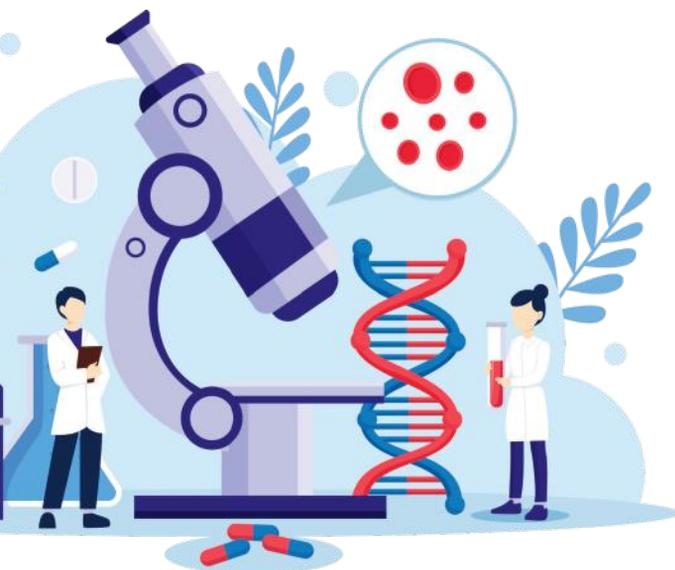
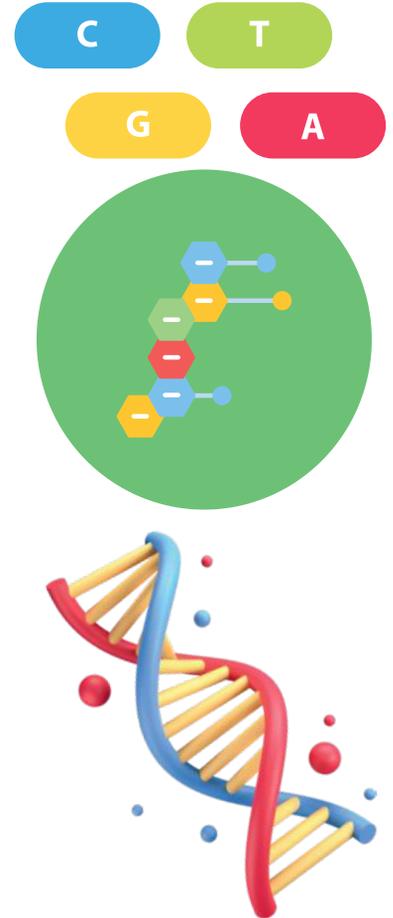


Cómo citar este artículo: Cisneros-Sarabia A, A. Marchat L, 2024. El ARN: una molécula clave para la fabricación de proteínas y regulación de genes. Revista Ciencia y Naturaleza (1118).





La molécula de ADN (ácido desoxirribonucleico) fue identificada por Friedrich Miescher en 1869 en el esperma de un salmón y el pus de heridas abiertas. Sin embargo, fue hasta el año 1953 que los científicos Francis Crick y James Watson lograron describir su estructura tridimensional. Desde entonces, esa cadena de dos hebras formada por los famosos nucleótidos Adenina (A), Timina (T), citocina (C) y Guanina (G), asociados a un azúcar del tipo desoxirribosa, y que contiene toda la información genética de un organismo, ha estado en el centro de las investigaciones. De ahí, la esperanza de que conocer el genoma del ser humano iba a permitir entender y resolver todos los problemas de salud.

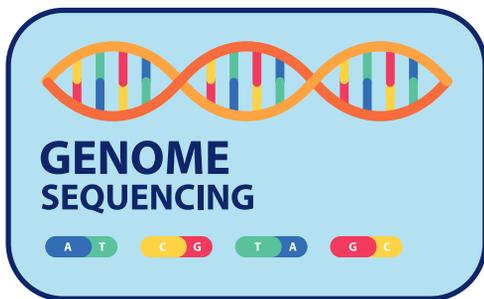
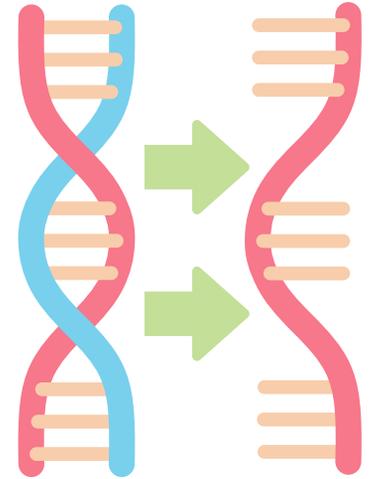


Ciertamente, se ha logrado identificar genes asociados a enfermedades y es un campo que sigue en constante desarrollo. Sin embargo, no todas las enfermedades están asociadas a un gen defectuoso. Hay otro ácido nucleico muy importante cuyo estudio ha tomado fuerza en los últimos años: la molécula de ARN (ácido ribonucleico), o mejor dicho la familia ARN.



¿Qué es el ARN?

Las cadenas de ADN que conforman el genoma sirven como molde para que las proteínas llamadas ARN polimerasas puedan sintetizar una copia de una de las dos hebras del ADN y formar así la molécula de ARN. Ese proceso se conoce como transcripción. En este sentido, el ARN puede ser considerado como el hijo del ADN. Ambos pertenecen a la familia de los ácidos nucleicos, se parecen en varios aspectos, pero son diferentes en muchos otros.



Entre las diferencias, se sabe que el ARN es una molécula formada por la unión de cuatro tipos de nucleótidos, las mismas letras A, C y G que forman el ADN, pero no tiene la letra T y en su lugar tiene la letra **U por uracilo**. Además, dichos nucleótidos están asociados a un azúcar del tipo ribosa

que forma la columna vertebral del ARN mientras que hay una desoxirribosa en el ADN. Otra diferencia importante es que el ARN posee una sola hebra, y eso le confiere algunas propiedades distintas a las del ADN. Por ejemplo, la existencia de regiones con nucleótidos complementarios permite que la molécula pueda plegarse sobre ella misma para que dos zonas lejanas de la misma hebra interactúen mediante las uniones entre las bases A-U y C-G. Así, se forman estructuras similares a una cremallera por la complementariedad de los engranes de ambas partes; algo similar a lo que pasa en la doble hélice del ADN. De esta manera, el ARN sufre un cambio de estructura, formando regiones de doble cadena separadas por bucles de hebra sencilla.



Por otro lado, puede haber interacción entre las regiones complementarias de dos moléculas de ARN diferentes, y eso es uno de los mecanismos más importantes para las funciones del ARN (Figura 1).

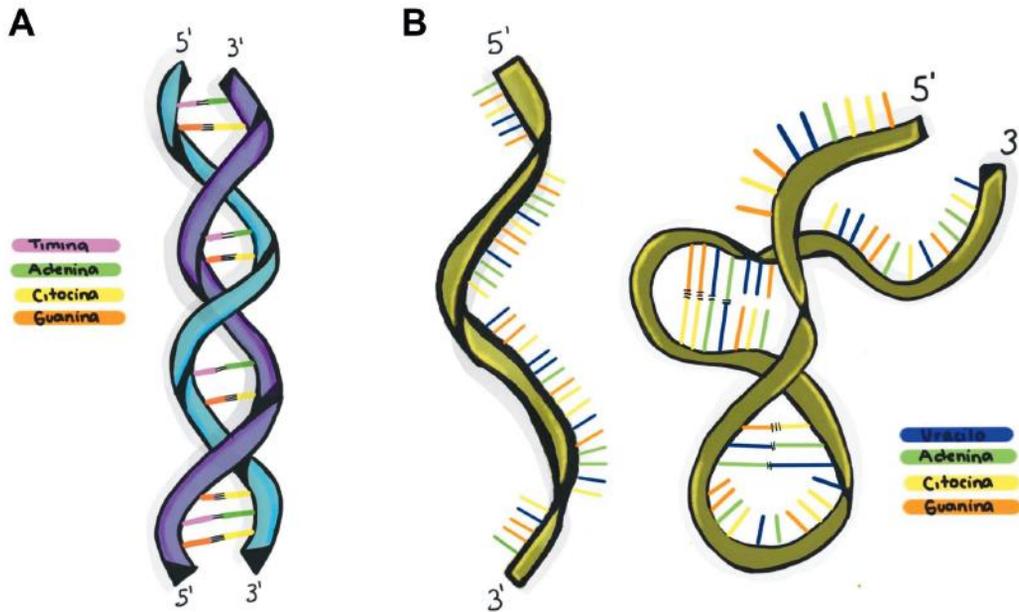
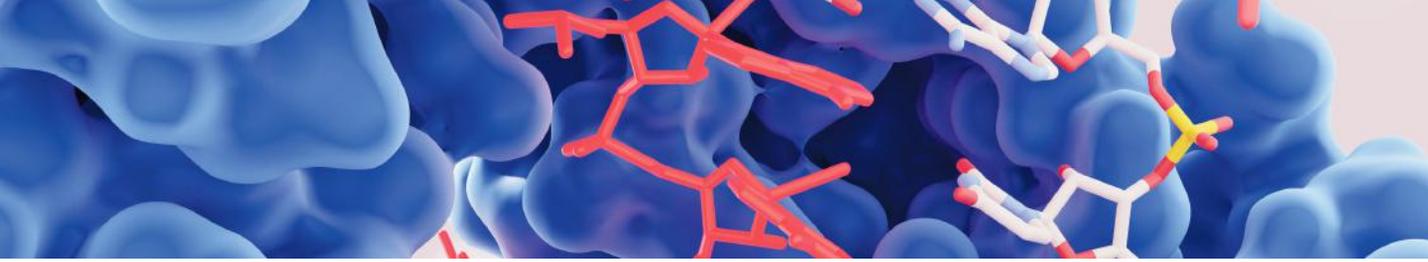


Figura 1. Comparación de la organización molecular del ADN (A) versus ARN (B). El ADN está formado por la interacción de dos hebras de nucleótidos (A, T, C, G) asociados a una desoxirribosa, mientras que el ARN es de cadena sencilla y los ribonucleótidos (A, U, C, G) contienen una ribosa.

Cuando hablamos del ADN, pensamos en un elemento que contiene las instrucciones genéticas necesarias para el desarrollo y funcionamiento de las células que conforman los seres vivos, ya sean animales o vegetales; también pensamos en su papel en la transmisión hereditaria de rasgos a la descendencia. Es un solo tipo de molécula, con una inmensa responsabilidad. Pero en el caso del ARN, existen múltiples tipos de ARN, todos obtenidos a través del proceso de transcripción descrito arriba. Los miembros de la familia ARN presentan características, tamaños y funciones muy diversas, pero todos tienen un rol fundamental y son indispensables para que la célula lleve a cabo sus funciones vitales.

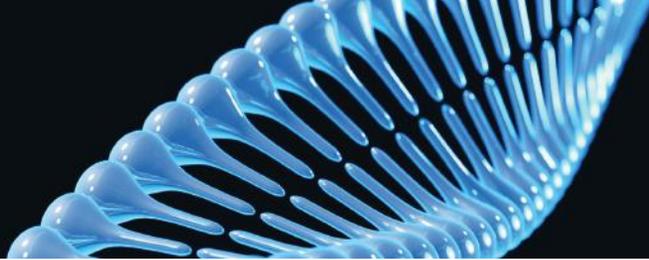


En las células de organismos superiores (plantas, animales, hongos, entre otros), los genes codificados en el ADN se encuentran encerrados en el núcleo, mientras que todos los elementos necesarios para producir las proteínas están del otro lado de la envoltura nuclear, en el resto del espacio celular llamado citoplasma. Entonces, el ARNm, también llamado transcrito, actúa como una molécula intermediaria que lleva la información genética del núcleo hacia el citoplasma donde pueda ser descifrada y traducida para la síntesis de proteínas. En este mensaje, los nucleótidos se leen por grupos de tres, es decir en "codones", para definir el aminoácido correspondiente en la proteína. En general, las moléculas de ARNm tienen un tamaño bastante similar al de los genes que se usan como molde para su síntesis, es decir que tienen centenares o miles de nucleótidos. Una vez producida por la enzima ARN polimerasa II en el núcleo, la molécula de ARNm sufre varias modificaciones para poder ser funcional: se le agrega un capuchón protector en el extremo que corresponde al primer nucleótido (extremo 5'); se eliminan secuencias no codificantes (los intrones), es decir nucleótidos que están en el



mensaje original del ADN, pero no deben ser traducidos en aminoácidos en la proteína; y finalmente se le agrega un tracto de adeninas para proteger el otro extremo que corresponde al último nucleótido (extremo 3') (Figura 2A, izquierda). Así preparada, la molécula de ARNm esta lista para cambiar de compartimiento celular; entonces, pasa a través de un poro para cruzar la envoltura del núcleo y llegar al citoplasma.

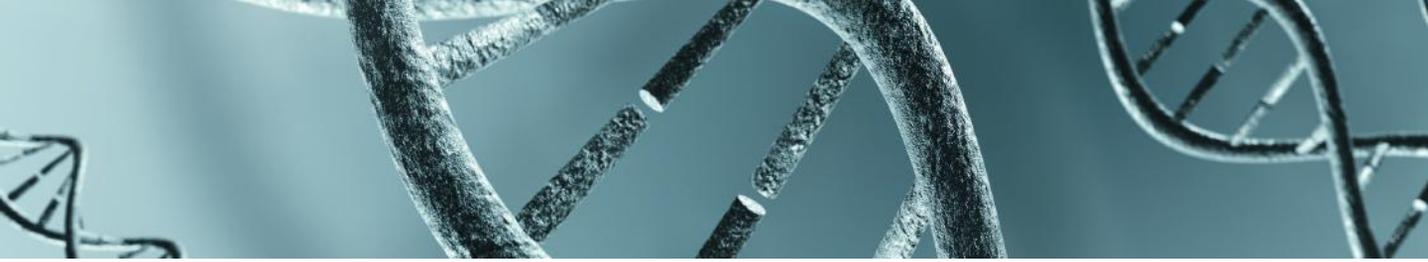




Ahí es donde entra en escena el ARNt, otro miembro de la familia ARN. Esta pequeña molécula de 73 a 93 nucleótidos es producida mediante la acción de la ARN polimerasa III. Contiene varias secuencias que son complementarias a otras regiones de la misma molécula lo que le permite adquirir un plegamiento muy peculiar en forma de cinco brazos. En el extremo de uno de estos brazos, lo que podría considerarse como la mano, se encuentra un triplete de nucleótidos denominado "anticodón" que es complementario a un codón presente en el ARNm, lo que permite la interacción entre ambas secuencias. Además, uno de los extremos del ARNt está unido al aminoácido que corresponde a dicho codón (Figura 2A, centro). Existen 20 aminoácidos para formar las proteínas que se encuentran en el cuerpo humano y cada uno de ellos puede corresponder a varias opciones de codones; por lo que, es en realidad una gran familia de ARNt de la que estamos hablando.

La lectura de la secuencia del ARNm implica la participación de un tercer miembro de la familia ARN, el ARNr. En los organismos superiores existen cuatro tipos de ARNr llamados 5S, 5.8S, 18S, y 28S; el ARNr 5.8S se genera a través de la ARN polimerasa III, mientras que la ARN polimerasa I produce los otros tipos de ARNr. Las cuatro moléculas de ARNr tienen una longitud de 120 a 4718 nucleótidos; se combinan con proteínas específicas para formar las dos subunidades del ribosoma (60S y 40S), la fábrica de proteínas (Figura 2A, derecha).





Finalmente, estos tres tipos de ARN van a colaborar en el proceso de traducción para la síntesis de las proteínas. El ARNm se ubica en el espacio que separa las dos subunidades del ribosoma, se reclutan los ARNt que permitan la formación de los pares codón-anticodón complementarios y se transloca el aminoácido correspondiente a la proteína naciente (Figura 2B). El uso sucesivo de los codones del ARNm permite el alargamiento de la cadena de aminoácidos y la formación de la proteína que corresponde a la información almacenada originalmente en el gen que permitió la síntesis del ARNm.

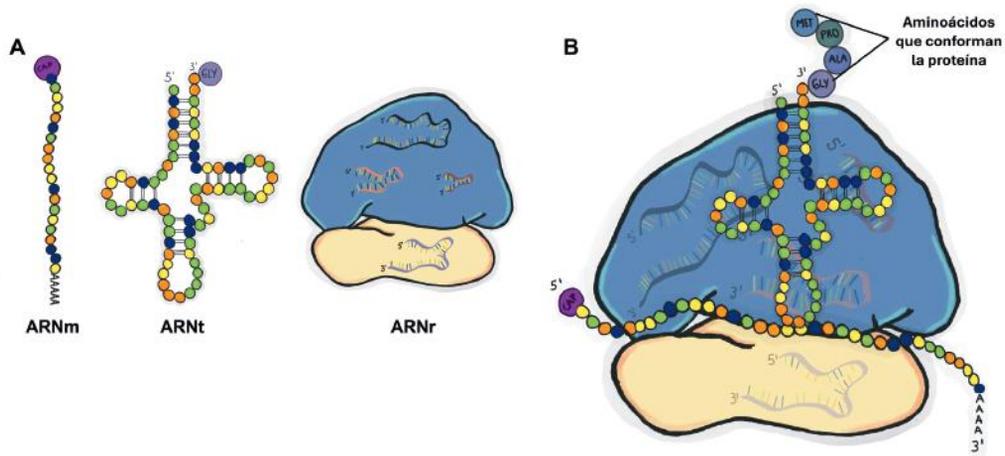


Figura 2. A) Tipos de ARN. ARNm: ARN mensajero; ARNt: ARN de transferencia; ARNr: ARN ribosomal. B) Interacción de los diferentes tipos de ARN para la síntesis de proteínas a través de la unión sucesiva de los aminoácidos metionina (MET), prolina (PRO), alanina (ALA), glicina (GLY). Las moléculas de ARN están orientadas del extremo 5' hacia el extremo 3'.

Los ARN reguladores de la célula

Los ARN responsables de la fabricación de las proteínas se conocen desde mucho tiempo, sin embargo, éstos no representan la mayoría. Los ARN reguladores son los más numerosos, ya que corresponden al 90% de la familia ARN. Durante mucho tiempo, estas moléculas fueron consideradas como “basura”, pero en realidad la célula no desperdicia

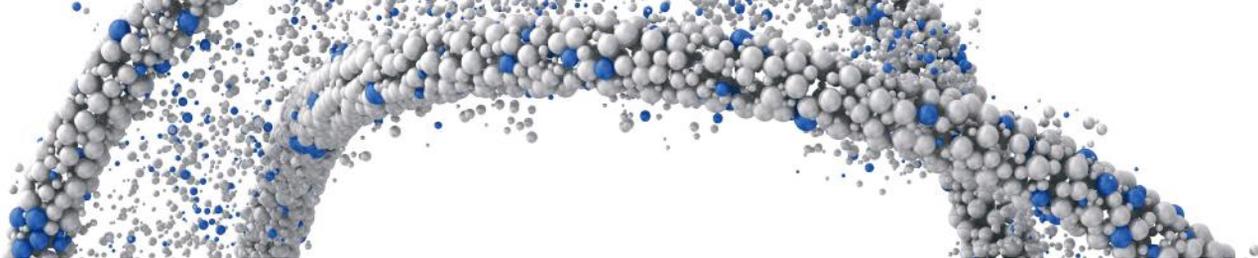


nada, y todo lo que produce y contiene, tiene una función y un objetivo. Tan sólo hace algunos años, se descubrió que estos ARN podían impedir o facilitar que el mensaje genético fuera leído y transformado en proteínas. Simplificando, podemos imaginar una situación en que los ARN reguladores se unen a una región específica en otra molécula de ARN mediante la interacción entre secuencias complementarias presentes en ambas. La formación de estas estructuras de doble cadena impide el proceso normal o el control de la síntesis de proteínas.

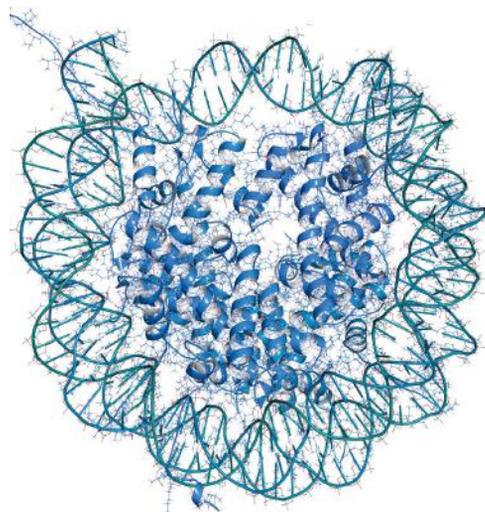
Los principales ARN reguladores son: los ARN largos no codificantes (ARNlnc) con un tamaño de aproximadamente 200 nucleótidos, los microARN (miARN) de 22 nucleótidos, los ARN de silenciamiento (siARN) de 20-25 nucleótidos, y los ARN circulares (ARNcirc) con un tamaño promedio de aproximadamente 400 a 700 nucleótidos.



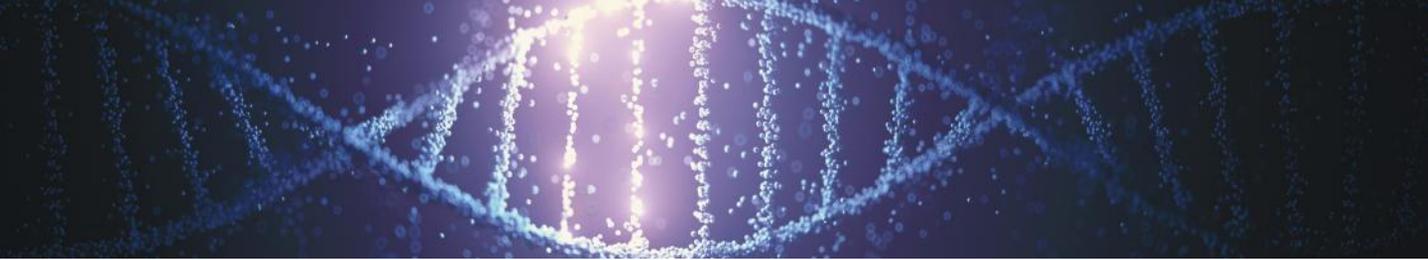
Los ARNlnc pueden generarse a partir de secuencias de ADN que están en diferentes partes de los genes, ya sea regiones que codifican para aminoácidos (exones) o secuencias que regulan la expresión de los genes (promotor y enhancers). La ARN polimerasa II es la encargada de producir la mayoría de los ARNlnc, los cuales son muy parecidos a los ARNm en su organización ya que tienen un capuchón protector y un tracto de adeninas para proteger ambos extremos, pero carecen de secuencias que codifican para aminoácidos.



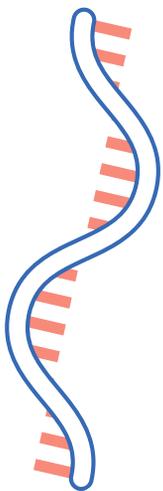
Los ARNlnc son reguladores muy potentes de la expresión de los genes ya que pueden actuar de diferentes maneras para alterar la producción de las proteínas. En el núcleo de la célula, el ADN está unido a proteínas llamadas histonas, para formar lo que se conoce como la cromatina; y es aquí donde los ARNlnc son capaces de reclutar otras proteínas que se unen a esta cromatina, para cambiar la organización del complejo ADN-histonas y afectar la síntesis del ARNm correspondiente. También pueden alterar directamente la acción de las proteínas que ayudan a la ARN polimerasa II en la síntesis del ARNm. Si cruzan la membrana nuclear, los ARNlnc pueden unirse a los ribosomas, las fábricas de proteínas (Figura 1B), o bien a otros ARN reguladores, específicamente a los miARN, para alterar su función.



La síntesis de los miARNs en el núcleo involucra la ARN polimerasa II y la ARN polimerasa III; también participan las proteínas llamadas Drosha, exportina, TRBP y RISC, para que la molécula inicialmente de doble cadena pueda ser funcional en el citoplasma de la célula. Ahí, la proteína Dicer elimina las regiones de cadena sencilla, mientras que el complejo proteico RISC en conjunto con la proteína Argonauta-2 (Ago-2) desdobra la molécula; una de las hebras, llamada hebra guía, podrá unirse a la secuencia complementaria de un ARNm para promover su degradación o inhibir el proceso de la producción de la proteína correspondiente, mientras que la otra hebra será generalmente degradada.

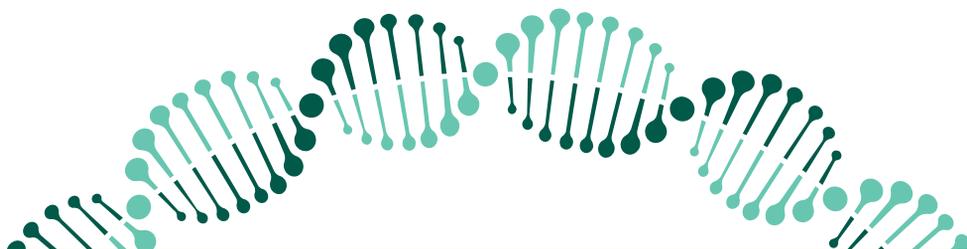


La generación de los siARNs se realiza en el citoplasma de la célula, donde la enzima Dicer corta moléculas de ARN de doble cadena o moléculas de ARN de horquilla corta inmaduras. Como se describió para los miARNs, el complejo RISC/Ago-2 libera a la hebra guía para que se pueda unir con la secuencia complementaria en el ARNm blanco, provocando su degradación y por lo tanto el silenciamiento del gen correspondiente, es decir que la proteína correspondiente no será sintetizada.



La formación de los ARNcirc ocurre durante una de las etapas de maduración del ARNm, la eliminación de los intrones. En el proceso, una región del ARNm que puede contener exones y también intrones se corta y los dos extremos se unen para formar una molécula circular. Como no tienen extremos libres, los ARNcirc no pueden ser degradados por las enzimas llamadas exonucleasas, por lo que permanecen mucho tiempo en el citoplasma de las células. Aún no se conocen bien las funciones de los ARNcirc, pero varios estudios indican que afectan la expresión de los genes y la fabricación de las proteínas, al secuestrar los miARNs, o bien al unirse a proteínas asociadas al ARNm.

En la Figura 3, se representa de manera esquemática, la biogénesis y principales funciones de los principales ARN reguladores.



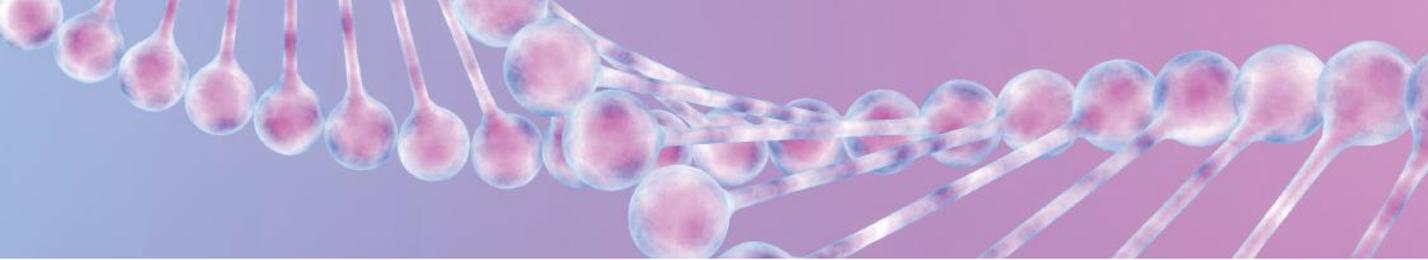
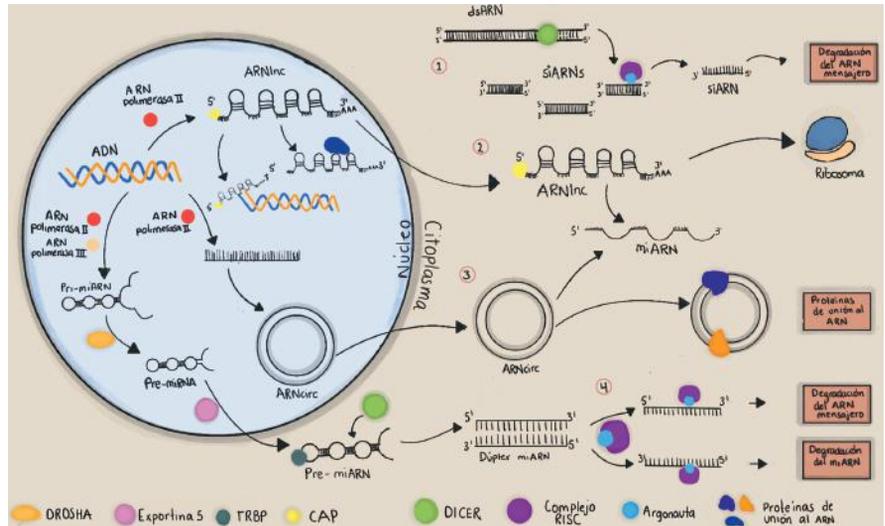


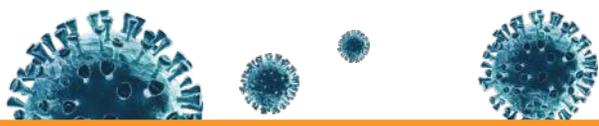
Figura 3. Biogénesis y principales funciones de los principales ARN reguladores en el núcleo (fondo azul) y citoplasma (fondo beige) de la célula. Las ARN polimerasas II o III son responsables de la síntesis de los precursores de las moléculas de ARNinc, miARN y ARNcir en el núcleo. Su maduración, en el núcleo y citoplasma, así como la formación de los siARN en el citoplasma, implica la participación de otras proteínas como son: DICER, TRBP (proteína de unión a ARN de respuesta de transactivación), DROSHA (endoribonucleasa específica de ARN de doble cadena), RISC (complejo silenciador inducido por ARN). pri-miARN: miARN primario; pre-miARN: precursor de miARN.



Implicaciones médicas de los miembros de la familia ARN

Y ¿por qué es tan importante conocer a los diferentes miembros de la familia RNA? Pues, resulta que tienen un gran potencial para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades.

Un ejemplo muy cercano y tal vez el más famoso, es la vacuna contra COVID-19 que contiene el ARNm que corresponde a la proteína Spike del virus SARS-CoV-2. Al entrar en nuestras células, este ARNm sintético colabora con nuestras propias moléculas de ARNt y ARNr para formar la proteína viral; esta proteína es reconocida como un elemento externo por nuestro cuerpo, y se activa nuestro sistema inmunitario para que esté listo frente a una futura infección por el virus SARS-CoV-2.



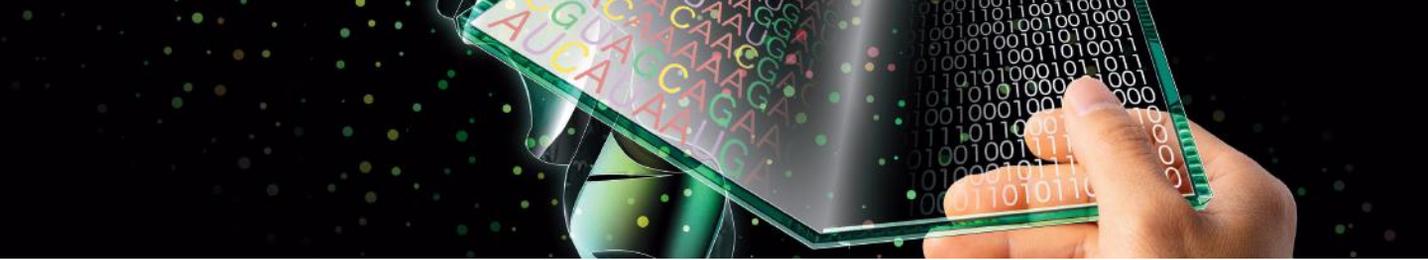


Como es frecuentemente el caso, la información acerca de los miembros más nuevos de la familia ARN, los ARN reguladores, surgió a partir de estudios enfocados al cáncer. Varios grupos de investigación han mostrado que la abundancia de algunos ARN reguladores está modificada en las células tumorales. Por ejemplo, se ha encontrado una mayor cantidad del miARN llamado miR-21 y una disminución del miR-375 en cáncer cervical. Por otra parte, se ha visto un aumento en los niveles del ARNcirc llamado circTCF25 y una disminución del circTRIM24 en el cáncer de vejiga. Entonces podemos imaginar el diseño de una prueba diagnóstica basada en la determinación de la abundancia de este tipo de moléculas para poder identificar rápida y fácilmente la aparición del cáncer. También podemos pensar en la utilización de inhibidores de los ARN reguladores que están en exceso para tratar de devolver la célula tumoral a un contexto normal y así limitar el crecimiento del tumor para revertir la enfermedad.



Para llevar

Las moléculas de ADN que conforman nuestros genes representan la base de datos de nuestras células, conforman una gran biblioteca que contiene toda la información de nuestras células, sin embargo, no pueden por si solas garantizar un buen funcionamiento de las células. La familia ARN es la jefa, la mano controladora que regula la utilización de los millones de nucleótidos almacenados en nuestro genoma. Hoy es claro que todos los miembros de la familia ARN, tanto los fabricantes de proteínas como los reguladores de la célula, juegan un papel esencial para aprovechar el mensaje genético y utilizarlo para permitir que las células puedan crecer, especializarse, multiplicarse y también morir cuando llega el momento. Conocer la familia ARN ha abierto la puerta a varias aplicaciones que sin lugar a duda serán benéficas para nuestra salud. 🍀



Agradecimientos

Al CONAHCyT (proyecto 285467, becas 19577 y 1007635) y al Instituto Politécnico Nacional (COFAA, EDI, BEIFI) por el apoyo a la realización de este trabajo.

Para Consulta

-  Bujak M, Ratkaj I, Baus M, et al. 2011. Small interfering RNAs: heralding a new era in gene therapy. InTech. [doi: 10.5772/20646](https://doi.org/10.5772/20646)
-  de Brito E, Cunha D, Frederico ABT, Azamor T. et al. 2022. Biotechnological Evolution of siRNA Molecules: From Bench Tool to the Refined Drug. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 15(5), 575. <https://doi.org/10.3390/ph15050575>
-  Endale HT, Mariye Y, Negash HK, et al. 2024. MiRNA in cervical cancer: Diagnosis to therapy: Systematic review. Heliyon, 10(3), e24398. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24398>
-  Greene J, Baird AM, Brady L, et al. 2017. Circular RNAs: Biogenesis, Function and Role in Human Diseases. Frontiers in molecular biosciences, 4, 38. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00038>
-  Zhu K, Wang T, Li S, et al. 2024. NcRNA: key and potential in hearing loss. Frontiers in neuroscience, 17, 1333131. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1333131>

Crédito de imágenes en orden de aparición: Visula Co, Yuuji (Getty Images Signature, GIS), KATERYNA KON/SCIENCE PHOTO LIBRARY (sciencephoto), grebeshkov,mysticminimals (mysticminimals), sceptical cactus, Science Photo Studio, mspoint, Icons Studio, zolymod, Puwadol Jaturawutthichai Images, KATERYNA KON/SCIENCE PHOTO LIBRARY (sciencephoto), Iconjam, mspoint, jamesbenet (GIS), Marcin Klapczynski (Getty Images, GI), KATERYNA KON/SCIENCE PHOTO LIBRARY (sciencephoto), selvanegra (GI), Drawlab19, MacXever (GI), MacXever (GI), 3drenderings (Getty Images Pro, GIP), nicolas_ (GIS), Mihaela Stoica's Images, Allan Faustino (Sketchify Education), VectorsLab (Vectorslab's Images), grmarc2, fredmantel (GI), ktsimage (GI), diluck, mspoint, Mirexon (GI), Science Photo Library, selvanegra (GI), ktsimage (GI), Giuseppe Ramos G, BlueRingMedia (GraphicsRF), memed nrh (Memed Nrh), Nazar12, akinbostanci (GIS), alphaspirt.it, selvanegra (GI), aeyes, Pravokrugulnik, Yuuji (GIS), quynhbeo (Peyton Dibbert's Images), Yuuji (GIS), nunbun (Nunbun), Monsters Visual (monsters-visual). Crédito de figuras: Proporcionadas por los autores.

Jorge Rocha

Editor Asociado Revista CyN

Diseño: Isis G. Tovar De La Cruz



Alondra Cisneros Sarabia

Maestra en Ciencias en Biomedicina Molecular, actualmente estudiante del Doctorado en Ciencias en Biotecnología del Instituto Politécnico Nacional. Sus áreas de interés incluyen la biología molecular de parásitos, y el diseño y caracterización computacional de proteínas. Su tema de tesis está enfocado al diseño de aptámeros capaces de reconocer a *Entamoeba histolytica*, el parásito responsable de la amibiasis humana.

Contacto: acisneross1903@alumno.ipn.mx



Laurence A. Marchat

Investigadora Titular en el Instituto Politécnico Nacional, adscrita a los programas de Maestría en Ciencias en Biomedicina Molecular y Doctorado en Ciencias en Biotecnología. Estudia la biología molecular de *Entamoeba histolytica* desde hace más de 20 años. También se dedica a la búsqueda de nuevos métodos de control de la obesidad, y en colaboración con otros investigadores, al estudio de aspectos moleculares del cáncer.

Contacto: lmarchat@ipn.mx

