

Madrid, lunes 23 de abril de 2012

El CSIC obtiene la estructura en 3D de un mecanismo que destruye ARN defectuoso

- **Un complejo molecular se activa para evitar la lectura parcial de la información genética contenida en el ADN**
- **El ARN con mutaciones “terminadoras” puede llegar a causar enfermedades como la fibrosis quística o la distrofia muscular de Duchenne**

Un equipo liderado por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha determinado por primera vez la estructura tridimensional de un gran complejo de siete proteínas que colaboran para destruir ARN defectuoso, es decir, con mutaciones que pueden llegar a causar enfermedades. El trabajo, que aparece publicado en el último número de la revista *Nature Structural & Molecular Biology*, profundiza en las bases moleculares que determinan la detección y eliminación de ARN aberrante.

El ADN codifica la información necesaria para la síntesis de proteínas que hacen funcionar la maquinaria de las células. Esta síntesis requiere de un paso intermedio en el que la información genética del ADN es transcrita en forma de una molécula de ARN denominada ARN mensajero.

“Si estas moléculas de ARN contienen mutaciones denominadas terminadoras se produce una lectura parcial de la información genética contenida en el ADN, y por tanto, pueden aparecer proteínas truncadas con propiedades aberrantes. Estas mutaciones terminadoras son responsables de una larga lista de desordenes genéticos, entre los que se encuentran la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome de Hurler o la beta talasemia”, explica el coordinador del trabajo Óscar Llorca, investigador del CSIC en el Centro de Investigaciones Biológicas, en Madrid.

La célula dispone de un mecanismo para detectar la presencia de estas mutaciones terminadoras presentes en el ARN mensajero. Cuando las localiza, pone en marcha un mecanismo muy complejo de destrucción para evitar así su “lectura” y la síntesis de proteínas potencialmente peligrosas. Este proceso, conocido como *nonsense mediated mRNA decay* o NMD implica una acción coordinada y compleja de una larga lista de proteínas, entre las que se encuentran MAGO, Y14, Btz, UPF1, UPF2, eIF4AIII y UPF3.

Control de calidad

La estructura desarrollada por los investigadores aporta información sobre algunos de los mecanismos que forman parte de este proceso de control de calidad. Por ejemplo, los ARN mensajeros se encuentran “decorados” por proteínas cuya presencia impide el acceso de las enzimas que llevan a cabo su destrucción. La estructura explica cómo la proteína UPF1 está preparada para “avanzar” por el ARN mensajero eliminando proteínas unidas al ARN, dejándolo finalmente “desnudo” para que pueda ser atacado.

“Estudiar estos mecanismos es fundamental para poder comprender las bases moleculares que determinan la detección y eliminación de ARN aberrante y con ello su potencial utilización como diana para estrategias terapéuticas. Las posibles aplicaciones del bloqueo farmacológico del sistema NMD pueden tener funciones más allá de los desórdenes genéticos. Recientemente, se ha utilizado el bloqueo del sistema NMD en células tumorales para generar proteínas aberrantes que son reconocidas por el sistema inmune”, aclara el investigador del CSIC Roberto Melero, del Centro de Investigaciones Biológicas.

Además del CSIC, en el trabajo, llevado a cabo con financiación del Plan Nacional de I+D+i y de la Red Temática de Investigación Cooperativa de Cáncer del Instituto de Salud Carlos III, han participado investigadores del Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias, en Vizcaya, y del instituto Max-Planck, en Alemania.

Roberto Melero, Gretel Buchwald, Raquel Castaño, Monika Raabe, David Gil, Melisa Lázaro, Henning Urlaub, Elena Conti y Óscar Llorca. **The cryo-EM structure of the UPF–EJC complex shows UPF1 poised toward the RNA 3' end.** *Nature Structural & Molecular Biology*. DOI: 10.1038/nsmb.2287.