

Silenciamiento genético: una herramienta molecular para el estudio de la función génica

Orville Hernández R.*

El silenciamiento genético se ha convertido en una herramienta efectiva empleada para disminuir la expresión de genes específicos, cuyo objetivo final es evaluar el impacto de la disminución en su expresión e inferir con esto su función; este proceso puede ser llevado a cabo a nivel transcripcional o a nivel post-transcripcional. El silenciamiento genético transcripcional es debido a una alteración (mutación dirigida) a nivel de la constitución genética misma, originando organismos *knock-out*. Entre tanto, a nivel post-transcripcional el proceso ocurre una vez la célula ha sintetizado una molécula específica de ARN mensajero, generando con esto aislamientos *knock-down*; este proceso se basa en la habilidad de las secuencias de ARN de reconocer y generar un sistema enzimático para degradar secuencias que son complementarias a ellas.¹

El silenciamiento por ARN es un mecanismo altamente conservado en la naturaleza; este fenómeno fue descubierto en 1990 por Napoli y col, quienes intentaban sobre-expresar la enzima que produce el color púrpura en las petunias (*chalcona sintasa*); para

lograrlo, introdujeron varias copias del gen que codifica para esta enzima, esperando así encontrar un incremento en el color púrpura de las flores; pero, contrario a lo esperado encontraron flores sin color o con parches blancos.² Posteriormente realizaron un análisis para determinar los niveles de expresión de la enzima y encontraron una disminución significativa en estos, lo cual implica que los genes que introdujeron no solo no se estaban expresando, sino que por el contrario, el gen natural de la planta “dejaba” de expresarse o “disminuía” su expresión. Por esta razón a éste fenómeno se le denominó co-supresión.² Un fenómeno similar fue descrito dos años más tarde en *Neurospora crassa* por Romano y Macino.³ En el año 1998 éste fenómeno logra ser entendido más claramente, cuando Andrew Fire y Craig Mello le inyectaron al nemátodo *Caenorhabditis elegans*, secuencias específicas de ARN de doble cadena, obteniendo con esto, un silenciamiento específico de secuencia en la expresión de genes.⁴ A este fenómeno lo denominaron ARN de interferencia. Gracias a este trabajo,

*Ph.D. Investigador, Unidad de Biología Celular y Molecular, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB); Coordinador del grupo de Investigación en Biociencias, Colegio Mayor de Antioquia, Medellín, Colombia. Contacto: orvillebr@botmail.com

estos dos investigadores recibieron el premio Nobel de medicina en el año 2006.

El ARN de interferencia (ARNi) y el ARN antisentido (ARNas), son mecanismos que ocurren naturalmente en la célula y que permiten la regulación en la expresión específica de un gen; sin embargo, la adaptación y la manipulación de estos mecanismos naturales a nivel de laboratorios de investigación han permitido obtener aislamientos con disminución en la expresión de genes de interés, y por tanto, identificar su función en la célula, en un proceso metabólico o inclusive en el proceso infeccioso durante la interacción hospedero-patógeno.⁵ Estas herramientas de silenciamiento cobran mayor importancia cuando se trata de estudiar la función de genes esenciales, pues aunque se obtiene disminución en la expresión del gen blanco, la célula mantiene bajos niveles de expresión de la proteína que le permiten a esta sobrevivir bajo condiciones de ausencia de estrés o inclusive, bajo poco estrés. Por tanto, el descubrimiento de moléculas de ARN que regulan la expresión de genes, se ha convertido

en uno de los avances más importantes en la biología de los últimos tiempos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Hannon GJ.** RNA interference. *Nature*. 2002; 418: 244-51.
2. **Napoli C, Lemieux C, Jorgensen R.** Introduction of a Chimeric Chalcone Synthase Gene into *Petunia* Results in Reversible Co-Suppression of Homologous Genes in trans. *Plant Cell*. 1990; 2: 279-289.
3. **Romano N, Macino G.** Quelling: transient inactivation of gene expression in *Neurospora crassa* by transformation with homologous sequences. *Mol Microbiol*. 1992; 6: 3343-53.
4. **Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC.** Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998; 391: 806-11.
5. **Agrawal N, Dasaradhi P, Mohammed A, Malhotra P, Bhatnagar R, Mukherjee S.** 2003. RNA Interference: Biology, Mechanism, and Applications. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003; 67: 657-85.