

XVI Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología

Cuatro científicos abordaron el «Procesamiento del ARN»

Entre ellos, el Premio Nobel de Medicina
Phillip A. Sharp

RNA Processing («Procesamiento del ARN») fue el tema elegido para el *XVI Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología*, que convoca anualmente el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, y que se desarrolló, en sesiones públicas, entre el 17 de febrero y el 10 de marzo. Cuatro científicos extranjeros mostraron sus últimos trabajos en torno al tema general objeto del ciclo. El 17 de febrero, Walter Keller habló de *Posttranscriptional Processing and Editing of Messenger RNA Precursors* y fue presentado por Juan Pedro García Ballesta, del Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa», C.S.I.C., Madrid. El 24 de febrero, Joan A. Steitz habló de *The Cell Nucleolus: Yet another RNA Machine* y fue presentada por Jesús Avila, del Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa», Madrid. El 3 de marzo, Tom Maniatis habló de *Mechanisms of Alternative Splicing* y fue presentado por Miguel Vicente, del Centro de Investigaciones Biológicas, Madrid. El 10 de marzo, el Premio Nobel de Medicina 1993 Phillip A. Sharp habló de *RNA Splicing, Introns and Biology* y fue presentado por Mariano Esteban, del Centro Nacional de Biotecnología, Madrid.

Los ponentes

Walter Keller (1938) es un científico alemán que ha sido profesor en la Universidad de Heidelberg y que desde 1987 lo es en el Departamento de Biología Celular del Biozentrum de la Universidad de Basilea. Desarrolló un método electroforético para medir el número de cambios en cadena de ADN circular y aplicó este ensayo a la purificación de ADN topoisomerasa I de mamífero.

Joan A. Steitz (Minneapolis, 1941) es profe-

sora de Biofísica y Bioquímica Molecular de la Universidad de Yale e investigadora del Howard Hughes Medical Institute, de la citada universidad. Su vida científica está centrada en el análisis del ARN, habiendo obtenido en este campo excelentes resultados.

Tom Maniatis (Denver, 1943) ha sido profesor de Biología en el California Institute of Technology y desde 1981 ha sido profesor y jefe del Departamento de Bioquímica y Biología Mole-

cular; desde 1995 es profesor de Biología Celular y Molecular de la Universidad de Harvard.

Phillip A. Sharp es director del Departamento de Biología del Center for Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge. Sus intereses científicos se han centrado en la biología molecular de los virus causantes de tumores y en los mecanismos de «splicing» en RNA. En 1993 obtuvo el Premio Nobel de Medicina.

Walter Keller

Procesamiento post-traducciona y modificación de precursores de ARN mensajero

El proceso de expresión génica requiere la conversión del mensaje genético desde la molécula de ADN, localizada en el núcleo celular, hasta la molécula de ARN mensajero, situada en el citoplasma. Este paso de ADN a ARN resulta muy complejo en las células eucarióticas. La molécula de ARN directamente copiada del ADN se denomina transcrito primario; esta molécula deberá sufrir varias etapas de procesamiento que la convertirán en una molécula de ARN mensajero funcional. Este procesamiento consiste en la adición de un casquete en el extremo 5' de la molécula, la adición de una cola de poliadenosina (poliA) en el extremo 3', el montaje de los exones y, finalmente, el transporte al citoplasma celular, donde tendrá lugar el proceso de traducción a proteína.

La adición del casquete en el extremo 5' es un fenómeno bastante bien conocido a nivel molecular. Una fosfatasa elimina el fosfato situado en posición y del nucleótido del extremo 5'; posteriormente una guanidiltransferasa coloca un residuo de guanidina en este extremo, mediante un enlace fosfodiéster poco frecuente 5'—>5'; finalmente se producen metilaciones en la guanina y en la ribosa del primer nucleótido. Tanto el casquete 5' como la cola de poliA tienen múltiples y, en cierto modo, similares funciones durante el procesamiento. Ambos son esenciales para la estabilización del ARN, la traducción y su regulación, el montaje alternativo de exones, el transporte desde el núcleo al citoplasma, y podrían estar también im-



plicados en la terminación de la transcripción. Existen numerosas pruebas en favor del papel estabilizador de estas estructuras. Por ejemplo, se han identificado varias proteínas citoplásmicas que, a través de una serie de interacciones ARN-proteína y proteína-proteína, consiguen

la unión física del casquete 5' con la cola de poliA, haciendo del ARN una molécula funcionalmente circular. El procesamiento del pre-ARN mensajero en el extremo 3' es mucho peor conocido en sus detalles. En mamíferos existen dos elementos de secuencia en el ARN implicados en este proceso. El primero es el sitio de poliadenilación, cuya secuencia es AAUAAA, que se encuentra estrictamente conservada cerca del extremo 3'. El segundo es el llamado elemento aguas abajo (DE); este elemento está en posición 3' respecto al primero y su secuencia no está conservada, siendo rico en U y G. El procesamiento se inicia mediante un corte entre ambos elementos; al fragmento 5' (mayor) se le añade una cola de poliA, de longitud variable, mientras que el fragmento 3' (menor) es degradado. Se han podido purificar, a partir de células HeLa, los factores proteicos necesarios para llevar a cabo este procesamiento y realizar ensayos de reconstitución «in vitro». De esta forma se han purificado los siguientes factores: CPSF se une específicamente al sitio de poliadenilación; PAP es la enzima encargada de sintetizar la cola de poliA; CstF se une específicamente al DE; CFI y II se unen al ARN; por último, PABII se une específicamente a la cola de poliA y es neces-

sario para la elongación de ésta. La secuencia de acontecimientos se resume así: 1) se produce la unión de todos los factores mediante interacciones ARN-proteína y proteína-proteína; 2) se realiza el corte de la cadena de ARN, seguido de degradación del fragmento 3'; 3) se realiza la síntesis de la cola de PoliA; 4) el factor PABII se une a un segmento de diez adenosinas (por razones desconocidas, esto aumenta la velocidad de síntesis del PoliA); 5) se realiza la extensión del PoliA con el factor PABII recubriendo esta cola; y 6) cuando hay diez unidades de PABII unidas a la cola, la reacción se detiene.

La conservación observada en la secuencia de poliadenilación de numerosos genes concuerda con la importancia de esta secuencia en los ensayos «in vitro». Se ha comprobado que basta un solo cambio en la secuencia para bloquear completamente el proceso. Me-

dante la técnica del retardamiento en gel se ha visto que si se modifica esta secuencia en AAGAAA desaparece la interacción ARN-proteína y con ella el procesamiento. La enzima responsable de la síntesis de la cola de PoliA es la PoliA polimerasa. Esta enzima ha sido estudiada en diversas especies de animales, observándose homología de secuencia entre las enzimas procedentes de ratones, nematodos, peces y humanos. Se ha identificado un dominio catalítico que conserva cierta similitud con otra familia de enzimas que modifican ADN, las ADN polimerasas. En el dominio catalítico se encuentran tres residuos de aspártico que parecen ser claves para la actividad catalítica. Curiosamente, en bacterias también se encuentra ARN poliadenilado, pero en este caso la función parece ser exactamente la contraria: desestabilizar el ARN.

Juan Pedro García Ballesta

Una etapa clave en el control de la expresión génica

El procesamiento del ARN es una etapa clave en el control de la expresión génica, debido a su carácter de interfase entre la transcripción y la traducción. Su estudio ha abierto insospechados horizontes acerca del proceso global de la expresión de la información genética.

Médico de formación, Keller se interesó por los aspectos básicos y moleculares de la Medicina, estudiando la bioquímica de una enfermedad hereditaria humana. A finales de los sesenta, estudiaba la Biología Molecular de virus que provocan tumores, como SV40 y Adenovirus, y en particular las enzimas responsables del superenrollamiento del



ADN. A partir de los setenta, su investigación se centró en el proceso de montaje de exones, siendo capaz de obtener el primer sistema «in vitro» para el estudio de dicho fenómeno; este avance técnico abrió la puerta para el estudio del complejo supramolecular («spliceosome») donde tiene lugar. A partir del año 86 se ha ocupado de estudiar el procesamiento del extremo 3' del ARN. Entre sus contribuciones hay que destacar el haber establecido que durante el procesamiento los dos extremos del ARN se unen, a través de una cadena de interacciones, dando lugar a una molécula funcionalmente circular.

Joan A. Steitz

El nucleolo: otra máquina de ARN

El tema de esta conferencia es la estructura y función de las snRNPs (partículas ribonucleoproteicas nucleares de pequeño tamaño). Estas partículas están formadas por la unión de una proteína con un ARN de pequeño tamaño (menos de 600 nucleótidos). Existen en todos los compartimentos de la célula eucariótica, donde son abundantes y están conservadas evolutivamente.



Las snRNPs constituyen buenos determinantes antigénicos y, de hecho, actúan como partículas diana en determinadas enfermedades autoinmunes. La reacción inmunológica proporciona una base para la clasificación de estas partículas, siendo inmunológicamente distintas las RNPs nucleares y nucleolares. Se sabe que estas partículas contribuyen al procesamiento de ARN y, por tanto, a la expresión génica.

Se han propuesto los siguientes papeles concretos para las snRNPs: 1) pueden resultar esenciales para procesos catalíticos; 2) las interacciones con estas partículas permiten la orientación correcta de un sustrato para la posterior acción de una enzima; 3) la interacción con el sustrato permite un plegamiento correcto (chaperona); y 4) podrían organizar proteínas de manera que reconozcan y actúen sobre un sustrato.

El nucleolo es un comportamiento fibrilar del núcleo donde tiene lugar la síntesis de ribosomas. En él se produce la transcripción de los genes que codifican para el rARN y, posteriormente, estas largas moléculas de ARN son cortadas para dar los rARN maduros; en una segunda etapa se produce la unión de rARN con proteí-

nas y el transporte al citoplasma celular, donde ejercerá su función en la síntesis de proteínas.

Tres RNPs nucleolares de pequeño tamaño están bien caracterizadas: U8, U3 y U13. Las tres pertenecen a la misma clase inmunológica y poseen casquetes en el extremo 3'. U3 posee una región de secuencia conservada, denominada caja C; y U3 posee otra región conservada, llamada caja D. U3 es necesaria para realizar un corte del ARN primario cerca del extremo 5'. Después de este corte U3 permanece unida al fragmento mayor y facilita el siguiente paso de procesamiento. Antes de que se hubiese establecido el papel de U3, se conocía la existencia de «nudos terminales», visibles al microscopio electrónico y que ahora sabemos que se deben a la unión de U3.

U8 es esencial para que se produzcan dos cortes en los denominados sitios 2 y 3. Una técnica de desactivación específica («knock-out») permite hacer a U8 no funcional añadiendo un oligonucleótido de secuencia complementaria a éste. De esta forma se ha podido establecer que esta snRNP es esencial para el procesamiento del rARN.

De las numerosas RNPs presentes en el nucleolo, sólo U3, U13 y U8 poseen una estructura de casquete en el extremo 3'; lo cual significa que la mayoría no proceden de transcritos primarios. ¿Cuál es entonces la procedencia de estos ARNs? Al menos, en el caso de la partícula U15A,B, ha podido demostrarse que este ARN nucleolar procede de intrones que son procesados en el núcleo y éste es probablemente el origen de otras muchas.

Después del procesamiento, en vez de ser degradados, estos intrones viajan al núcleo, donde tienen una segunda vida. Sin embargo, no está claro cuál es la función de estos ARN. No puede descartarse aún que no tengan una función biológica específica. En este caso, el nucleolo estaría actuando como un basurero molecular, al que llegarían productos de desecho.

Sin embargo, al menos en una de estas snRNPs, se ha podido comprobar que juega un papel importante, ya que su inactivación bloquea el procesamiento del rARN 18S. Se trata de la snRNPP U22, y el gen correspondiente que codifica el ARN da lugar a un

mensajero poliadenilado, aunque aparentemente no codifica ninguna proteína, ya que no posee ninguna malla de lectura abierta.

La evidencia sugiere que se trata de un gen «al revés», donde la parte que cumple una función biológica es el intrón y no el exón, como ocurre en la práctica totalidad de los genes eucarióticos. Se ha encontrado un gen similar en ratón en el que curiosamente la parte conservada entre ratón y el ser humano es el intrón y no el exón. También se ha observado homología con genes de levaduras que se expresan en situaciones de inhibición del crecimiento (*growth arrest*).

Jesús Ávila

Estructura y función de los ARNs

En Biología Molecular no es frecuente que un investigador conozca el trabajo de aquellos colegas que no son de su especialidad, a menos que este trabajo sea muy brillante, como es el caso del de Joan Steitz.

La doctora Stéitz se inició en Harvard a finales de los años sesenta, estudiando la estructura y función de los ARNs, tema que iba a constituir el centro de su atención durante su carrera científica. Realizó estudios postdoctorales en la Universidad de Cambridge, estudiando otros aspectos del procesamiento de los ARNs.

En los años setenta se produce una revolución en este campo; se demuestra que durante su procesamiento el transcrito primario de ARN sufre una serie de reacciones precisas de corte y empalme, que llevan a la eliminación de las regiones no codificantes (intrones). La doctora Steitz ha contribuido decisivamente a esclarecer este meca-



nismo de procesamiento.

En un artículo aparecido en la revista *Nature*, en los años ochenta, expresaba la hipótesis de que las snRNPs (partículas ribonucleoproteicas nucleares de pequeño tamaño) están implicadas en el procesamiento de intrones. En la actualidad se han identificado cinco snRNPs, cuyo papel en esta etapa ha podido demostrarse.

Además, la doctora Steitz ha estudiado otro tipo de partículas ribonucleoproteicas que aparecen en el nucleolo, encontrando algunos hechos fascinantes, como el que provengan de intrones procesados en el núcleo o que faciliten el plegamiento del ARN ribosómico, actuando a modo de chaperonas.

Sus trabajos, que lleva a cabo en el Howard Hugues Medical Institute de Yale, sugieren otras funciones para los pequeños ARN nucleolares, tales como la regulación de la metilación de los ARN ribosómicos.

Tom Maniatis

Mecanismos de corte y empalme alternativos

El procesamiento de los intrones («splicing») constituye un problema biológico del máximo interés. La mayoría de los genes en los seres eucariotas sufre este tipo de procesamiento, que requiere cortes y uniones en puntos precisos de la cadena del ARN.



de este complejo requiere interacciones específicas entre ARN y proteínas, así como uniones proteína-proteína.

Hemos visto que existen señales en el ARN premensajero, necesarias para el ensamblaje del «spliceosoma»; el problema es que es-

Como es sabido desde los años setenta, la cadena de ARN sintetizada en el proceso de transcripción contiene zonas codificantes (exones) y zonas no codificantes (intrones). En la frontera entre unas y otras existen señales de secuencia conservada, tanto en el extremo 5' como en el 3'; en la región central de los intrones existe otra señal denominada punto de ramificación.

El proceso de eliminación de intrones se produce en dos pasos: en el primero tiene lugar la formación de un enlace fosfodiéster inusual que da lugar a un ARN covalentemente cerrado (lazo); en el segundo paso se produce la escisión precisa de la cadena, rindiendo el lazo y el exón.

La maquinaria encargada de realizar este proceso tiene que reconocer estas señales de secuencia en el ARN. Una cuestión clave es averiguar cómo la maquinaria de «splicing» es capaz de distinguir los sitios de procesamiento.

El «splicing» tiene lugar en el «spliceosoma», una partícula compleja compuesta de más de 30 proteínas distintas y varias moléculas de ARN. Este complejo puede reconstituirse «in vitro» manteniendo su funcionalidad; para ello es indispensable la presencia de dos partículas de ribonucleoproteína, U2 y U1, así como diversas proteínas de la familia SR. La formación

de estas señales aparecen con mucha frecuencia en la cadena de ARN. Los sitios crípticos de empalme se parecen mucho a los verdaderos, y sin embargo no son utilizados por la maquinaria del «spliceosoma».

Un bonito ejemplo de esto nos lo da el alelo causante de una enfermedad genética humana, la beta talasemia. La mutación causante de esta enfermedad es una sustitución de G por A en el extremo 5' de un intrón; la consecuencia es que ese sitio deja de ser reconocido como tal y, en cambio, un sitio críptico, cercano al original, es utilizado para el procesamiento. La proteína producida es algo diferente y defectuosa, lo que causa la enfermedad. Un caso similar ha sido descrito en el extremo 3' de un intrón en un gen de beta-globina.

Proteínas diferentes pueden ser codificadas a partir del mismo gen mediante un proceso denominado «splicing» alternativo. Utilizando vías diferentes de procesamiento pueden obtenerse distintas combinaciones de exones. El resultado será la producción de proteínas que tienen algunos dominios comunes y otros distintos.

¿Cómo puede producirse este tipo de procesamiento? A priori, podemos pensar en dos hipótesis. En la primera, una proteína represora se une al extremo 3' de un sitio de «splicing» y lo

bloquea; en la segunda, una proteína activadora promueve el uso de un sitio 3'. Un ejemplo importante de «splicing» alternativo es el que tiene lugar en el gen *dsx* (*double sex*) de la mosca *Drosophila melanogaster*, implicado en la determinación sexual en este organismo. A partir del mensajero de *dsx* se produce un procesamiento distinto en las hembras, que da lugar al empalme de los exones 1, 2, 3 y 4; mientras que en los machos el mensajero resulta del empalme de los exones 1, 2, 3, 5 y 6. Los correspondientes productos génicos son proteínas reguladoras que reprimen la transcripción de los genes requeridos para el desarrollo sexual del sexo opuesto.

Los elementos clave para el procesamiento específico de hembra son las proteínas Tra y Tra2, y un elemento de secuencia contenido en el gen *dsx*, denominado elemento repetido de *dsx* y que sólo existe en la hembra.

La proteína Tra tiene un dominio

con repeticiones de serina y arginina (SR) implicado en la interacción proteína-proteína; Tra2 tiene, además de las repeticiones SR, un dominio RRM, como los que se encuentran frecuentemente en proteínas que se unen a ARN. El elemento de secuencia repetido es esencial para el «splicing» alternativo.

Se ha comprobado que esta secuencia puede promover el uso de sitios 3' heterólogos y débiles. La molécula diana de esta secuencia repetida parece ser la partícula U2AF; y Tra y Tra2 son componentes esenciales del complejo de «splicing» así generado. Tra2 es capaz de reclutar otras proteínas en este sitio débil de «splicing», activándolo.

La elucidación del mecanismo del «splicing» alternativo podría arrojar alguna luz sobre el «splicing» constitutivo. Una característica de los exones en eucariotas es que son de tamaño comparativamente pequeño, mientras que los intrones suelen ser muy largos.

Miguel Vicente

Procesamiento alternativo de genes

Tom Maniatis es en la actualidad profesor de Biología Molecular y Celular en la Universidad de Harvard, lugar donde ha desarrollado la mayor parte de su carrera científica. El profesor Maniatis realizó sus estudios universitarios en la Universidad de Colorado y posteriormente ha estado en Cold Spring Harbor, Caltech y Harvard.

Es miembro de numerosas academias y comités científicos, como la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, y es miembro del comité editorial de diversas revistas. En-



tre los premios recibidos cabe destacar el Eli Lilly Research Award.

Entre sus numerosas publicaciones podemos señalar un artículo en *Cell* en el año 1982, donde describía la base molecular de la beta talasemia; y una publicación en *EMBO Journal* en 1990, sobre el procesamiento alternativo de genes. Por último, es imposible no mencionar el libro del doctor Maniatis: un compendio de técnicas de Biología Molecular que, por su valor didáctico y utilidad, es considerado como la Biblia del laboratorio de Biología Molecular.

Phillip A. Sharp

«Splicing» de ARN: Intrones y Biología

Uno de los problemas más candentes de la Biología moderna es el fenómeno de corte y empalme de intrones («splicing») y su regulación. Este fenómeno debe contemplarse en el contexto del funcionamiento del núcleo celular y la necesidad de acopiar los distintos procesos que tienen lugar en él. Hay que recordar que el «splicing» es un paso posterior a la transcripción y anterior al transporte del mensajero al citoplasma, por lo que parece lógico pensar que el fenómeno se encuentre ligado a la estructura y destino del propio gen que va a ser expresado.

Dos componentes esenciales del procesamiento de ARN son las partículas nucleares de ribonucleoproteína de pequeño tamaño (snRNPs) y las proteínas de la familia SR. Las primeras están (generalmente) compuestas de una molécula de ARN y aproximadamente diez proteínas. Algunas son muy abundantes en el núcleo celular. Se sabe que algunas de estas partículas son esenciales para el «splicing», como es el caso de U1, U2, U5 y U4/U6. Las proteínas SR constituyen una familia proteica muy conservada con capacidad de interaccionar con ARN. Poseen un dominio con repeticiones de los aminoácidos serina y arginina, que suele estar fosforilado. Este dominio permite a las proteínas unirse a otros miembros de la familia y a ARN.

El fenómeno de «splicing» tiene lugar en una estructura macromolecular llamada «spliceosome» y ocurre en dos etapas catalíticas. En la primera se forma una molécula de ARN covalentemente cerrado (lazo) y en la segunda se produce la escisión del lazo y el ARN



empalmado. El «spliceosome» se organiza a través de una serie de pasos discretos. Primero, la snRNP U1 se une al extremo 5' del intrón mediante apareamiento de bases. Posteriormente U2 se une al punto de ramificación; esta unión puede ocurrir por dos vías: la primera

mediada por U1 y otras proteínas SR; la segunda es independiente de U1 y requiere mayores concentraciones de SRs. Después se unen otras proteínas al extremo 3', hasta que finalmente el «spliceosome» queda montado. Parece que son necesarias más de 20 proteínas para garantizar la especificidad y eficacia del proceso.

Los estudios de localización subcelular del ARN premensajero y del «spliceosome» muestran que la distribución de componentes no es homogénea a lo largo del núcleo. Por ejemplo, las snRNPs U1, U2, U5 y U4/U6 se localizan en el interior de pequeñas manchas discretas o motas. Diversas pruebas sugieren que esta distribución moteada pudiera tener una importante significación biológica: 1) algunos genes se sitúan físicamente en las cercanías de estas manchas mientras están activos; 2) algunas moléculas biológicamente importantes se localizan en el interior de las motas, como por ejemplo ciertas proteínas SR; y 3) las motas muestran un comportamiento dinámico; por ejemplo, la inhibición de la transcripción produce la coalescencia de las mismas.

Un problema no resuelto del proceso de «splicing» es la cuestión de la macroespecificidad. Los requisitos de secuencia en las uniones exón-intrón y en el punto de ramificación, aunque es-

trictos, se reducen a muy pocos nucleótidos; en consecuencia, existen numerosos sitios potenciales de procesamiento, que son indistinguibles por secuencia. Sin embargo, se observa que dentro de un mismo gen siempre son activos los mismos sitios, dando lugar al mismo mensajero (excepto en los casos donde se produce un «splicing» alternativo). Este mecanismo que permite el reconocimiento de determinados sitios no está suficientemente explicado. Un ejemplo extremo lo constituye el gen responsable de la distrofia muscular de Duchenne. Este gen es extremadamente largo (200.000 partes de bases), pero sólo un 0,7% es codificante; el procesamiento de este gen requiere el correcto reconocimiento de 65 sitios diferentes.

Un principio de explicación a esta cuestión de la macrospecificidad puede venir a partir de dos ideas distintas. La primera es la existencia, ya conocida, de una matriz proteica alrededor de la cual se organizan todos los procesos que tienen lugar en el núcleo. Recientemente se han identificado dos de las

proteínas de la matriz, BIC8 y B4AII. Ambas se localizan en motas y en el huso acromático durante la mitosis y están asociadas a «spliceosomes». Las dos proteínas pertenecen a la familia SR. La hipótesis de trabajo es que ambas forman un heterodímero y pueden asociarse a ARN y a otras proteínas de la familia, de modo que esta unión facilita las etapas subsiguientes del «splicing» en el sitio seleccionado.

La segunda idea contempla la posibilidad de que la transcripción de un gen y el posterior «splicing» del ARN correspondiente se encuentren relacionados. Diversos tipos de evidencia sugieren este hecho: 1) en la ARN polimerasa II existe un dominio (CTD) capaz de unirse a proteínas SRs; 2) anticuerpos anti-CTD aparecen localizados en motas; 3) la sobreexpresión de la polimerasa induce a la dispersión de las motas y reduce la velocidad de «splicing»; y 4) cuando se crea una proteína mutante en la que el dominio CTD ha sido deletado se observa también una reducción en la velocidad de «splicing».

Mariano Esteban

Procesamiento del ARN

El profesor Sharp estudió en la Universidad de Kentucky, hizo la tesis doctoral en la Universidad de Illinois y es profesor de la Cátedra «Salvador Luria» en el Massachusetts Institute of Technology.

La aportación científica más relevante del doctor Sharp es el descubrimiento de que muchos ARNs tienen que pasar por una etapa de procesamiento antes de poder ser traducidos. En los años 70, el «dogma» de la Biología Molecular indicaba que la información genética pasaba directamente del ADN al



ARN. Sharp descubrió, utilizando los adenovirus como sistema modelo, que muchos genes se encuentran interrumpidos por secuencias no codificantes, las cuales tienen que ser eliminadas en un paso de procesamiento. El descubrimiento de que los genes contienen segmentos no codificadores que son eliminados por la propia célula es de gran importancia para entender las causas genéticas del cáncer. Ha recibido numerosas distinciones, entre ellas el Nobel de Medicina 1993, y es asesor científico de la Casa Blanca. □