

Estudio de la relación entre divergencia en el uso de codones del virus respecto al huésped y reconocimiento por los microRNA

Riberi F.^{1,3}, Fazzi L.², Tardivo L.³, Gutson D.¹, Rabinovich D.².

¹ Fundación para el Desarrollo de la Programación en Ácidos Nucleicos-FuDePAN, Córdoba, Argentina.

² Instituto Biomédico en Retrovirus y SIDA-INBIRS, Buenos Aires, Argentina.

³ Departamento de Computación, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

Los microRNA son pequeños RNA codificados en el DNA de las distintas especies que regulan la expresión de una gran fracción de las proteínas. Para que esto ocurra, el microRNA debe encontrar en el RNA mensajero blanco nucleótidos complementarios (La unión se ve favorecida si estos nucleótidos no se ven comprometidos en la estructura secundario de la molécula).

Recientemente se ha demostrado que, no sólo la unión de los microRNA a la región no codificante 3'UTR puede disminuir la expresión proteica, sino que se han registrado uniones a regiones codificantes que producen una regulación negativa y que sitios sensibles a la acción de los microRNA se encuentran bajo selección negativa.

El código genético degenerado permite que exista divergencia entre el uso de codones de un virus con respecto al huésped aunque esta divergencia podría disminuir la eficacia de la síntesis proteica. Diferentes teorías han intentado explicar el uso de codones diferentes justificando la disminución de eficacia en la traducción de proteínas.

En este trabajo se propuso estudiar, en cinco virus distintos, la relación entre la divergencia en el uso de nucleótidos y el reconocimiento por los microRNA.

Una vez seleccionadas las secuencias virales, con el software *GeneDesing* se transformaron en secuencias “humanizadas” (cambios en los codones hacia los más utilizados en los humanos). Realizado ésto, se diseñó un software que “desplaza” la secuencia del microRNA en forma simultánea sobre el RNA mensajero viral y el “humanizado” realizando el conteo de nucleótidos que aparean entre el mensajero y el microRNA. Además se desarrolló un estimador de la energía libre de la formación del dúplex microRNA-RNA mensajero. Dicho programa se utilizó para comparar la interacción entre quince microRNA descriptos en humanos sobre secuencia de RNA mensajero viral y las correspondientes “humanizadas”.

Los resultados demostraron que la “humanización” del genoma produce cambios en el número de sitios reconocidos por los microRNA a lo largo del genoma, aunque no se observó una tendencia definida. Mientras que al estimar la energía libre necesaria para la formación del dúplex microRNA-RNA mensajero muestra que el RNA mensajero viral se encontraría favorecido en comparación con “humanizado”.

Por lo tanto podemos concluir que la divergencia en el uso de codones no contribuiría a reducir el efecto de los microRNA ni compensaría la pérdida de eficacia en la síntesis proteica producida por el uso de codones menos frecuentes en el huésped. Por lo que deben existir otros factores, como el reconocimiento de estructuras secundarias por parte de receptores involucrados en el sistema inmune, que ejercerían una presión selectiva en favor de esta divergencia.