

El papel del agua en la arquitectura del ARN: claves estructurales de las repeticiones CUG en la distrofia miotónica tipo 1

Gisela Belmonte Cruz

Diego Marrero Ferrera

Septiembre 2025

Resumen

En este trabajo se estudia el artículo titulado *Structural basis for water modulating RNA duplex formation in the CUG repeats of myotonic dystrophy type 1*, con el propósito de comprender cómo las moléculas de agua influyen en la formación y en la estabilidad de los dúplex de ARN. El análisis se centra en la relevancia de este mecanismo en la distrofia miotónica tipo 1, considerando las hipótesis planteadas, la metodología experimental empleada, los hallazgos principales y las limitaciones del estudio. Asimismo, se reflexiona sobre las conexiones con el dogma central de la biología molecular y sobre el papel que desempeña la bioinformática estructural en la investigación biomédica.

Índice

1. Resumen	2
2. Hipótesis	2
3. Metodología	3
4. Conclusiones	3
5. Análisis crítico	3
6. Propuesta	4

1. Resumen

El estudio *Structural basis for water modulating RNA duplex formation in the CUG repeats of myotonic dystrophy type 1* [1], publicado en *Journal of Biological Chemistry* en 2023, examina la función del agua en la configuración de repeticiones CUG del ARN, que están directamente relacionadas con la patogénesis de la distrofia miotónica tipo 1 (DM1).

Utilizando cristales de dúplex de ARN [2] con tres repeticiones CUG que muestran estructura se estabilización contra divulgación de rayos X, los autores identifican tres configuraciones distintas de estados U-U: dos de ellas asimétricas, y una tercera simétrica previamente desconocida, con una molécula de agua mediando la interacción de ambas unidades. Así, el papel del agua no es limitado a la adaptación de la estabilidad de la molécula de ARN, sino también a la modulación de la transición entre diferentes estados de conformación, lo cual, por lo tanto, regula la flexibilidad del ARN hacia la presentación de sus lados, con todo eso afectando la capacidad de interacción de estas moléculas con reguladores de la función genética, proteínas, o posibles ligandos terapéuticos.

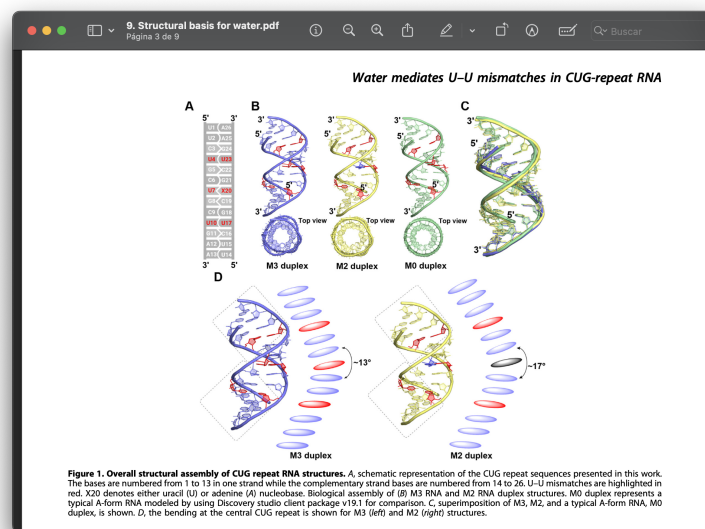


Figura 1: Imagen obtenida de [1]. Se ilustran las tres configuraciones principales de desajustes U-U en repeticiones CUG (MM1, MM2 y MMT). Aunque se resumen en estos tres tipos conformacionales, el análisis cristalográfico incluyó en total cinco *mismatches* distribuidos entre los dúplex M2 y M3, destacando la diversidad estructural mediada por moléculas de agua.

2. Hipótesis

La hipótesis central plantea que las moléculas de agua no solo rodean a los pares U-U en las repeticiones CUG, sino que también pueden actuar como puentes estructurales. En

consecuencia, esta participación activa modula la geometría del dúplex de ARN, y lo hace así por la estabilidad, flexibilidad conformacional y la capacidad de los dúplex para ser reconocidos por proteínas reguladoras MBNL1 y ligandos terapéuticos pequeños.

3. Metodología

Para responder a la pregunta de cómo el agua modula los desajustes U-U en las repeticiones CUG, se aplicaron dos enfoques complementarios:

- **Cristalografía de rayos X:** Resuelve estructuras de dúplex de ARN hasta resolución atómica, y permite visualizar las redes de enlaces de hidrógeno directamente. El agua en coordina uridinas desajustadas sobre la base de complementariedad, proporcionando una única fuente de ayuda para la interacción selectiva.
- **Simulaciones de dinámica molecular:** Complementan con las vistas estáticas del tiempo real de cristalografía, mostrando no solo los estados conformacionales estables, sino también su energía relativa de la transición.

4. Conclusiones

La distrofia miotónica del tipo 1 es causada por la acumulación de repeticiones CUG en el ARN, con lo que se forma una estructura anormal que puede capturar proteínas cruciales y esenciales. La investigación muestra en esas repeticiones los desajustes U-U. Mediante la introducción de moléculas de agua, insertadas como puentes, estabilizan la hélice y cambian la conformación de la hélice.

Al identificar el agua como puente, también se descubre por qué estos dúplex son tóxicos y resistentes, abriendo nuevos enfoques terapéuticos, como el diseño de medicamentos que puedan modificar estas interacciones y reducir las consecuencias patológicas de la DM1, entre otras posibles soluciones.

En definitiva, este estudio muestra que la biología molecular no siempre se ajusta a esquemas lineales: la información genética puede quedar distorsionada no en la proteína final, sino en la propia arquitectura del ARN, lo que obliga a replantear la interpretación clásica del dogma central.

5. Análisis crítico

El estudio presenta limitaciones metodológicas:

- La cristalografía ofrece una visión estática bajo condiciones artificiales.

- El análisis se restringió a tres repeticiones CUG, cuando en la DM1 se acumulan cientos.
- No se incluyeron proteínas clave como MBNL1, cuya interacción directa es esencial.

En relación con el **dogma central de la biología molecular** ($\text{ADN} \rightarrow \text{ARN} \rightarrow \text{proteína}$), este trabajo muestra una excepción: aquí la patología no se debe a una alteración en la secuencia de proteínas, sino a la estructura secundaria del ARN en sí misma. Las repeticiones CUG no cumplen la función de codificar información para una proteína funcional, sino que generan estructuras anómalas que secuestran proteínas reguladoras y alteran la expresión génica. En este sentido, el estudio desafía la visión lineal del dogma central y resalta que el ARN puede ser no solo intermediario de la información, sino también agente directo de enfermedad.

6. Propuesta

A partir de los hallazgos, surge una pregunta de investigación futura.

¿Aprovechando la química de la hidrólisis y la sustitución controlada de moléculas de agua por ligandos podrían aprovecharse los estados conformacionales mediados por agua en los desajustes U–U como dianas terapéuticas, por ejemplo, mediante el diseño de pequeñas moléculas o de iones metálicos que estabilicen selectivamente una conformación específica y disminuyan la toxicidad de los ARN CUG en la DM1?

De este modo, sería posible reconfigurar la estructura del ARN patógeno y, en consecuencia, abrir nuevas vías para el desarrollo de terapias más eficaces y seguras.

Referencias

- [1] Wang, S.-C., Chen, Y.-T., Satange, R., Chu, J.-W., & Hou, M.-H. (2023). Structural basis for water modulating RNA duplex formation in the CUG repeats of myotonic dystrophy type 1. *Journal of Biological Chemistry*, 299(7), 104864. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104864>
- [2] Kiliszek, A., Kierzek, R., Krzyzosiak, W. J., & Rypniewski, W. (2009). Structural insights into CUG repeats containing the ‘stretched U–U wobble’. *Nucleic Acids Research*, 37(12), 4149–4160. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp365>
- [3] Watson, J. D., & Crick, F. H. C. (1953). Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737–738. <https://doi.org/10.1038/171737a0>