

INVESTIGACION *y* CIENCIA

OCTUBRE 2003
5,50 EURO

Edición española de
**SCIENTIFIC
AMERICAN**

LA INFORMACION EN EL UNIVERSO HOLOGRAFICO

INTERFERENCIA DE ARN

INFORMATIZACION Y DESARROLLO HUMANO

EL ORACULO DE DELFOS

DINAMICA DE AGREGADOS ATOMICOS

LAS ESTRELLAS BINARIAS



3

HACE...

50, 100 y 150 años.

4

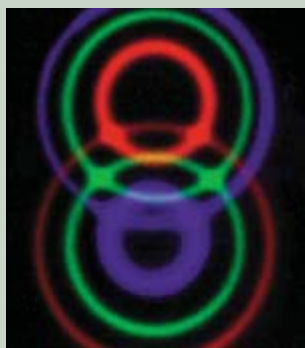
APUNTES

Física de fluidos,
Astronomía...
Historia de la física...
Micromecánica...
Percepción...
Biofísica.

28

CIENCIA Y SOCIEDAD

Información cuántica,
estado de la cuestión...
Genoma humano,
orden interno... Agua,
estructura vibracional.



34

DE CERCA

Veinticinco años después.



44 El oráculo de Delfos

*John R. Hale, Jelle Zeilinga De Boer
Jeffrey P. Chanton
y Henry A. Spiller*

Los griegos de la Antigüedad clásica andaban en lo cierto cuando afirmaban que los vapores procedentes del interior de la Tierra inspiraban a las sacerdotisas.



6

Interferencia de ARN

Nelson C. Lau y David P. Bartel

La mayoría de las células animales y vegetales contienen un sistema de silenciamiento de genes. Se valen del mismo para triturar el ARN que producen.



14

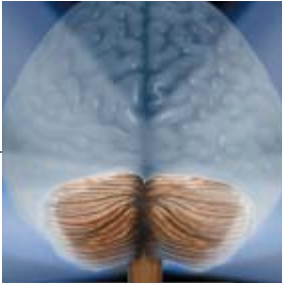
Informatización y desarrollo humano

Mark Warschauer

En la difusión de la informática no cuenta tan sólo la mera disyuntiva entre tener y carecer.



20



Reconsideración del cerebelo

James M. Bower y Lawrence M. Parsons

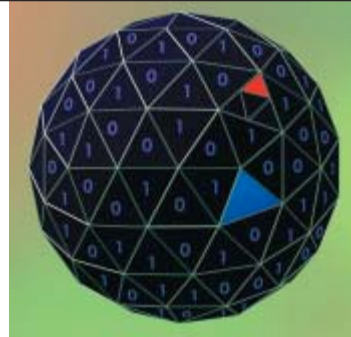
Sabemos ahora que el cerebelo, largamente tenido por mero coordinador cerebral de los movimientos del cuerpo, se halla activo durante un extenso repertorio de actividades perceptivas y cognitivas.

36

La información en el universo holográfico

Jacob D. Bekenstein

Los resultados teóricos relativos a la entropía de los agujeros negros llevan a concluir que el universo podría ser un inmenso holograma.



52

Dinámica de agregados atómicos

Lutz Poth, Eric S. Wisniewski y A. Welford Castleman, Jr.

El estudio de la química de los agregados en la escala de los femtosegundos proporciona abundante información sobre el instante efímero en el que los reactivos se transforman en los productos de la reacción.

62

Primates del Mioceno

David R. Begun

Durante el Mioceno, más de 100 especies de primates poblaron el Viejo Mundo. Nuevos fósiles indican que el antepasado de los grandes antropomorfos y de los humanos no procede de Africa, sino de Eurasia.

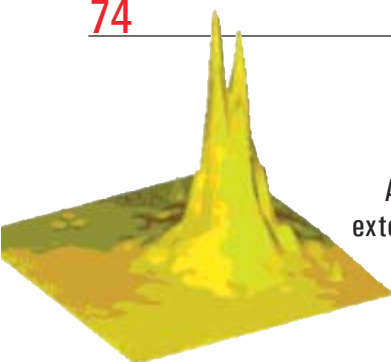


74

Las estrellas binarias

Teodoro Vives

Al descubrir su verdadera naturaleza, William Herschel extendió las leyes de la física más allá del sistema solar. Hoy día son un verdadero laboratorio de astrofísica.



83

CURIOSIDADES DE LA FÍSICA

Física del giroscopio,
por Wolfgang Bürger



86

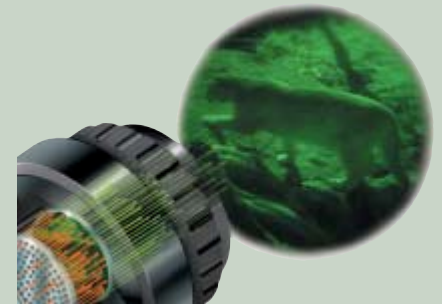
JUEGOS MATEMÁTICOS

La paradoja de la Biblioteca de Babel,
por Juan M.R. Parrondo

88

IDEAS APLICADAS

Visión nocturna,
por Mark Fischetti



90

LIBROS

Ciencia romántica, Goethe...
Hitos de la era espacial.



96

AVENTURAS PROBLEMÁTICAS

Pinchazos en corto,
por Dennis E. Shasha

INVESTIGACION CIENCIA

DIRECTOR GENERAL José M.^a Valderas Gallardo
DIRECTORA FINANCIERA Pilar Bronchal Garfella
EDICIONES Juan Pedro Campos Gómez
PRODUCCIÓN M.^a Cruz Iglesias Capón
Bernat Peso Infante
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orens Delgado
Olga Blanco Romero
EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.^a
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie
EXECUTIVE EDITOR Mariette DiChristina
MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting
NEWS EDITOR Philip M. Yam
SPECIAL PROJECTS EDITOR Gary Stix
REVIEWS EDITOR Michelle Press
SENIOR WRITER W. Wayt Gibbs
EDITORS Mark Alpert, Steven Ashley,
Graham P. Collins, Carol Ezzell,
Steve Mirsky y George Musser
PRODUCTION EDITOR Richard Hunt
VICE PRESIDENT AND MANAGING DIRECTOR, INTERNATIONAL
Dean Sanderson
PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER
Gretchen G. Teichgraber
CHAIRMAN Rolf Grisebach

DISTRIBUCION

para España:

LOGISTA, S. A.

Aragoneses, 18
(Pol. Ind. Alcobendas)
28108 Alcobendas (Madrid)
Tel. 914 843 900

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.

Muntaner, 339 pral. 1.^a
08021 Barcelona
Teléfono 934 143 344

PUBLICIDAD

GM Publicidad
Edificio Eurobuilding
Juan Ramón Jiménez, 8, 1.^a planta
28036 Madrid
Tel. 912 776 400
Fax 914 097 046

Cataluña:
QUERALTO COMUNICACION
Julián Queraltó
Sant Antoni M.^a Claret, 281 4.º 3.^a
08041 Barcelona
Tel. y fax 933 524 532
Móvil 629 555 703

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

Esteban Santiago: *Interferencia de ARN*; Luis Bou: *Informatización y desarrollo humano, Reconsideración del cerebelo y Aventuras problemáticas*; Ramón Pascual: *La información en el universo holográfico*; José M. García de la Mora: *El oráculo de Delfos*; Julio A. Alonso: *Dinámica de agregados atómicos*; Carlos Lorenzo: *Primates del Mioceno*; J. Vilardell: *Hace..., Apuntes e Ideas aplicadas*; Jürgen Goicoechea: *Curiosidades de la física*



Portada: Kenn Brown

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.^a
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344
Fax 934 145 413

Precios de suscripción:

	Un año	Dos años
España	60,00 euro	110,00 euro
Extranjero	85,00 euro	160,00 euro

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 5,50 euro
Extraordinario: 6,00 euro

—El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

Difusión controlada

Copyright © 2003 Scientific American Inc., 415 Madison Av., New York N. Y. 10017.

Copyright © 2003 Prensa Científica S. A. Muntaner, 339 pral. 1.^a 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista. El nombre y la marca comercial SCIENTIFIC AMERICAN, así como el logotipo correspondiente, son propiedad exclusiva de Scientific American, Inc., con cuya licencia se utilizan aquí.

ISSN 0210136X

Dep. legal: B. 38.999 – 76

Imprime Rotocayfo-Quebecor, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

...cincuenta años

VERDURAS PARA CENAR. «Numerosos científicos de todo el mundo muestran su interés por las posibilidades alimenticias de unas plantas acuáticas, las algas. Se deduce de experimentos de laboratorio que cada hectárea dedicada al cultivo del alga *Chlorella* produciría al año alrededor de media tonelada de proteína y unos 75 kilogramos de grasa, cifras astronómicas comparadas con las tasas de producción actuales de la agricultura clásica. Que las algas puedan contribuir de modo apreciable al abastecimiento mundial de alimentos dependerá del costo y del rendimiento de los cultivos a gran escala. La producción de una tonelada de proteína de alga requiere del orden de 1,1 toneladas de nitrato potásico y 0,75 toneladas de sulfato amónico.»

...cien años

EL FRACASO DE LANGLEY. «A quienes de veras se interesan por la navegación aérea les pesará el fracaso del último experimento del profesor Samuel Pierpoint Langley, no tanto porque el aparato se negase a volar, sino por los adversos comentarios que el intento ha suscitado en la prensa. El artefacto es el resultado de años de arduos estudios y experimentación incansante. Que haya fallado debe considerarse simplemente como una etapa más hacia la solución del problema de la navegación aérea, y no como un rotundo fracaso sin salvación posible. En el informe del profesor C. L. Manley consta que se halló dañado el embrague que sujetaba el aparato en la guía de lanzamiento; debió de soltarse en el instante de la caída.» [*Nota de la redacción: el fracaso de esta prueba y el de otra posterior, del 8 de diciembre de 1903, produjeron unas críticas públicas tan cáusticas que Langley renunció a sus investigaciones en el campo de la aviación.*]

¿ME DA FUEGO? «Por ley del 10 de mayo de 1903, Alemania ha prohibido el uso de fósforo blanco en la fabricación de cerillas. El gobierno ha comprado una nueva sustancia, hecha de fósforo rojo y clorato potásico, que sustituirá al deletéreo y peligroso fósforo blanco. Pese a su elevado punto de ignición, la nueva sustancia puede encenderse frotándola contra casi cualquier material —lija, ladrillo, suela de zapato, tela áspera, etcétera—. Es una gran ventaja que no se encienda fácilmente, e importante: basta recordar los incendios que ha causado la ignición de las cerillas de fósforo blanco por acción de los rayos solares.»

SALUBRIDAD AMERICANA. «Desde la ocupación americana de Cuba, la fiebre amarilla se está gradualmente erradicando. Tan notable cambio sanitario se debe en parte a la destrucción por los médicos militares de las viejas supersticiones, en parte al exterminio sistemá-

tico de los mosquitos. Los expertos de nuestro ejército han disipado la creencia, tan común, de que la fiebre amarilla es una enfermedad mortal terriblemente contagiosa; han demostrado que la transmiten los mosquitos. Hasta tal punto han sido fructíferas las tentativas de exterminar el insecto que, con el tiempo, las ciudades cubanas estarán tan libres de la fiebre amarilla como nuestros puertos del sur.»

HORMIGAS. «Una consecuencia imprevista del avenamiento de Nueva Orleans es la aparición de hordas de hormigas, que se han vuelto tan amenazadoras como las plagas de Egipto. Atacan la obra de carpintería de las casas. Rápidamente la destruyen y se abren camino hacia los almacenes donde se guardan productos valiosos. En terrenos húmedos no pueden reproducirse; pero ahora que ya no hay humedad, se resisten a la extinción.»

...ciento cincuenta años

CARBÓN PARA LOS TRENES. «Con pocas excepciones, la madera es el único combustible de los motores de locomotora. Está escaseando y encareciéndose tanto que debe buscársele un sustituto. En primer lugar, se propone la antracita, el más barato y el que menos humos y residuos produce. Pero se cree que destruye con tal rapidez la caldera que su uso es ineconómico. Otras objeciones se basan en la intensidad del calor. Sin embargo, el motor Millholland obvia esos inconvenientes. La compañía Ferrocarriles de Reading, en Pennsylvania, utiliza ya para su servicio regular veintiocho locomotoras de primera clase, basadas en el sistema Millholland, que emplean exclusivamente antracita. No hay ingeniero que recurra a una locomotora que queme madera si puede conseguir una de carbón; dan mucho menos trabajo y producen un mayor rendimiento.»



El avión de Langley en su catapulta, 1903

FISICA DE FLUIDOS

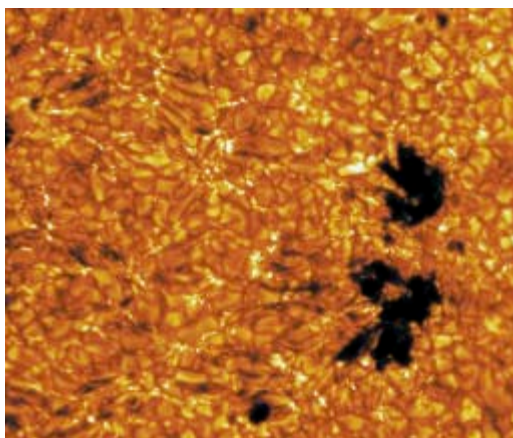
Un martillo de agua luminoso

La sonoluminiscencia consiste en la generación de luz en un fluido por medio de ondas sonoras. A finales de 2002 el fenómeno dio lugar a una polémica. La revista *Science* publicó un artículo que anunciaba la consecución de la fusión del hidrógeno por medio de la sonoluminiscencia (en la que se genera en un punto un calor muy intenso). Muchos lo compararon despectivamente a la fusión fría, el espejismo científico que generó tanto revuelo años atrás, y acusaron a la revista de publicar un material poco de fiar. Pero la sonoluminiscencia en sí es respetable. Hace ocho años publicamos un artículo de Seth Putterman donde se abordaban sus fundamentos, aún no del todo claros. Ahora, Putterman

y sus colaboradores acaban de dar a conocer una nueva forma de producirla, más eficaz que enviar ondas sonoras hacia el interior del fluido, como se venía haciendo. Un tubo de unos 50 centímetros de largo y unos 4 de diámetro, relleno de agua con un poco de xenón diluido, un “martillo de agua”, se agita, con una fuerza que dobla la de la gravedad, de manera que el líquido se mueva hacia un extremo distinto en cada mitad del tubo y se abra un vacío de un centímetro en medio. Cuando el vacío se cierra, una onda de choque crea burbujas en el agua; su derrumbe emite impulsos de luz, en su mayor parte ultravioletas, de menos de un nanosegundo de duración.

ASTRONOMIA

Nueva luz sobre el viejo Sol



Un equipo encabezado por Tom Berger, del Laboratorio de Astrofísica y del Sol de Lockheed Martin, en Palo Alto (California), ha conseguido las fotos de mayor resolución que se hayan tomado del Sol. Las imágenes, donde se distinguen detalles de sólo 75 kilómetros de ancho, revelan una fotosfera, antaño supuesta plana y sin rasgos, dotada de una sorprendente estructura. Los gránulos, cada uno mayor que España, resultan del borboteo del calor procedente del interior; las manchas y demás “poros” oscuros se muestran hundidos en la superficie. Las fáculas (zonas de mayor brillo entre los gránulos) parecen elevarse por encima de la superficie; quizá sean la razón del aumento de actividad durante los máximos solares.

—Philip Yam

La superficie del Sol aparece plagada de gránulos y otras estructuras

TOM BERGER Laboratorio de Astrofísica y del Sol Lockheed Martin

HISTORIA DE LA FISICA

La fragilidad de la memoria

La investigación histórica puede demorarse, invertir esfuerzos considerables, en asuntos que parecen minucias. Un doctorando italiano, Alberto De Gregorio, ha encontrado pruebas documentales de que el equipo de Fermi no descubrió los efectos de la moderación de neutrones, que serían fundamentales para el control de la fisión nuclear, el 22 de octubre de 1934, sino dos días antes. De Gregorio percibe en este hallazgo la importancia de un síntoma. La historia de aquellos días se ha escrito a partir de los recuerdos, contados casi medio siglo después, de algunos miembros de aquel célebre grupo, como Segrè, Pontecorvo —que se pasaría a la Unión Soviética, famoso episodio de la guerra fría, donde enunciaría la hipótesis de las oscilaciones neutrónicas— y Amaldi. De Gregorio piensa que la fecha que aportaron procede en realidad de la biografía de Fermi escrita por su viuda en 1954. El error se habría propagado desde ahí. ¿No les fallaría también la memoria en

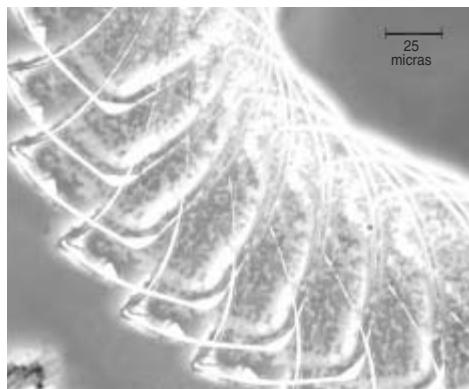
más cosas? Segrè, por ejemplo, explicó que Fermi no quería poner nombre a los transuránidos que creía haber descubierto, cuando consta que en su laboratorio los llamaban ausonium y hesperium. La disolución del pasado con el tiempo deja también lugar para el misterio. Los documentos consultados por De Gregorio se encuentran en la *Domus Galilaeana* de Pisa, que alberga un vasto archivo de los trabajos de Fermi en su etapa italiana. La colección acaba el 26 de octubre de 1938. Ese mismo día desapareció, sin que nunca más se volviera a saber de él, otro de los grandes físicos italianos, Ettore Majorana. Leonardo Sciascia escribió un libro sobre éste, *La scomparsa de Majorana*, donde se permitía imaginar, a partir de un vago y lejano rumor, si no se habría retirado a la cartuja en la que quizá se recluyó también un tripulante del *Enola Gay*. Pero, pese a que fuera autor de novelas entre filosóficas y policíacas, no soñó con el extraño nexo que insinúa De Gregorio.

MICROMECHANICA

Motores bacterianos

La afición por combinar microbios y máquinas se extiende entre los ingenieros de sistemas micromecánicos. Con paciencia, algunos han logrado que los rotativos flagelos de ciertas bacterias actúen como bombas y válvulas. Ahora hay investigadores que unen microbios para que eleven y muevan objetos de una manera que recuerda mucho a los motores fuera borda. *Serratia marcescens* se adhiere por sí sola a las superficies y facilita así que se las enganche a otros dispositivos, según Linda Turner, del Instituto Rowland, en la Universidad de Harvard. Hasta unas 50 pueden cubrir una cuenta de plástico del tamaño de una célula sanguínea; cuando están muy compactadas, los flagelos se influyen entre sí y la coordinación mejora. Turner espera guiar las bacterias, que nadan más o menos a un milímetro por minuto, con señales luminosas o químicas. Un tapiz de bacterias repartiría las sustancias cargadas de gas con mayor rapidez que la mera difusión, y facilitaría la mezcla y agitación de fluidos melosos.

—Charles Choi



LINDA TURNER Instituto Rowland

Transportan esta placa de silicona unas bacterias que tiene debajo. La llevan de derecha a izquierda; se ha fotografiado el movimiento a intervalos de cinco segundos

PERCEPCION

Golpe por golpe

Cuando dos niños que se pelean se quejan de que el otro ha golpeado más fuerte, puede que ambos digan la verdad. Investigadores del Colegio Universidad de Londres realizaron experimentos en los que a parejas de sujetos se les decía que devolvieran, con la misma fuerza, los golpes que recibieran en un dedo. La violencia se intensificaba rápidamente: los voluntarios aumentaban su fuerza en un 38 por ciento a cada turno. Conjeturan esos científicos que los sujetos se quedaban cortos al calcular la fuerza que



RUBBERBALL Getty

Calibrar exactamente la fuerza de un golpe depende de que estamos dando o recibiendo

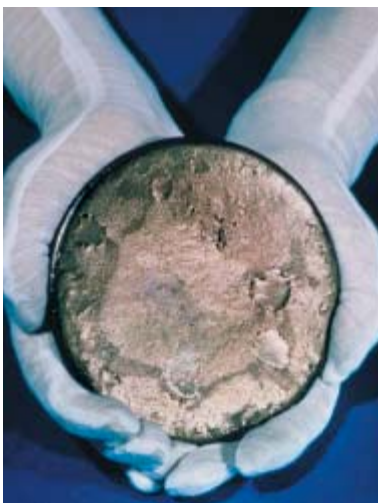
aplicaban porque el cerebro, cuando ha de planear un movimiento, puede que atenúe la sensación que producirá. Quizá libere así recursos neurales que dejen al cerebro mejor dispuesto para recibir estímulos. Con el objeto de respaldar su teoría, se pidió a los participantes que devolvieran los golpes con un joystick, no directamente con los dedos. Ese método esquivó los mecanismos predictivos del cerebro: los sujetos reproducían exactamente la violencia sufrida.

—Philip Yam

BIOFISICA

Vulnerabilidad del ADN

Es bien sabido que los electrones con gran energía —del orden de megaelectrón-volt, alrededor de un millón de veces la de un fotón de luz visible— dañan el ADN. No es su impacto directo en los átomos la causa de ese deterioro, sino la estela de electrones de menor energía, entre 1 y 20 electrón-volt (eV), que dejan a su paso. Antes de 2000, se pensaba que un electrón secundario había de tener más de 10 eV de energía para degradar el ADN —la necesaria para ionizarlo—. Pero un grupo de Quebec demostró que bastaban 3 eV. Parece que estos electrones débiles atacan ambas hebras de la macromolécula ligándose a una molécula de una de ellas. El ion resultante se desintegra; los fragmentos dañan la otra hebra por medio de reacciones químicas. La maquinaria reparadora del ADN puede restañar lesiones sueltas, pero fallará cuando se acumulen en poco espacio o se produzcan alteraciones complejas. El grupo de Tilmann Märk,



de Innsbruck, ha observado ahora la nocividad de electrones de bastante menos de 1 eV (una energía propia de luz infrarroja). No han estudiado moléculas de ADN en sí, sino nubes gaseosas de bases de ADN, portadoras de información, y de dexasirribosa, uno de los componentes estructurales. También ahí parece que las moléculas se fragmentan tras incorporarse los electrones. Han comprobado además que la sustitución de un hidrógeno por cloro en las bases uracilo centuplica la probabilidad de que los electrones las desintegren. Los de Quebec, con moléculas enteras, estudian la sustitución por bromo. La sensibilización depende de la secuencia de bases en que se introduzca la sustitución; podría indicar una manera de atacar las células tumorales en sitios concretos del ADN.

—Graham P. Collins

El uranio emite partículas alfa; cada una genera en un tejido 160.000 electrones de baja energía

DEPARTAMENTO DE ENERGIA DE EE.UU. SPL/Photo Researchers, Inc.



Interferencia de ARN

La mayoría de las células animales y vegetales contienen un sistema de silenciamiento de genes. Se valen del mismo para triturar el ARN que producen

Nelson C. Lau y David P. Bartel

Cuando se observa una célula viva sobre el porta de un microscopio parece sosegada. Pero debajo de esa quietud externa se esconde una frenética actividad bioquímica. El genoma de ADN del interior de una célula vegetal o animal contiene millones de genes. Dejada a su aire, la maquinaria de transcripción de la célula expresaría de inmediato cada uno de los genes del genoma: desenrollaría la doble hélice del ADN, transcribiría cada gen en su correspondiente ARN mensajero de una hebra (ARNm) y, por último, traduciría los mensajes de ARN en sus proteínas.

Ninguna célula podría trabajar con semejante alboroto. Deben las células silenciar la mayoría de sus genes, para permitir que entre en acción el subgrupo apropiado. En la mayoría de los casos, el código del ADN de un gen se transcribe en ARNm sólo si una determinada proteína se ha acoplado, en su ensamblaje, a una región reguladora especial del gen.



Algunos genes, sin embargo, son tan subversivos, que nunca se les debería conceder la libertad de expresión. Si a los genes de los elementos genéticos móviles se les dejara emitir sus mensajes de ARN, podrían saltar de un punto a otro del ADN produciendo cáncer u otras enfermedades. En la misma senda, si se permitiera a los virus expresar su mensaje sin ningún control, no tardarían en secuestrar los mecanismos celulares de síntesis de proteínas para aplicarlos a la fabricación de proteínas víricas.

Las células disponen de medios preventivos y de contragolpe. Hace ya algún tiempo se identificó un sistema, la respuesta de interferón, que las células humanas despliegan cuando los genes víricos penetran en su interior. La respuesta puede impedir la expresión de casi todos los genes. El proceso recuerda la parada de las prensas por orden gubernativa.

En fecha más reciente se descubrió un mecanismo de seguridad mucho más enérgico y preciso; lo poseen casi todas las células animales y vegetales. A este sistema censor se le conoce por interferencia de ARN, abreviado en iARN. Cuando se expresa un gen amenazador, la maquinaria de la iARN corre a silenciarlo: intercepta y destruye sólo el ARNm transgresor, sin perturbar los mensajes de los genes restantes.

Conforme se ha ido sondeando el modo de operar del censor celular y determinando los estímulos que lo activan, ha aumentado el interés de los expertos. Pues, en línea de principio, cabe la posibilidad de idear formas de obligar a la iARN a silenciar genes implicados en el cáncer, en las infecciones víricas y en otras patologías. De lograr materializarlo, nos hallaríamos ante un prometedor campo, inédito, para la medicación.

Mientras llega ese día, los investigadores que trabajan con plantas, moscas y otros organismos experimentales han conseguido ya que la iARN suprima casi cualquiera de los genes en estudio, lo que les permite intuir la función del gen. En cuanto herramienta de investigación, la iARN ha tenido un éxito inmediato. Merced a ella, centenares de laboratorios abordan ya cuestiones que estaban lejos de su alcance hace escasos años.

Aunque la mayoría de los grupos de investigación utilizan la interferencia de ARN como medio para conseguir un fin, algunos se han centrado en la propia naturaleza del fenómeno. A nosotros nos interesa el papel de la maquinaria de la iARN en el desarrollo normal de plantas, hongos y animales, sin excluir al hombre.

Un silencio extraño

Las primeras pistas sobre la existencia de la iARN aparecieron trece años atrás. Richard A. Jorgensen, hoy en la Universidad de Arizona, y Joseph Mol, de la Libre de Amsterdam, cada uno por su cuenta, insertaron en petunias de flor púrpura copias adicionales del gen de su pigmento nativo. Confiaban en que las plantas, así manipuladas, dieran flores de un violeta más intenso. Pero los pétalos de sus petunias se tiñeron de manchas blancas.

Jorgensen y Mol dedujeron que las copias extra habían despertado la censura de los genes del pigmento púrpura, incluidos los genes naturales de las petunias; el fenómeno provocó la aparición de flores variegadas o albinas. A esta censura doble, sobre un gen insertado y el gen nativo correspondiente, la llamamos cosupresión. Más tarde se observaría en hongos, mosca del vinagre y otros organismos.

Las primeras pistas para desentrañar el misterio en torno al silenciamiento de los genes llegaron unos años después. William G. Dougherty, de la Universidad estatal de Oregón, había empezado con su grupo a investigar plantas de tabaco especiales: habían sido manipuladas genéticamente para que incluyeran en su ADN varias copias del gen CP del virus del grabado del tabaco (*Marmor erodens*). El gen CP determina la profetina de la cubierta vírica.

Cuando estas plantas se expusieron al virus, algunas permanecieron inmunes a la infección. Dougherty atribuyó la inmunidad a la cosupresión. Las plantas reaccionaban ante la expresión inicial de sus genes CP de origen foráneo mediante la inactivación de dicha expresión y, luego, mediante el bloqueo también de la



1. LAS PRIMERAS PISTAS sobre la existencia de censores de genes en el reino vegetal se recabaron entre las petunias púrpura. Tras insertar genes adicionales de pigmentos en plantas normales (*izquierda*), echaron flores ribeteadas de blanco o con extensas zonas albinas (*centro y derecha*).

expresión del gen CP del virus invasor (que necesita la proteína de la cubierta para producir la infección). El laboratorio de Dougherty prosiguió su trabajo. Demostró que la inmunidad no requería la síntesis de la proteína de la cubierta por las plantas; debía haber algo, relacionado con el ARN transcrito desde el gen CP, que diera cuenta de la resistencia opuesta por las plantas a la infección.

El grupo reveló que las plantas no sólo podrían inactivar genes específicos en los virus, sino que también estos agentes podrían disparar el silenciamiento de genes seleccionados. Algunas plantas de Dougherty que no lograron suprimir por sí mismas sus genes CP, se infectaron con el virus, que se replicaba sin problemas en las células vegetales. Cuando los investigadores midieron, más adelante, el ARN transcrito por los genes CP de las plantas afectadas, vieron que estos mensajes se habían desvanecido casi por completo: la infección había provocado la inactivación de los genes CP.

Mientras tanto los biólogos que experimentaban con el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, un gusano diminuto y transparente, andaban desconcertados en su empeño por averiguar qué ocurría cuando usaban ARN “antisentido” para inactivar los genes que estudiaban. Propio del ARN antisentido es emparejarse con una secuencia determinada de ARNm, a la manera en que dos hebras complementarias de ADN se entrelazan para formar una hélice doble. Cada hebra de ADN o de ARN es una cadena de nucleótidos, representados por las letras A, C, G y U (este último en el ARN) o T (en el ADN). Un nucleótido de C se enlaza siempre con otro de G, y uno de A se empareja con otro de U o de T. Una hebra de ARN antisentido se une con la hebra de un ARNm complementario y crean una estructura bicatenaria, incapaz de traducirse en una proteína útil.

Con el paso de los años, estos experimentos con ARN antisentido acometidos en diversos organismos alcanzaron un éxito desigual. Sin embargo, fue para todos una sorpresa que el ARN “con sentido” bloqueara la expresión del gen. El ARN con sentido tiene la misma secuencia que el ARNm diana, razón por la cual no puede formar doble hélice con el ARN mensajero.

La escena estaba preparada para el experimento decisivo. Se llevó a cabo, unos cinco años más tarde, en los laboratorios de Andrew Z. Fire, de la Institución Carnegie de Washington, y Craig C. Mello, de la facultad de medicina de la Universidad de Massachusetts. Fire y Mello sospecharon que las preparaciones anteriores de ARN con sentido y ARN antisentido que se inyectaban a los gusanos carecían de la pureza exigida; probablemente, contenían trazas de ARN bicatenario. Quizás ese ARN bicatenario alertaba a los censores, pensaron.

Para comprobar sus sospechas, Fire, Mello y sus colaboradores inocularon en los nemátodos ora ARN monocatenario, ora ARN bicatenario, correspondiente al gen *unc-22*. (Este gen desempeña un papel destacado en la función muscular.) Las cantidades elevadas de ARN *unc-22* monocatenario, con sentido o antisentido, apenas si ejercían efecto alguno en los gusanos. Pero bastaban unas pocas moléculas del ARN *unc-22* bicatenario para inducirles espasmos, en ellos y en su progenie. Se hallaban ante un signo inequívoco de que algo había comenzado a interponerse en el camino de la expresión del gen *unc-22*. Fire y

Resumen/Interferencia de ARN

- Se ha convertido en práctica rutinaria la inserción, en organismos experimentales, de genes manipulados. Se trata de una técnica conocida desde hace cierto tiempo. Muy reciente, sin embargo, es el descubrimiento de un medio eficaz y apropiado para silenciar, en el mismo interior celular, un gen específico.
- En su mayoría, las células animales y vegetales poseen mecanismos internos que emplean formas insólitas de ARN, molécula mensajera genética, para acallar determinados genes de un modo natural.
- Esta maquinaria ha evolucionado. Protege de genes hostiles a la célula y regula la actividad de los normales durante el desarrollo celular. La investigación del proceso abre el camino para la fabricación de fármacos que se apoyen en los mecanismos de interferencia de ARN para prevenir o curar ciertas patologías.

Mello observaron idéntico, y sorprendente, efecto silenciador en casi todos los genes que estudiaron, desde los musculares a los genes de la fertilidad y viabilidad. Denominaron a este fenómeno “interferencia de ARN” (iARN), para resaltar el papel clave del ARN bicatenario en la censura del gen correspondiente.

Los estudiosos de vegetales y hongos centraron también su atención sobre el ARN bicatenario en su búsqueda del responsable del silenciamiento. Demostraron que las hebras de ARN que podían plegarse sobre sí mismas para formar largas tiras de ARN bicatenario constituían potentes inductores del silenciamiento. Otros análisis revelaron que, en la cosupresión, se requería un gen que capacita a las células para convertir ARN monocatenario en ARN bicatenario.

De tal gavilla de hallazgos cabía inferir que las peñas de Jorgensen y Mol reconocían los genes extra del pigmento como insólitos (por un mecanismo que sigue siendo misterioso) y convertían su ARN mensajero en ARN bicatenario, que provocaba el silenciamiento tanto de los genes extra como de los nativos.

El concepto de un ARN bicatenario inductor explica también por qué la infección vírica amordazaba los genes CP en las plantas de Dougherty. El virus del tabaco *Marmor erodens* había producido ARN bicatenario del genoma vírico completo a medida que iba reproduciéndose, un fenómeno que acontece con muchos virus. Las células vegetales respondían bloqueando los mensajes de ARN de todos los genes asociados con el virus, incluidos los genes CP incorporados en el ADN de la planta.

Nadie entendía que semejante sistema, enérgico y ubicuo, de regulación de la expresión génica hubiera pasado inadvertido tanto tiempo. Levantado el velo del misterio que le envolvía, genéticos y bioquímicos se han volcado ahora en el análisis de su mecanismo de acción.

Corte y empalme de los mensajes genéticos

Pronto se confirmó el fenómeno de la interferencia de ARN en algas, platelmintos y mosca del vinagre; ramas dispares del árbol evolutivo. La demostración de su presencia en células humanas típicas y de otros mamíferos resultó, sin embargo, una empresa harto más compleja.

Cuando una célula humana se infecta con un virus que produce ARN bicatenarios, puede entrar en un estado que podríamos llamar de “cerrojazo”: la en-

Los autores

NELSON C. LAU Y DAVID P. BARTEL se han ocupado del estudio de moléculas de ARN minúsculas que regulan la expresión génica. Lau trabaja en el Instituto Whitehead y en el Tecnológico de Massachusetts; en este último enseña Bartel.



2. LOS NEMATODOS LUMINISCENTES demostraron que la interferencia de ARN operaba en los animales, no sólo en las plantas. Cuando los gusanos cuyas células expresan un gen determinante de una proteína fluorescente (izquierda) se tratan con ARN bicatenario correspondiente al gen, desaparece la luz (derecha).

zima PKR bloquea la traducción de todos los ARN mensajeros —normales y víricos— y otra enzima, la ARNasa L, destruye indiscriminadamente los ARN mensajeros. Estas reacciones ante los ARN bicatenarios se integran en la respuesta al interferón; se les considera componentes de la misma porque se disparan más fácilmente después de que las células hayan estado expuestas a interferones, moléculas que las células infectadas segregan para alertar de peligro a las células vecinas.

Por desgracia, cuando los investigadores introducen ARN bicatenarios artificiales (los empleados para inducir la interferencia de ARN en gusanos y moscas) en el interior de células de mamíferos maduros, la respuesta al interferón inactiva todos y cada uno de los genes de la célula. Se requería, pues, conocer mucho mejor el funcionamiento de la interferencia de ARN antes de que pudiera usarse de manera rutinaria sin hacer saltar las alarmas del interferón. Además de los investigadores pioneros, que ya hemos mencionado, Thomas Tuschl, de la Universidad Rockefeller, Philip D. Zamore, de la facultad de medicina de la Universidad de Massachusetts, Gregory Hannon, del Laboratorio Cold Spring Harbor de Nueva York, y muchos otros han contribuido a lo que hoy sabemos sobre el mecanismo de la transferencia de ARN.

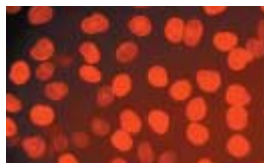
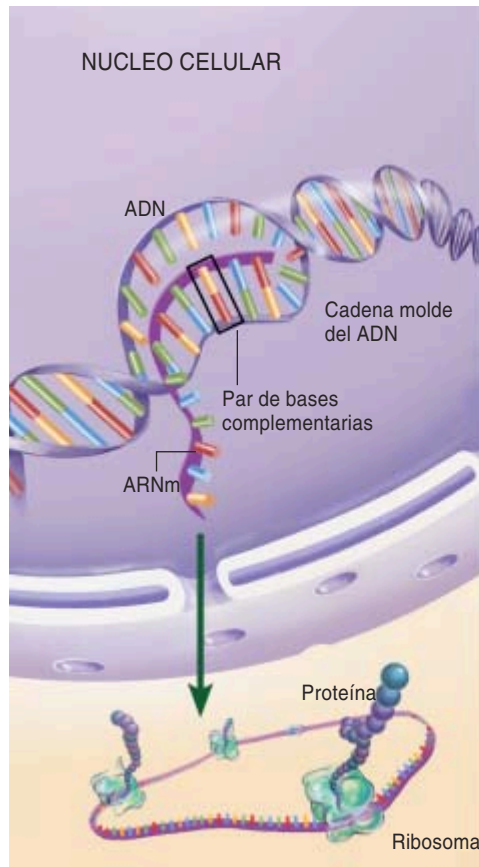
¿Cómo opera la iARN? En el interior de una célula, el ARN bicatenario sale al encuentro de la enzima “Dicer” (“la tajadora”). Mediante el proceso químico de hidrólisis, Dicer trocea las cadenas largas de ARN en fragmentos, a los que se da el nombre de ARN de interferencia pequeños (ARNip). Cada ARNip consta de unos 22 nucleótidos.

La enzima Dicer corta el ARN bicatenario por puntos especiales, en lugares ligeramente no coincidentes; por ello, cada ARNip resultante tiene dos nucleótidos sin emparejar en un extremo. El dúplex ARNip se desenrolla entonces; una de las cadenas del dúplex se carga en un ensamblaje de proteínas para formar el complejo silenciador inducido por ARN (CSIR).

Dentro del complejo silenciador, la molécula de ARNip se acomoda de suerte tal, que las moléculas de ARN mensajero puedan encontrarse con ella. El CSIR se las verá con millares de ARNm diferentes que hay en cualquier célula en cualquier momento. Pero el

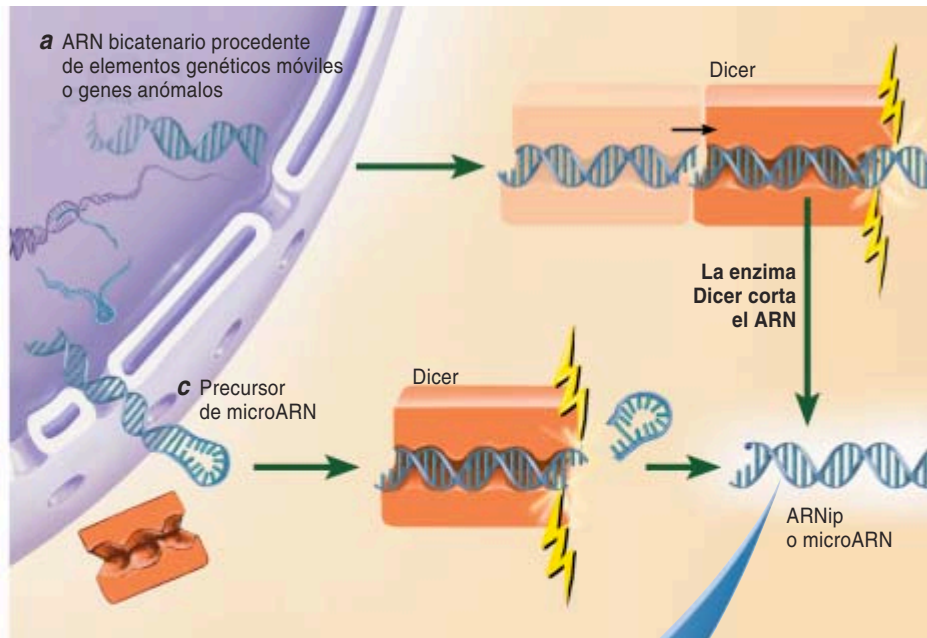
ASI FUNCIONA LA CENSURA GENETICA

EXPRESION NORMAL DE UN GEN

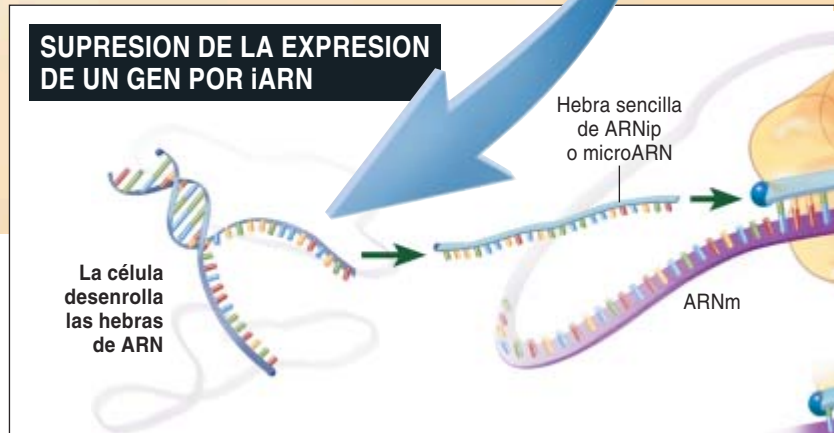


LAS CELULAS luminiscentes manifiestan la traducción correcta de un gen (que codifica la proteína "lámina") en proteína

DESENCADENANTES DEL SILENCIAMIENTO DEL ARN



SUPRESION DE LA EXPRESION DE UN GEN POR iARN



ARNip del CSIR se adherirá sólo al ARN mensajero que exactamente se complemente con su propia secuencia nucleotídica. Por tanto, a diferencia de la respuesta del interferón, el complejo silenciador es muy selectivo a la hora de escoger su ARNm objetivo.

Cuando un ARN mensajero que encaje finalmente se haya adherido al ARNip, la enzima "Slicer" ("rebanadora") parte en dos la cadena de ARN. El CSIR libera entonces los dos trozos de ARNm (incapacitados ahora para dirigir la síntesis de proteína) y prosigue en su labor. En sí mismo, el CSIR permanece intacto, libre para salir al encuentro de otro ARN mensajero y escindirlo. A través de esa vía, la iARN censura emplea trozos de ARN bicatenarios a modo de lista negra para identificar y silenciar los correspondientes ARN mensajeros.

El equipo liderado por David C. Boulcombe, del Laboratorio Sainsbury en Norwich, detectó ARNip en

vegetales. Posteriormente, el grupo de Tuschl los aisló de la mosca del vinagre y demostró su papel en la silenciamiento de genes, tras sintetizar ARNip artificiales y usarlos para dirigir la destrucción de ARNm dianas. Cuando lo consiguió, Tuschl se planteó si estos trocitos de ARN podrían deslizarse en las células de los mamíferos sin suprimir la red de alerta de la respuesta del interferón, que habitualmente se desentiende de los ARN bicatenarios de menos de 30 pares de nucleótidos. Introdujo ARNip sintéticos en cultivos de células de mamíferos. El experimento ratificó lo esperado. Se silenciaron los genes diana; nunca se activó la respuesta de interferón.

Los éxitos de Tuschl sirvieron de acicate para muchos investigadores. Desde hacía tiempo, los genéticos habían conseguido introducir genes nuevos en las células de mamíferos, sirviéndose de vectores víricos. Pero bloquear un gen de interés para determinar su