

UNA NUEVA CAPA DE INFORMACIÓN: EPITRANSCRIPTÓMICA

por RAFAEL A. CAÑAS

INVESTIGADOR DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA. FACULTAD DE CIENCIAS. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA. 4^A PLANTA EDIFICIO I+D, CAMPUS DE TEATINOS S/N 29071 MÁLAGA

RCANAS@UMA.ES

Palabras clave: epitranscriptómica, nucleósidos modificados, regulación de la traducción
Keywords: epitranscriptomics, modified nucleosides, translation regulation

Enviado: 13 noviembre 2018

Aceptado: 5 diciembre 2018

Los nucleósidos de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) sufren modificaciones químicas, principalmente en sus bases nitrogenadas, que constituyen una nueva capa de información. El conjunto de las modificaciones que sufre el ARN se conoce como epitranscriptoma. En este artículo se hace una revisión de la importancia fisiológica del epitranscriptoma, principalmente en la regulación de la traducción.

The nucleosides of nucleic acids (DNA and RNA) undergo chemical modifications, mainly in their nitrogenous bases, which constitute a new layer of information. The set of modifications suffered by RNA is known as epitranscriptome. In this article, we review the physiological importance of the epitranscriptome, mainly in the regulation of translation.

Introducción

Normalmente, en la docencia de la biología y sus ciencias hermanas se tiende a simplificar la composición de los nucleósidos, tanto del ADN como del ARN. Siempre se dice que el ADN está conformado por los desoxinucleósidos cuyas bases nitrogenadas son la adenina, la guanina, la citosina y la timina mientras que el ARN está compuesto por ribonucleósidos con las mismas bases nitrogenadas a excepción de la timina, que está sustituida por el uracilo. Aunque es cierto que tanto el ADN como el ARN se sintetizan a partir de los correspondientes cuatro nucleótidos, la composición de sus nucleósidos es mucho más rica y compleja. Esto se debe a que los nucleósidos del ADN y del ARN pueden sufrir modificaciones químicas que dan lugar a diferentes bases nitrogenadas que presentan otras características químicas. La existencia de modificaciones químicas en el ADN y en el ARN de todos los organismos y virus se conoce bien desde mediados del siglo XX, cuando se descubrió la desoxi-5-metilcitidina (dm⁵C) en el ADN y la pseudouridina (Ψ) en el ARN [1]. Desde entonces, se han identificado más alteraciones en el ADN [2], pero principalmente en el ARN donde se han descrito más de 160 modificaciones de los nucleósidos [3] (figura 1). Estos cambios se pueden deber a agentes físicos o químicos que alteran la estructura de los nucleósidos y pueden dar lugar a mutaciones, pero también pueden deberse a procesos fisiológicos celulares. En este segundo caso, estos cambios constituyen una segunda capa de información sobre la secuencia primaria de las bases nitrogenadas que permiten incluir un nivel

complementario de regulación génica. Estas modificaciones de los nucleósidos de los ácidos nucleicos son parte fundamental de los procesos epigenéticos (la epigenética es un concepto biológico muy discutido en el que no se entrará como tal; para más información sobre el término y su evolución en la biología, véase [4]). Un ejemplo perfecto de ello y ampliamente estudiado es la función de las metilaciones dm⁵C en las islas CpG del ADN genómico que promueven la inhibición de la transcripción génica. Estas metilaciones no son irreversibles o constantes y su perfil de aparición en las distintas regiones del genoma puede modificarse según las condiciones ambientales y de desarrollo [5].

Epitranscriptómica

Las modificaciones de nucleósidos en el ARN se identificaron y estudiaron inicialmente en los ARN ribosómicos (ARNr) y en los ARN transferentes (ARNt). En los ARNr tienen importancia para estabilizar el ribosoma y son fundamentales para su actividad biológica, al presentar cambios en su dinámica de aparición en función de las condiciones ambientales, lo que puede servir para regular la traducción de las proteínas [6]. Con respecto a los ARNt, un 17% de los nucleósidos son diferentes de los cuatro canónicos. En este caso, son importantes para la maduración y el plegamiento del ARNt, aunque también se suelen encontrar en el anticodón, lo que tiene especial relevancia para el reconocimiento entre el codón y el anticodón durante la traducción y, finalmente, para la incorporación de un determina-

do aminoácido a la cadena polipeptídica naciente [7]. En el resto de las especies de ARN también se han encontrado nucleósidos alternativos. Desde 1975 se conocía de la existencia de modificaciones de nucleósidos en la secuencia interna de los ARN mensajeros (ARNm), principalmente la *N*⁶-metiladenosina (m⁶A) y la 5-metilcitosina (5mC) [8][9].

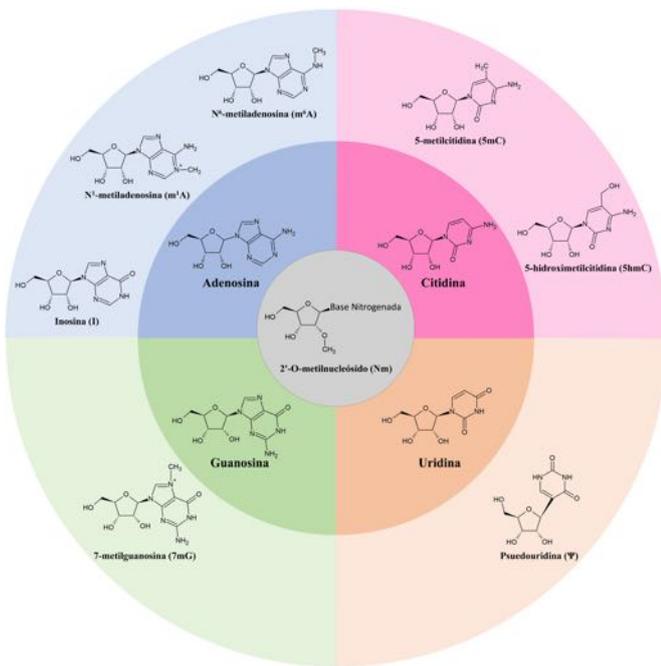


Figura 1. Ejemplos de nucleósidos modificados en el ARN.

También se conocía la existencia de 7-metilguanositratrifosfato (m⁷Gppp) en el extremo 5' del ARNm de los eucariotas, conocido como caperuza (del inglés *cap*), que tiene especial relevancia para el inicio de la traducción. Sin embargo, su estudio no se ha generalizado hasta la aparición de nuevos métodos para la caracterización del perfil de modificaciones de los nucleósidos por todo el transcriptoma (técnicas ómicas como la m⁶A-seq y la MeRIP-Seq) durante la última década. El impacto de estos estudios y sus resultados ha sido tal que se ha acuñado el término epitranscriptómica para hablar de la nueva capa de información biológica contenida en el conjunto de las modificaciones de los nucleósidos de las especies de ARN [10]. A este respecto, la epitranscriptómica se está desarrollando principalmente sobre la caracterización de los cambios de nucleósidos en el ARNm y la

relevancia que estos tienen sobre la traducción. Estas modificaciones postranscripcionales del ARN desempeñan una función esencial a la hora de determinar el proteoma celular, puesto que pueden incidir sobre la cantidad de ARNm y sobre la tasa de traducción, factores esenciales para la producción de proteínas. Básicamente, los nucleósidos modificados pueden intervenir directamente en el inicio de la traducción, ralentizar la velocidad de la elongación, alterar la terminación e incluso recodificar el código genético al promover la unión de un ARNt diferente [11]. En experimentos tanto *in vitro* como *in vivo* se ha observado que la introducción de una Ψ en el lugar del uracilo de la primera posición de los codones de parada (UAA, UAG y UGA) impide que se termine la traducción, aunque no se ha logrado determinar aún si esto tiene una relevancia biológica real [12]. Pero también pueden alterar la vida media del ARNm, el proceso de ajuste (*splicing*) y la localización subcelular del ARNm (no sólo la exportación nuclear) (figura 2) [11].

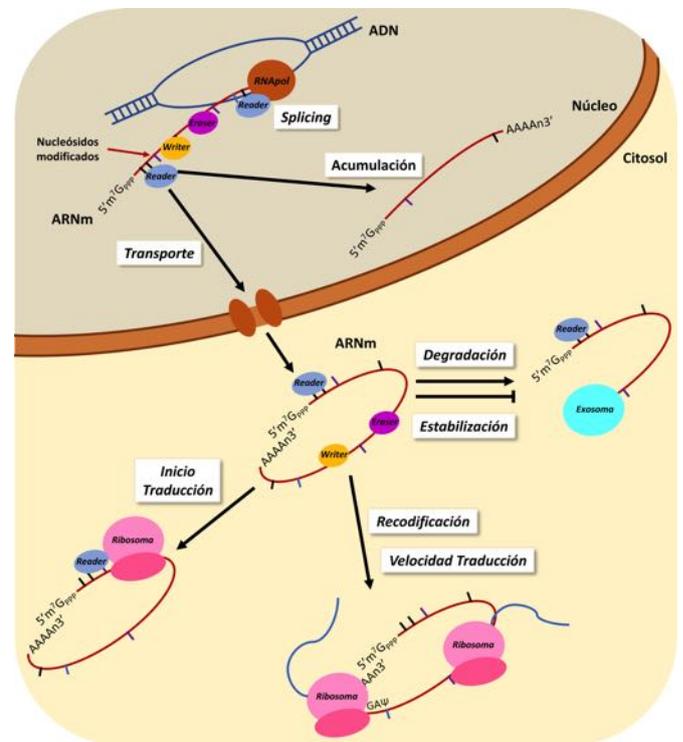


Figura 2. Procesos celulares en los que intervienen los nucleósidos modificados de los ARNm.

Con respecto a la estabilidad, se sabe que los ARNm que contienen m⁶A tienen una menor vida media, al favorecerse su degradación. Por el contra-

rio, los ARNm que contienen pseudouridinas son más estables. De hecho, al igual que el ADN metilado no es capaz de inducir la respuesta inmunitaria innata mediada por el receptor del tipo *toll* (TLR) en los mamíferos, el ARN que contiene nucleósidos como 5mC, m⁶A, y Ψ tampoco induce esta respuesta. Estas modificaciones también intervienen en el transporte del ARN del núcleo al citosol; un ARN con poca m⁶A queda retenido en el núcleo y la 5mC es reconocida por la proteína de exportación nuclear ALYREF (*Ally of AML-1 and LEF-1*) [13]. Una de las cosas más importantes para el desarrollo del estudio de la epitranscriptómica fue la caracterización de la maquinaria enzimática necesaria para escribir (introducir la modificación química en el nucleósido), leer (reconocer el nucleósido modificado) y borrar (eliminar la modificación química del nucleósido, lo que no siempre es posible, como con la pseudouridina) esta nueva capa de información contenida en el ARN. Intuitivamente, los componentes de este sistema se han clasificado basándose en su función como proteínas *writers* (escritoras), *readers* (lectoras) y *erasers* (borradoras) [11]. El caso mejor estudiado es el de la m⁶A, una modificación abundante en el ARNm y muy dinámica puesto que se puede introducir y eliminar del conjunto de ARNm según las condiciones de desarrollo o ambientales de la célula. Así, se sabe que la metilación se introduce gracias a un complejo metiltransferasa multiproteico del que se han identificado diferentes miembros, como las proteínas de tipo metiltransferasa 3 (METTL3) y 14 (METTL14), o la proteína asociada al tumor de Wilms 1 (WTAP). En las plantas, donde el estudio de la epitranscriptómica está menos desarrollado, se ha observado específicamente que el complejo de escritura de m⁶A contiene una ubiquitina ligasa (HAKAI), lo que relaciona la modificación del ARNm con la degradación de proteínas [14]. Las proteínas lectoras son las que median las funciones de la m⁶A. Se ha identificado un buen número de ellas como FMR1 o la familia de proteínas que contiene el dominio YTH cuya función es la unión al ARN que contiene m⁶A. Incluso el factor de inicio de la traducción eIF3 puede ser, en determinadas circunstancias, una proteína lectora de las m⁶A existentes en el 5'UTR, por lo que promueve la iniciación de la traducción con independencia de la caperuza de 7-metilguanosina (m⁷G) del ARNm. Finalmente, también se conocen diferentes desmetilasas, como la proteína asociada a la obesidad (FTO) y el homólogo 5 de AlkB (ALKBH5), que eliminan esta modificación y permiten que exista un equilibrio de m⁶A en el ARNm, lo que a su vez modula su función en función de las condiciones ambientales o de desarrollo [11]. Evidentemente, todas

estas funciones celulares intervienen y se regulan por procesos fisiológicos y de desarrollo complejos. Por ejemplo, las mutaciones que eliminan la actividad del lector ALKBH5 provocan infertilidad masculina en los mamíferos [15]. En las plantas se ha visto que las modificaciones de los nucleósidos del ARNm pueden ayudar a controlar el desarrollo, por ejemplo, de las hojas, pero sobre todo a mantener el meristemo apical para evitar una proliferación excesiva. Esto sucede gracias a que la m⁶A reduce la vida media de los reguladores del meristemo apical WUS y STM [14].

Conclusiones

A pesar de la gran cantidad de modificaciones de nucleósidos tanto en el ADN como en el ARN y la importancia que presentan en el control de los procesos biológicos celulares, principalmente implicados en el dogma central de la biología molecular, su papel actual está minusvalorado en la docencia de las ciencias biológicas. La expansión del conocimiento de la epitranscriptómica de los seres vivos está cambiando nuestra visión de las funciones celulares básicas relacionadas con la expresión génica. La complejidad es mucho mayor de la esperada, ya no estamos ante sistemas simples que dan lugar a funciones complejas, sino ante sistemas ultracomplejos que dan lugar a resultados simplemente complejos.

Referencias

- ¹Grosjean H. Modification and editing of RNA: historical overview and important facts to remember. In: Grosjean H. (eds) *Fine-Tuning of RNA Functions by Modification and Editing. Topics in Current Genetics*, vol 12. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005.
- ²Sood AJ y otros. DNAmdb: the DNA modification database. *bioRxiv*. 071712, 2018.
- ³Boccaletto P y otros. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update. *Nucleic Acids Res.* 46: D303–D307, 2018.
- ⁴Nicoglou A y Merlin F. Epigenetics: A way to bridge the gap between biological fields. *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.* 66: 73–82, 2017.
- ⁵Luo C y otros. Dynamic DNA methylation: In the right place at the right time. *Science* 361: 1336–1340, 2018.
- ⁶Sloan K y otros. Tuning the ribosome: The influence of rRNA modification on eukaryotic ribosome biogenesis and function. *RNA Biol.* 14: 1138–1152, 2017.
- ⁷Sokolowski M y otros. Cooperativity between different tRNA modifications and their modification pathways. *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 1861: 409–418, 2018.
- ⁸Dubin DT y Taylor RH. The methylation state of poly A-containing messenger RNA from cultured hamster cells. *Nucleic Acids Res.* 2: 1653–1668, 1975.
- ⁹Perry RP y Kelley DE. Methylated constituents of heterogeneous nuclear RNA: Presence in blocked 50 terminal structures. *Cell* 6: 13–19, 1975.
- ¹⁰Saletore Y y otros. The birth of the Epitranscriptome: deciphering the function of RNA modifications. *Genome Biol.* 13:

175, 2012.

¹¹Peer E y otros. The Epitranscriptome in Translation Regulation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* pii: a032623, 2018.

¹²Karijolic J y Yu YT. Converting nonsense codons into sense codons by targeted pseudouridylation. *Nature* 474: 395-398, 2011.

¹³Yang X y otros. 5-methylcytosine promotes mRNA export—NSUN2 as the methyltransferase and ALYREF as an

m5C reader. *Cell Res.* 27: 606-625, 2017.

¹⁴Vandivier LE y Gregory BD. New insights into the plant epitranscriptome. *J. Exp. Bot.* 69: 4659-4665, 2018.

¹⁵Tang C y otros. ALKBH5-dependent m6A demethylation controls splicing and stability of long 30-UTR mRNAs in male germ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115: E325-E333, 2017.

Ciencia Sin Límites



Ciencia, Política y Poder:

¿Está manipulada la investigación científica?

Martes, 26 de marzo
Salón de Grados
Facultad de Ciencias
17:30h

Dr. Enrique Martínez: La óptica política
Dr. José María Pérez Pomares: La óptica científica
Dr. Manuel Toscano: La óptica ética

Modera y dirige: Dra. Victoria de Andrés



UMADivulga
Plan Orgánico de Divulgación Científica de la Universidad de Málaga 2015



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Vicerectorado de Investigación y Transferencia
 Publicaciones y Divulgación Científica



Facultad de Ciencias
uma.es