

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Los elementos IRES: un ejemplo de la función reguladora del RNA

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2017.12.1

Encarnación Martínez-Salas

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Universidad Autónoma de Madrid, Nicolás Cabrera 1, 28049 Madrid

Biografía Resumen

Encarnación Martínez-Salas es Profesora de Investigación del CSIC. Es Licenciada en Ciencias Biológicas (Universidad de Sevilla, 1977) y Doctora en Ciencias (Universidad Autónoma de Madrid, 1981). Realizó estancias postdoctorales en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (Dr. E. Domingo, 1984-1986), en Harvard Medical School (Boston, MA) y Roche Institute for Molecular Biology (Nutley, NJ) (Dr. M. De Pamphilis, 1986-1990). En 1990 se incorporó al CBMSO como Científico Titular. Desde 1995 dirige un grupo independiente interesado en investigar regiones reguladoras del RNA y proteínas de interacción con RNA implicadas en el control de la expresión génica. Su grupo ha contribuido a la caracterización funcional y estructural de elementos de entrada interna del ribosoma (IRES). Los elementos IRES de virus RNA constituyen sistemas modelo para entender la traducción selectiva de mRNAs mediante mecanismos independientes de cap. Los resultados de su investigación son relevantes para poder llegar a descifrar la capacidad codificante de genomas eucariotas.

La función del RNA está determinada por su estructura tridimensional y su capacidad de adquirir distintas conformaciones en respuesta a distintos ligandos o a señales específicas. La diversidad de estructuras de los sitios de entrada interna del ribosoma (IRES) de virus RNA indica la existencia de diferentes estrategias para atrapar la maquinaria de traducción del hospedador. Curiosamente, aunque los IRES de distintos RNAs virales no contienen características conservadas, muchos comparten estructuras flexibles. Esta característica aumenta en correlación con el número de factores necesarios para su actividad, al mismo tiempo que ilustra la enorme dificultad para predecir IRES funcionales en secuencias genómicas.

Summary

The functional features of RNA are established in their 3D structure, and in their ability to acquire distinct conformations in response to specific ligands or different signals. The diversity of internal ribosome entry site (IRES) structural organization points to different strategies developed by viruses to exploit the host translation machinery. Yet, although IRESs from genetically distant viruses lack overall conserved features, most of them have RNA structure flexibility. This characteristic increases in correlation with the requirements of factors to assemble translation initiation complexes. At the same, this diversity illustrates the challenge to predict the presence of functional IRESs in genome-wide sequences.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El protagonismo del RNA en procesos biológicos fundamentales es indudable. El RNA contiene información genética con capacidad de replicación como el DNA (ej., el genoma de virus RNA); cataliza la formación del enlace peptídico durante la traducción del mRNA (rRNA ribosoma); tiene actividad enzimática como las proteínas (ej., ribozimas). Además, el RNA desempeña actividades reguladoras únicas (ej., snRNAs, snoRNAs, miRNAs, lncRNAs). Esta versatilidad de actividades es inherente a la plasticidad de su estructura secundaria y terciaria que, junto con su secuencia primaria, aumenta la capacidad de reconocer distintos ligandos en respuesta a señales intracelulares y/o medioambientales. Investigaciones básicas en distintos virus han protagonizado el descubrimiento de procesos fundamentales de la biología del RNA. Por nombrar algunos, la estructura cap (modificación del extremo m⁷G(5')ppp(5')N del mRNA) se describió en reovirus, el *splicing* en adenovirus, y la poliadenilación en vaccinia. Un ejemplo más reciente es la iniciación interna de la traducción observada inicialmente en picornavirus (1). La mayoría de los mRNAs eucariotas se traducen mediante un mecanismo dependiente de cap (Fig. 1A) en un proceso regulado por elementos que actúan unos en *trans* y otros en *cis*. Defectos en la síntesis de proteínas tienen implicaciones graves en procesos fisiológicos, por ejemplo, la respuesta a diversos tipos de estrés, el desarrollo, la proliferación celular,

o la memoria a largo plazo. En estos procesos se dispara la traducción de mRNAs atípicos mediante mecanismos independientes de cap normalmente traducidos a tasas muy bajas, dando lugar a la síntesis de proteínas específicas claves para la supervivencia celular (Fig. 1A). Este proceso es semejante al que ocurre durante infecciones virales.

Nuestro laboratorio está interesado en el estudio de mecanismos alternativos de iniciación de la traducción a través de regiones no traducidas de RNA denominados sitios de entrada interna del ribosoma (IRES). Los elementos IRES son regiones estructuradas del RNA que actúan en *cis* reclutando la maquinaria de traducción en posiciones internas del mRNA (Fig. 1B). Este proceso sucede de formas diferentes. El caso más sencillo está representado por la región intergénica (IGR) del genoma de dicistrovirus. Este IRES adopta una estructura tridimensional que mimetiza al tRNA iniciador, promoviendo el inicio de la síntesis de proteínas en ausencia de factores de iniciación. No obstante, la mayoría de los IRES virales utilizan factores de iniciación (eIFs) y proteínas de unión a RNA (RBPs) para reclutar la subunidad 40S del ribosoma (2).

La estructura del IRES es un determinante clave de su función. De hecho, a pesar de la gran variabilidad genética de los virus RNA, la estructura secundaria del IRES se conserva en aislados de campo. Sin embargo, todavía no sabemos cómo distintos IRES desempeñan la misma función a pesar de poseer heterogeneidad de secuencia, de estructura secundaria y de los factores necesarios para reclutar el ribosoma. Curiosamente, existe correlación positiva entre la flexibilidad de estructura y el requerimiento de factores para ensamblar complejos traduccionalmente activos (Fig. 1B). Debido a su mayor eficiencia y complejidad de factores necesarios para su función, los IRES de picornavirus y hepatitis C son prototipos para entender el mecanismo de iniciación interna de la traducción (2)(3).

Uno de los problemas por resolver acerca del funcionamiento de los IRES virales es su diversidad de interacción con proteínas, una característica que podría

ser consecuencia del dinamismo observado en varios complejos ribonucleoproteicos. El papel que desempeñan distintas RBPs en la actividad IRES se puede clasificar en distintas funciones: actuando como chaperonas de RNA estabilizadoras de conformaciones específicas de la estructura del IRES; mediando interacciones directas con las subunidades ribosomales; estabilizando interacciones de eIFs con el IRES que facilitan el reclutamiento del ribosoma; deshaciendo estructura secundaria del mRNA delante del triplete iniciador; y/o titulando ligandos del IRES, tanto estimuladores como represores. Un ejemplo paradigmático de RBPs estimuladoras de la actividad IRES es PTB, una proteína que reconoce tramos de pirimidinas frecuente en regiones reguladoras del RNA. El número de factores moduladores de la actividad IRES ha aumentado en los últimos años con la llegada de nuevos avances tecnológicos. Nuestro grupo describió Gemin5 cómo un factor regulador de la actividad IRES (4). La proteína Gemin5 contiene dos dominios funcionales bien diferenciados. El dominio amino-terminal es responsable del ensamblaje de los snRNPs, componentes de la maquinaria de *splicing*. Además, esta región facilita la interacción con el ribosoma, controlando la síntesis global de proteínas (5). Por el contrario, el extremo carboxilo-terminal contiene un motivo de interacción con RNA no canónico que media la interacción con el IRES regulando negativamente su actividad (6). En la actualidad estamos investigando la función de Gemin5 y la de otras proteínas asociadas a elementos IRES en el control de la iniciación interna de la traducción con el objetivo de entender cómo se regula la traducción selectiva de mRNAs celulares.

Referencias:

1. Pelletier, J. and Sonenberg, N. (1988) Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. *Nature*, **334**, 320-325.
2. Lozano, G. and Martinez-Salas, E. (2015) Structural insights into viral IRES-dependent translation mechanisms. *Curr Opin Virol*, **12**, 113-120.
3. Lozano, G., Jimenez-Aparicio, R., Herrero, S. and Martinez-Salas, E. (2016) Fingerprinting the junctions of RNA structure by an open-paddlewheel diruthenium compound. *RNA*, **22**, 330-338.
4. Pacheco, A., Lopez de Quinto, S., Ramajo, J., Fernandez, N. and Martinez-Salas, E. (2009) A novel role for Gemin5 in mRNA translation. *Nucleic Acids Res*, **37**, 582-590.
5. Francisco-Velilla, R., Fernandez-Chamorro, J., Ramajo, J. and Martinez-Salas, E. (2016) The RNA-binding protein Gemin5 binds directly to the ribosome and regulates global translation. *Nucleic Acids Res*, **44**, 8335-8351.
6. Fernandez-Chamorro, J., Pineiro, D., Gordon, J.M., Ramajo, J., Francisco-Velilla, R., Macias, M.J. and Martinez-Salas, E. (2014) Identification of novel non-canonical RNA-binding sites in Gemin5 involved in internal initiation of translation. *Nucleic Acids Res*, **42**, 5742-5754.

Figura 1.A. Representación esquemática de mRNAs convencionales traducidos en condiciones normales mediante mecanismos dependientes del extremo 5'-cap, o en condiciones de estrés mediante mecanismos alternativos. B. Diagrama de RNA genómicos de picornavirus, hepatitis C y dicistrovirus. La estructura secundaria del elemento IRES de cada RNA se representa en trazos grises; los requerimientos mínimos para su función se indican a la derecha.

