

Proteínas de unión con ARN, moléculas integradoras de la expresión genética

♦ Ramón A. González
Berto Tejera Hernández
Paloma Hidalgo Ocampo



Todos los seres vivos están constituidos por los mismos tipos de biomoléculas. Entre ellas se encuentran los ácidos nucleicos y las proteínas, que son moléculas *informativas*. En el caso de las proteínas, este término se refiere a que la secuencia de aminoácidos que compone cada proteína determina el arreglo tridimensional que adopta la cadena polipeptídica y, consecuentemente, su conformación y su función. Para los ácidos nucleicos, el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN) son moléculas informativas porque portan en las secuencias de nucleótidos que las componen la información genética de cada organismo. En el caso del ARN, se trata además de una molécula que puede tener actividad catalítica. En la molécula de ARN, la secuencia de nucleótidos determina no solo la información genética sino que también determina la forma y la función de la molécula; en otras palabras, la molécula de ARN puede representar tanto un genotipo como un fenotipo.¹

La identidad de cada célula y las actividades que pueden desempeñar dependen de los genes

que se expresan a partir de la información contenida en su genoma. La secuencia de nucleótidos en una molécula de ADN es utilizada como un molde para *transcribir* y sintetizar una molécula de ARN. La secuencia de nucleótidos de esta molécula de ARN es después *traducida* y resulta en la síntesis de una proteína, es decir, una cadena de aminoácidos organizada en una secuencia que corresponde directamente a la secuencia de nucleótidos en el ARN, pero traducida a un lenguaje molecular diferente.

El ARN es una biomolécula formada por azúcares (ribosa), bases nitrogenadas (adenina, uracilo, guanina o citosina) y fosfatos, los cuales constituyen nucleótidos que forman los bloques que construyen el ARN. Esta molécula puede encontrarse en forma de cadena sencilla o doble, formando estructuras (secundarias y terciarias) topológicamente complejas. La organización tridimensional de estas estructuras depende de la secuencia del ARN, de su longitud, de modificaciones químicas a las que está sujeto y de proteínas que se le asocian.

¹ Thomas R. Cech, "The RNA worlds in context", *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 4, 2012, pp. 1-5.

♦ Profesor e investigador, Facultad de Ciencias, UAEM
Doctorado en Ciencias, Facultad de Ciencias, UAEM
Maestría en Ciencias Bioquímicas, Instituto de Investigación en Biotecnología (IBT), UNAM

Tabla 1. Principales tipos de ARN presentes en metazoarios

Tipo de ARN	Función
ARNm	ARN que codifica para una proteína
ARNt	ARN que aporta cada aminoácido en la síntesis de proteínas
ARNr	ARN que forma parte estructural y catalítica de los ribosomas
ARNsi	ARN de 20-25 nucleótidos de longitud, que regula la traducción de un ARNm
miR	ARN de 21-22 nucleótidos de longitud, que regula la traducción de un ARNm
ARNnc	ARN que no codifica para una proteína
ARN pequeños nucleares	ARN estructural y catalítico del “spliceosoma” en el procesamiento de ARNm
ARNInc	ARN largos no codificantes que regulan la expresión génica
ARNpi	ARN derivados de transcritos largos que regulan transposones

Existen muchos tipos de ARN, con tamaños, estructuras y funciones diversas. Los tres más conocidos, por ser los primeros en identificarse, son los ARN mensajeros (ARNm), los de transferencia (ARNt) y los ribosomales (ARNr). No obstante, en los últimos años se han encontrado muchos otros tipos de ARN. En la tabla 1 se incluyen algunos de los ARN que se encuentran en todos los metazoarios.²

El ARN es una molécula central en la regulación de la expresión génica y el funcionamiento de la célula, y puede actuar como integradora de las diferentes funciones biológicas de una célula. No obstante, no se encuentra libre en una célula, ya que a lo largo de su biogénesis —desde el inicio de su síntesis hasta su degradación—, cada ARN está físicamente asociado con diferentes proteí-

nas. A estas proteínas se les llama RBP (por sus siglas en inglés, *RNA-binding-proteins* o proteínas de unión con ARN) y, dado que toda molécula de ARN está siempre asociada con una o más RBP, entonces funcional y estructuralmente, los ARN pueden ser considerados ribonucleoproteínas o RNP. Las proteínas de unión con ARN (RBP) son determinantes en la estabilidad de la molécula de ARN, su localización celular, su forma y su función. Las RBP funcionan como integradoras de las actividades celulares, desde la organización estructural del ADN en el núcleo de una célula, hasta cada paso en la regulación de la expresión de los genes.

En la última década, los hallazgos que han permitido aprender sobre la estructura y función de los ARN y las proteínas que se les asocian, han

² John S. Mattick e Igor V. Makunin, “Non-coding RNA”, *Human Molecular Genetics*, vol. 15, núm. 1, 2006, pp. R17-R29.

Tabla 2. Ejemplos de enfermedades causadas por fallas en ARN y RBP

Enfermedad	Función alterada
Síndrome de Prader Willi	biogénesis de ribosoma
Eritroblastopenia congénita de Blackfan-Diamond	biogénesis de ribosoma
Síndrome de Shwachman-Diamond	biogénesis de ribosoma
Síndrome de Treacher-Collins	biogénesis de ribosoma
Cáncer de próstata	biogénesis de ribosoma
Esclerosis lateral amiotrófica	<i>splicing</i> , transcripción
Atrofia muscular espinal	<i>splicing</i>
Retinosis pigmentaria	<i>splicing</i>
Síndrome X Frágil	traducción
Síndrome de Charcot-Marie-Tooth	traducción
Discapacidad cognitiva ligada a X	traducción/NMRDA
Autismo	RNA no codificante
Cáncer	<i>splicing</i> /traducción/exportación

mostrado que las RBP son esenciales en el funcionamiento normal de la célula. Este tipo de proteínas son moléculas clave en el flujo y la expresión de la información genética.

En los últimos años se ha encontrado que mutaciones que afectan el funcionamiento del ARN y las RBP están ligadas con una gran variedad de enfermedades (en la tabla 2 se incluyen algunos ejemplos). En este artículo hacemos una descripción breve de algunas de las principales actividades celulares que dependen de las RBP y cómo estas pueden convertirse en enfermedades.³

RBP, proteínas de unión con ARN

Aspectos estructurales y funcionales

Las RBP se unen con ARN a través de una o más regiones de la cadena polipeptídica, conocidas como *dominios*. Los dominios son regiones de una proteína que pueden adoptar una conformación estructural y funcional de forma autónoma. Se han encontrado múltiples tipos de dominios en las proteínas, que son responsables de su interacción con ARN. En la tabla 3 se enlistan los principales dominios que se conocen en la actualidad.

³ Kiven E. Lukong, Kai-wei Chang, Edouard W. Khandjian y Stephane Richard, "RNA-binding proteins in human genetic disease", *Trends Genetics*, vol. 24, núm. 8, 2008, pp. 416-425.

Tabla 3. Tipos de dominios proteicos de unión con ARN

Dominios de unión a ARN	Topología	Tipo de ARN que une	Ejemplo
Dominio KH	tipo I: $\beta\alpha\beta\beta\alpha$ tipo II: $\alpha\beta\beta\alpha\beta$	ARNcs	hnRNP K
PAZ	Barril β	ARNcd	Ago
Dominio rico en argininas	-----	ARNcd, ARNcs	SC35, ASF/SF2
Dominio dedo de zinc	$B\beta\alpha$	ARNcd	BRCA-1, Complejo Polycomb
RRM	$B\alpha\beta\beta\alpha\beta$	ARNcs	U1, U2, Aly, Tap
CSD	Barril β	ARNcs	eIF2 α
dsRBD	$A\beta\beta\beta\alpha$	ARNcd	PKR
PIWI	5 hojas β rodeadas por una α hélice	ARNcd	Ago

ARNcs: ARN de cadena sencilla; ARNcd: ARN de cadena doble; KH: dominio con homología a proteína K; RRM: motivo de reconocimiento de ARN; CSD: dominio *cold shock*; dsRBD: dominio de unión a ARN de cadena doble; PAZ: dominio PIWI-Argonauta-Zille; PIWI: dominio P-element induced *wimpy testis*.

Las RBP pueden reconocer secuencias de nucleótidos o estructuras específicas en el ARN, y la presencia de varios dominios de unión con ARN en una misma proteína incrementa la afinidad y especificidad por su ARN blanco.

Las funciones de las RBP en el nivel molecular varían tanto como las actividades en las que están involucradas, pero para describirlas las dividimos aquí en cinco grandes grupos:

- ARN polimerasas. Son las RBP encargadas de la síntesis de ARN. Estas RBP son enzimas polimerasas (polimerasas de ARN celulares; replicasas y transcriptasas de ARN virales) que reconocen una secuencia de ADN como molde (o ARN en los genomas virales compuestos por esta molécula) y dirigen la formación de enlaces fosfodiéster entre

grupos 3' OH de un nucleótido y el extremo 5' fosforilado del nucleótido entrante.

- ARNasas o ribonucleasas. Son enzimas que cortan enlaces entre los nucleótidos del ARN. Se han identificado al menos veinte tipos diferentes que reconocen distintas formas de ARN. Algunas reconocen secuencias específicas de nucleótidos y otras reconocen arreglos estructurales en la molécula del ARN. Pueden reconocer moléculas de ARN de cadena sencilla o doble, o híbridos de ARN/ADN; algunas cortan enlaces en los extremos (exorribonucleasas) y otras, enlaces internos (endorribonucleasas) de un ARN.

- Helicasas de ARN. Son RBP encargadas de inducir cambios conformacionales del ARN; en estos casos, una enzima helicasa reconoce una secuen-

cia o estructura en el ARN y cambia su torsión y arreglo estructural, por la remoción de puentes de hidrógeno.

- Enzimas modificadoras de ARN. Entre estas RBP se puede incluir un número muy grande de enzimas que comprenden todas aquellas que pueden hacer cambios químicos en los nucleótidos que forman un ARN, sin alterar su secuencia.

- Ribonucleoproteínas (RNP). Este es el grupo más extenso de las RBP; estas participan en el contacto de una molécula de ARN con otras proteínas, formando complejos de ribonucleoproteínas. En un complejo de RNP pueden estar incluidas proteínas de cualquiera de los cuatro grupos anteriores.⁴

Las RNP pueden estar formadas por un ARN y una RBP, o pueden llevar a la formación de complejos macromoleculares en los que las RBP se asocian con moléculas de ARN y permiten la interacción de otras proteínas, formando así estructuras multiméricas complejas.

Entre ellas están dos de los complejos macromoleculares de mayor tamaño y complejidad de la célula: el “spliceosoma” y el ribosoma. Ambos son ensamblajes de ARN y RBP que cumplen funciones estructurales y enzimáticas, e incluso acompañan la actividad catalítica del ARN.

Las RBP en la regulación de la expresión de los genes

- Estabilidad y organización de la cromatina.⁵ Dentro de un núcleo celular, el ADN se organiza en arreglos que tienen diferentes grados de compactación. Estos grados de compactación dependen de las histonas (un conjunto de proteínas que se

encargan de organizar y compactar las moléculas de ADN) y de modificaciones químicas a las que están sujetas tanto las histonas (metilación y acetilación) como el ADN (metilación). La forma más compactada del ADN se conoce como heterocromatina, mientras que a la menos compactada se le llama eucromatina. En las regiones del genoma menos compactadas —en la eucromatina— generalmente se encuentran genes activos; es decir, estas son regiones de ADN temporalmente accesibles a la *maquinaria* celular encargada de expresar los genes. Pueden ser activamente transcritas y son reconocidas por las enzimas celulares encargadas de sintetizar las moléculas de ARN codificadas en cada gen.

Las RBP tienen un papel crucial en la estabilidad de los cromosomas. Tal es el caso del supresor tumoral BRCA-1. Esta RBP es un componente de la “maquinaria de reparación de daño” del ADN (DDR, de *DNA damage repair*); funciona como factor transcripcional e interactúa con complejos remodeladores de la cromatina, entre muchas funciones más. BRCA-1 ayuda a reparar ADN dañado por cortes de doble cadena e induce la muerte de las células en las que el genoma dañado no puede repararse.

Por otra parte, se asocia con el dominio carboxilo terminal del ARN polimerasa II (descrito más adelante) y con complejos de desacetilación de histonas, y participa en el control de la transcripción, a través de la modulación de la cromatina. Recientemente se identificó este supresor como una RBP que reconoce estructuras secundarias de ARN y que se une directamente a miR a tra-

⁴ Y. Chen y G. Variani, “Protein families and RNA recognition”, *FEBS J*, vol. 272, 2005, pp. 2088-2097.

⁵ Emily Bernstein y C. David Allis, “RNA meets chromatin”, *Genes & Development*, vol. 19, núm. 14, 2005, pp. 1635-1655.



vés de un dominio de dedo de zinc. Esta función se ha asociado con su mecanismo como supresor tumoral y en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica. Mutaciones en el gen que codifica para BRCA-1 están estrechamente asociadas al desarrollo de cáncer, principalmente el de mama.

Durante la remodelación de la cromatina, el papel de las RBP también es fundamental. Esta actividad de las RBP es novedosa, ya que no se conocían algunas de ellas que pudieran participar en la remodelación de la cromatina. Dos grupos de RBP ejemplifican este caso: la familia de proteínas Argonauta y la proteína heterogénea nuclear (hn) hnRNP K. Las proteínas Argonauta se encuentran en organismos de los tres dominios de la vida (Eukarya, Bacteria y Archaea) y sus secuencias están muy conservadas a lo largo de la evolución.

Las Argonauta unen ARN a través de un dominio PAZ (PIWI/Argonauta/Zwille) y participan principalmente en la regulación de la traducción de ARNm mediante el silenciamiento, que depende de ARN cortos, conocidos como ARNsi (RNA pequeños interferentes o silenciadores). Recientemente se ha observado que al asociarse con algunos ARN, las Argonauta se pueden unir al ADN y favorecer su compactación en heterocromatina.

En el caso de la hnRNP K, la conexión entre diferentes actividades es aún más notable. Esta RBP funciona como un conector entre la remodelación de la cromatina y varios pasos en la regulación de la expresión de genes. La hnRNP K se une con proteínas del grupo Polcomb (PcG) para permitir la compactación de la cromatina, inhibiendo así la expresión de genes. Además, parti-

cipa en la activación de la transcripción de genes, como el gen *c-myc* (un factor que regula el crecimiento celular) y eIF4E (un factor esencial en la traducción de ARNm). Adicionalmente, esta RBP participa en el procesamiento postranscripcional, al regular a SRp20, otro conector de actividades celulares, ya que es un protooncogen que participa en el *splicing*, exportación y traducción de ARNm. La hnRNP K se encuentra sobreexpresada o tiene una localización intracelular aberrante en cáncer colorectal, de próstata, hepático, de mama y en leucemias.

Las RBP en la regulación de la expresión de los genes

- **Transcripción.** El primer paso en la expresión de un gen es el proceso llamado *transcripción*, que se describió anteriormente. Durante la transcripción de un gen, se reclutan varios factores a la molécula de ADN que se ensamblan sobre secuencias específicas de nucleótidos, los cuales permiten unir la ARN polimerasa II (RPII). Esta última es una RBP formada por doce subunidades, que utiliza ADN como templado para sintetizar ARN.

La RPII tiene una secuencia en el carboxilo terminal conocida como CTD; este es modificado por fosforilación para regular su actividad, así como su asociación con otras proteínas, entre ellas, RBP que participan en la biogénesis del ARNm (por ejemplo, TAF15, un componente del factor de inicio de la transcripción, TFIID). Por lo tanto, el CTD de la RPII funciona como un sitio de andamiaje para el reclutamiento de RBP durante el proceso transcripcional y postranscripcional, permitiendo el acoplamiento de ambos eventos.

• Procesamiento de ARN. Durante su síntesis, la molécula de ARN sufre diferentes modificaciones, las cuales incluyen la adición de un nucleótido en el extremo de la molécula en el que inicia su síntesis (extremo 5'), conocido como "estructura de caperuza" o "cap"; la adición de una secuencia de poliadeninas en el extremo opuesto de la molécula (extremo 3'), y la remoción de secuencias de la molécula de ARN por un mecanismo muy complejo, conocido como corte y empalme o *splicing*, en el que se unen secuencias de ARN, conocidas como exones, y se eliminan las secuencias conocidas como intrones. El resultado es el ARNm maduro que puede ser exportado a citoplasma y traducido a proteína.

Gran parte de las RBP son proteínas multifuncionales, es decir, que participan en diferentes actividades biológicas, lo que les permite funcionar como acopladores entre diferentes procesos celulares. Además de los citados en la sección anterior, otro ejemplo de RBP multifuncional es el de los factores de *splicing* conocidos como SC-35 y ASF/SF2. Estas son proteínas SR (factores de *splicing* llamados así por tener secuencias ricas en los aminoácidos serina (S) y arginina (R)), que modifican el ARNm al unírsele mediante dominios RRM. Estas proteínas participan en la transcripción, procesamiento postranscripcional, exportación, estabilidad y traducción del ARNm. En otras palabras, en cada uno de los eventos moleculares en la expresión de un gen.

SC-35 y ASF/SF2 reconocen secuencias específicas del ARN, conocidas como mejoradores o *en-*

hancers. Ambas funcionan como promotoras del procesamiento de ARNm por *splicing*. Además, SC-35 promueve la transcripción de algunos genes al favorecer la fosforilación del CTD de la RPII. Por lo tanto, SC-35 permite el acoplamiento de la transcripción con el procesamiento postranscripcional. Además, se ha sugerido que SC-35 participa en el transporte de ARNm, favoreciendo su exportación a citoplasma. Por otro lado, estas dos proteínas también están asociadas con la degradación de ARNm por un mecanismo conocido como NMD (degradación de ARN mediado por sinsentido, *nonsense-mediated RNA decay*), proceso que se describirá más adelante.

Para el procesamiento de ARNm por *splicing*, es esencial la formación del mayor complejo de ribonucleoproteínas en la célula mencionado antes y llamado "spliceosoma". Este complejo está conformado por ARN pequeños nucleares (U1, U2, U4, U5, U6, U4_{atac}, U6_{atac}, U11 o U12) y subconjuntos de alrededor de cien proteínas RBP con actividades de helicasas, nucleasas y RBP accesorias, como las proteínas Sm (o Lsm, en el caso del ARN U6), que dirigen el reconocimiento de secuencias entre los ARN pequeños nucleares y el ARNm. Las proteínas Sm forman un anillo que envuelve al ARN y son esenciales para la biogénesis, el transporte y la actividad de las RNP pequeñas nucleares. Los ARN pequeños nucleares se unen con el ARNm recién sintetizado en un orden específico (U1 y U2, seguidas por U4, U5 y U6) para marcar las regiones del ARNm que serán cortadas por la actividad catalítica del complejo formado por U4 y U6, para unir los



exones, escindir los intrones y formar ARNm maduros listos para ser exportados a citoplasma.

Las alteraciones en la localización y función de estas RBP se han asociado con el desarrollo de cáncer, específicamente de leucemias, y de una variedad de otras enfermedades. Se piensa que esto podría deberse a que el mal funcionamiento de estas proteínas puede afectar la fidelidad de la expresión génica y producir cambios en la organización o ensamblaje de la *maquinaria* involucrada en la transcripción de genes y el procesamiento postranscripcional de los ARNm. Además, la producción de formas aberrantes de ARNm por alteraciones en el procesamiento por *splicing* podría favorecer la transformación oncogénica de la célula debido a la síntesis de variantes de ARNm con potencial oncogénico, como en el caso del síndrome mielodisplásico y de la leucemia mieloide aguda.

- Exportación núcleocitoplásmica de ARNm. Los pasos posteriores del procesamiento postranscripcional de ARNm ocurren hacia la periferia del interior del núcleo y una vez que los ARNm salieron al citoplasma. Las células eucariontes poseen una compartimentalización que les permite separar y regular diferentes funciones biológicas en microambientes definidos. A pesar de esta separación física, los procesos que ocurren en el núcleo y citoplasma no están desconectados, ya que moléculas como las RBP y los ARN a los que se asocian permiten integrar las actividades celulares. Además, existen estructuras que funcionan como comunicadores entre estos microambientes.

En el caso del núcleo, este se comunica con el citoplasma a través de un canal de comunicación conocido como Complejo del Poro Nuclear (NPC). Las proteínas que lo componen hacen contacto con RBP que participan en la organización de la cromatina en el núcleo, en la regulación de la transcripción, el procesamiento postranscripcional de ARN, y que seleccionan de forma activa ARNm procesados correctamente, permitiendo su exportación al citoplasma, donde pueden ser traducidos a proteínas por los ribosomas. El NPC es, entonces, no solo un canal que permite el paso regulado de moléculas, sino que participa activamente en la regulación de la expresión de los genes.⁶

La exportación de los ARNm está mediada por la *maquinaria* compuesta por las RBP ALY/REF y Tap. Estas se unen con otras RBP y con el NPC, para asociarse con el ARNm y traslocarlo en el citoplasma.

La síntesis, el procesamiento, el empaquetamiento y la exportación del ARNm asociado con las RBP requieren de mecanismos muy finos de control de calidad, ya que cualquier falla puede originar ARNm aberrantes que, si son exportados al citoplasma y traducidos a proteínas, pueden tener efectos deletéreos sobre la célula y favorecer el desarrollo de enfermedades.

Uno de estos mecanismos es la vigilancia dependiente de SUMO y exosoma, establecido desde el NPC. Asociados con la cara nuclear del NPC se encuentran factores de vigilancia que parti-

⁶ Caterina Strambio-de-Castillia, Mario Niepel y Michael P. Rout, "The nuclear pore complex: bridging nuclear transport and gene regulation", *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, vol. 11, núm. 7, pp. 490-501.

cipan en el control de calidad de los ARNm. Los transcritos que no son correctamente procesados son rápidamente degradados por el exosoma, un complejo de exonucleasas y ARN helicasas. El complejo TRAMP, formado por un ensamblaje de varias RBP, se asocia con el NPC y participa en este proceso. TRAMP poliadenila los ARNm aberrantes, marcándolos para ser procesados correctamente o degradados por el exosoma.

Un mecanismo de control de calidad de los ARNm es el conocido como “degradación de ARN mediado por sinsentido”, NMD (*nonsense mediated RNA decay*), en el cual los ARNm con codones de paro prematuros son reconocidos y degradados para impedir la síntesis de una proteína incompleta que pueda tener efectos deletéreos sobre el funcionamiento celular.⁷

Este mecanismo de control de calidad es principalmente citoplásmico, pero se ha observado que proteínas SR, como SC-35 y ASF/SF2 pueden promover esta respuesta en el núcleo. Estos datos indican que existe una función adicional para estos factores de *splicing*, que actúan no solo sobre el procesamiento de ARNm (como se describió antes), sino también en la regulación de su estabilidad. Se ha observado que, en tumores, el mecanismo de NMD se encuentra inhibido, lo que permite una desregulación génica favorable para la tumorigénesis.

• Traducción. La traducción es un proceso en el que, a partir de una molécula de ARNm (en un lenguaje de nucleótidos), se sintetiza una cadena polipeptídica (traducido a un lenguaje de aminoácidos). La maquinaria celular encargada de la traducción de un ARNm es el segundo RNP de mayor tamaño y complejidad en la célula, el ribosoma.⁸

Los ribosomas constan de dos subunidades que están compuestas por cuatro moléculas de ARNr y alrededor de ochenta proteínas ribosomales. Las proteínas S forman la subunidad pequeña, y las L, la subunidad grande. La mayoría de estas proteínas tiene topología tipo barril β o sandwich α/β . La integridad y estabilidad del ribosoma depende de interacciones proteína-ARN y proteína-proteína. Estas interacciones electrostáticas dependen del acoplamiento conformacional entre ARN y proteínas, lo que asegura la especificidad de la interacción. Las proteínas que forman parte de la superficie del ribosoma están más directamente involucradas en la interacción con ARN.

En este sentido, se sabe que las proteínas de la superficie del ribosoma S2, S16, L1, L2 y L3 son responsables de las principales interacciones entre el ARNm y el ribosoma. Estas interacciones son imprescindibles para el reconocimiento correcto del ARNm por parte del ribosoma, ya que permiten que se ensamble el complejo de inicio de la traducción, formado a su vez por varias otras RBP.

⁷ Kristian E. Baker y Roy Parker, “Nonsense-mediated mRNA decay: Terminating erroneous gene expression”, *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 16, núm. 3, 2004, pp. 293-299.

⁸ John W. B. Hershey y William C. Merrick, “Pathway and mechanism of initiation of protein synthesis”, en John W. B. Hershey, Michael B. Mathews y Nahum Sonenberg (eds.), *Translational regulation of gene expression*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 2000, pp. 33-88.



Para el inicio de la traducción, es necesario el reconocimiento de la estructura de “cap” y secuencias específicas en el ARNm, por una serie de RBP que se conocen como factores de inicio de la traducción eucariotes eIF (*eukaryotic initiation factor*), como eIF4F, que está constituido por eIF4E, eIF4A y eIF4G, los cuales hacen contacto con al menos otras seis RBP.

Estos factores de inicio de la traducción favorecen la interacción correcta entre el ARNm y las subunidades del ribosoma para su traducción. La alteración de cualquiera de los pasos, desde el ensamblaje del ribosoma hasta la traducción de un ARNm, está asociada con diversas enfermedades, particularmente cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

Importancia de la molécula de ARN

En las últimas dos décadas, las evidencias experimentales acumuladas han dejado claro que la molécula de ARN es central en el funcionamiento de

todos los procesos biológicos; consecuentemente, las proteínas que se asocian a ARN juegan un papel igualmente esencial en la biología.

Hemos hecho aquí una breve descripción de algunas de las actividades celulares que, por depender de algún tipo de ARN, dependen de las proteínas que se asocian con ARN y definen su forma, procesamiento, estabilidad y función.

Estas proteínas y los mecanismos celulares en los que participan están alterados en enfermedades. La participación de RBP en cada aspecto del funcionamiento celular, desde la organización estructural y funcional del núcleo hasta la regulación de la expresión de genes, permite suponer que en los próximos años se seguirán encontrando nuevas RBP, y que aprender sobre las funciones de RBP permitirá, por una parte, entender mejor el funcionamiento de la célula y, por otra, desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para interferir o utilizar ARN y RBP en el tratamiento de un número creciente de enfermedades.