

INICIO DE LA TRADUCCIÓN DEPENDIENTE DE IRES: UN MECANISMO ALTERNATIVO PARA LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS*

Ana Lorena Gutiérrez-Escolano

RESUMEN

La síntesis de proteínas se inicia por alguno de los dos distintos mecanismos conocidos: el cap dependiente, en donde el ribosoma se une a la estructura cap, presente en el extremo 5' terminal del RNA mensajero (RNAm) y el dependiente de IRES (del inglés: internal ribosome entry site), en el que el ribosoma se une a una región interna del RNAm, cercana al sitio de inicio de la traducción. El IRES, es una secuencia de RNA con estructura secundaria compleja, localizada en la región no traducida (RNT) 5' de algunos RNAm. Los IRES fueron descritos por primera vez en los RNAm virales, los cuales pueden traducirse en ambientes en donde la traducción dependiente de cap está inhibida por efecto de la propia infección. Los RNAm celulares que contienen IRES, se expresan en condiciones semejantes a los IRES virales, como durante algunos estadios de crecimiento y muerte celular, infecciones virales, estrés celular, etc. En estos casos, la traducción dependiente de IRES de algunos RNAm representa una estrategia a prueba de fallas que permite asegurar la sobrevivencia celular o bien la inducción de muerte celular por apoptosis.

PALABRAS CLAVE: Traducción, IRES virales, IRES celulares, eIFs, ITAFs.

INTRODUCCIÓN

La traducción es el mecanismo mediante el cual la información contenida en el RNA mensajero (RNAm) se traduce en proteínas. Ésta consta de tres fases: el inicio, el alargamiento de la cadena polipeptídica y la terminación. El inicio de la traducción en los eucariotes es uno de los procesos más regulados y complejos; en él partici-

pan diversos elementos como el RNAm, numerosas proteínas accesorias llamadas factores de inicio (eIFs) y el ribosoma.

La mayoría de los RNAm de los eucariotes son funcionalmente monocistronicos, esto es, cada RNAm codifica una proteína. Desde el punto de vista estructural, contienen en su extremo 5' terminal una guanina

ABSTRACT

Translation initiates by two distinct mechanisms: the cap-dependending scanning where the ribosome binds to the cap structure located at the 5' end of the mRNA and the IRES-dependent translation, where the ribosome binds to an internal region of the mRNA. The IRES is a sequence of RNA with complex secondary structures, located within the mRNA 5' UTR that allows the ribosome to be recruited near the initiation codon. mRNAs with IRES, which were first identified in virus, can be translated when the cap dependent translation has been inhibited, as is the case, during an infection. Some cellular mRNAs also contain IRES and are expressed during cell growth, cell death, viral infections and even under some events of cellular stress. During these conditions the expression of certain proteins represents a safe strategy to ensure cellular survey or programmed cell death or apoptosis.

KEY WORDS: Translation, viral IRES, cellular IRES, eIFs, ITAFs.

metilada o estructura cap, que es el sitio en donde inicialmente se une el ribosoma. La región del RNA entre la estructura cap y el codón de inicio de la síntesis de proteínas (que generalmente es un AUG), se denominan región no traducida (RNT) 5'. Su longitud, composición nucleotídica y estructura, determinan la eficiencia con la cual se traduce cada RNAm. El

*Recibido: 13 de septiembre de 2005 Aceptado: 7 de febrero de 2006

Departamento de Patología Experimental. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. IPN. Av. IPN # 2508. San Pedro Zacatenco C.P. 07630 México, D. F. Teléfono 5061-3800 ext. 5677, Fax 5061-3377. Correo E: alonso@cinvestav.mx

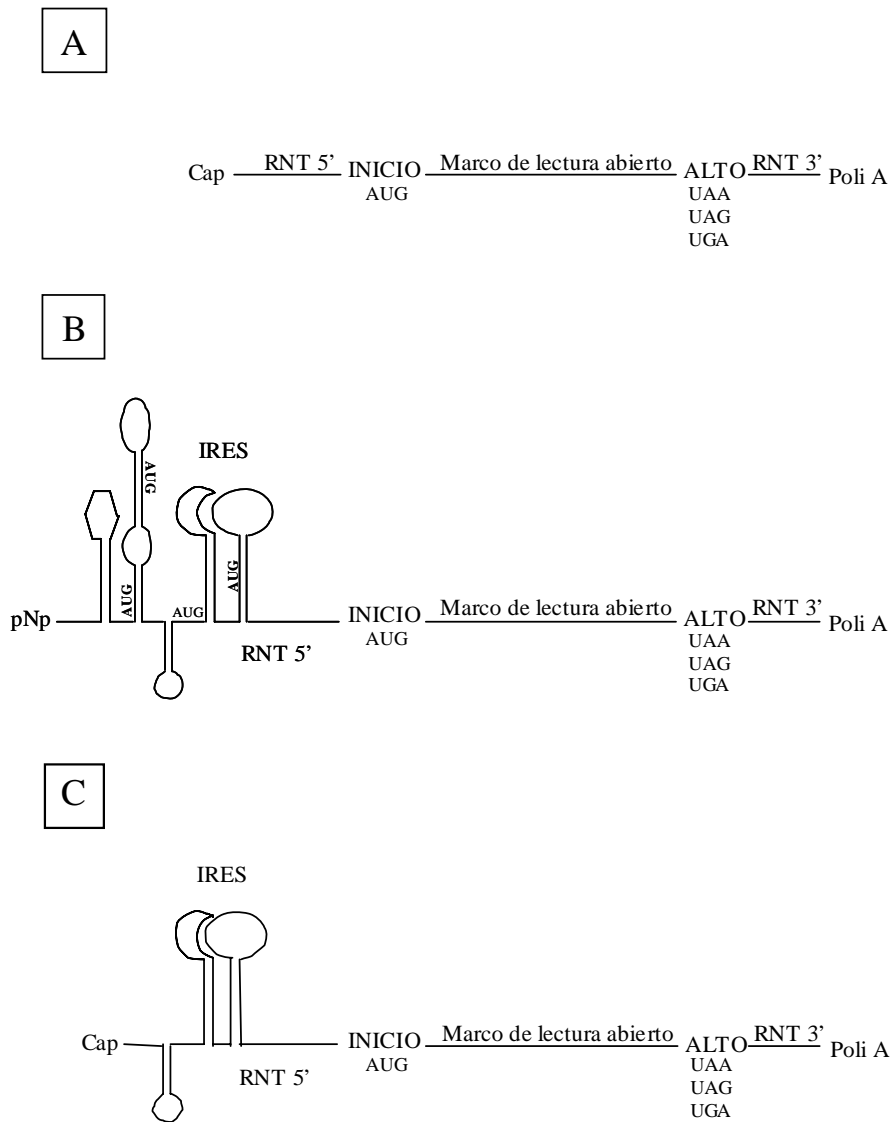


Figura 1. Representación esquemática de tres tipos diferentes de RNAm. A) RNAm eucariótico: cap o guanina metilada; RNT (región no traducida); AUG: sitio de inicio de la traducción; marco de lectura abierto o región codificante; ALTO: codón de paro; poli A: (región poliadenilada). B) RNA genómico viral con un sitio de unión interna para el ribosoma (IRES). En éste se destaca que la RNT5' es muy estructurada, contiene múltiples codones AUG antes del que es utilizado como el de inicio y es en general más larga que la de los RNA m celulares. C) RNAm celular con un IRES. La RNT 5' posee en su extremo libre a una molécula cap y posee regiones ricas en G-C.

codón AUG señala el inicio del marco de lectura abierto, que contiene la secuencia completa de la proteína que codifica, mientras que el codón de paro, que puede ser UAA, UAG o UGA señala la terminación del mismo. Enseguida se encuentra la RNT 3' seguida de una secuencia de varias veces A, conocida como cola de poli A (Fig. 1A) (1).

El inicio de la traducción es un proceso sumamente regulado, en el que además de un RNAm maduro con las señales adecuadas de inicio y las unidades funcionales de los ribosomas, se requiere de la participación ordenada de varios factores eucarióticos de inicio de la traducción o eIFs. Los eIFs son proteínas celulares que tienen la capacidad de realizar varias funciones durante la síntesis de proteínas, como

la de reconocer al cap, dirigir la unión del ribosoma al RNAm, la disociación del ribosoma del RNAm, etc. Debido a que los eIFs son los que reconocen a los RNAs maduros que pueden ser traducidos, estos pueden ser un factor limitante para el inicio de la traducción. Sin embargo, es de llamar la atención que algunos RNAm celulares y virales pueden traducirse en ambientes en los que uno o varios de estos factores canónicos se encuentran en concentraciones limitadas. En este mecanismo alternativo de inicio de la traducción, la unión del ribosoma no depende del reconocimiento del cap, sino de la unión del ribosoma a una región específica dentro de la RNT 5' denominada sitio de unión interna del ribosoma o IRES (del inglés: internal ribosome entry site). La unión del ribosoma sucede en la vecindad del codón de inicio. A este mecanismo alternativo de inicio de la traducción se le conoce como traducción dependiente de IRES.

Los IRES fueron inicialmente identificados en los genomas de algunos virus de RNA de cadena positiva, sin embargo, poco tiempo después su presencia se confirmó también en algunos RNAm celulares con características muy peculiares y con funciones críticas en la regulación de muchos procesos celulares.

INICIO DE LA TRADUCCIÓN DEPENDIENTE DE CAP

El mecanismo de inicio de la traducción dependiente de cap (guanosina trifosfato metilada), también conocido como canónico o de barrido del ribosoma (en inglés ribosome scanning) es mediante el cual se sintetizan comúnmente las proteínas celulares. La evidencia, tanto bioquímica como genética, ha demostrado que la mayoría de los RNAm eucarióticos reclutan a los ribosomas a través de la participación del complejo de unión al cap o eIF4F. Éste se encuentra for-

mado a su vez por tres factores: el eIF4E, que es el que interacciona directamente con el cap, el eIF4A, con una función de helicasa dependiente de ATP, implicada en el desenrollamiento de las estructuras secundarias del RNAm y el eIF4G, que se une al eIF4E y eIF4A y actúa como una plataforma que permite la interacción con el complejo de preiniciación constituido a su vez por el complejo ternario (eIF2-GTP- Met-tRNA), la subunidad ribosomal 40 S y el eIF3. Este último es el responsable de la interacción directa entre el complejo de preiniciación y el eIF4G (Fig. 2). Una vez que esto sucede, otros factores como eIF1A actúan sinérgicamente para permitir el avance del complejo de preiniciación en dirección 5' a 3' desde el sitio de unión inicial hasta el codón de inicio de la traducción. Este movimiento requiere de la hidrólisis de ATP. Los eIF1A, eIF2-GTP y eIF5 participan en el reconocimiento del codón de inicio, favoreciendo su apareamiento con el anticodón presente en el Met-tRNA. Posteriormente, el eIF5 induce la hidrólisis del GTP unido al eIF2 (primera hidrólisis de GTP), dando como resultado la formación de un eIF2 unido a GDP, que es inactivo hasta que es reciclado a la forma activa eIF2-GTP mediante la actividad de el eIF2B, un factor de intercambio de guaninas. Finalmente, con la energía proporcionada por la hidrólisis del GTP unido al eIF2 y con la participación del eIF5 se regula la liberación de los factores del complejo de preiniciación. Posteriormente la unión de la subunidad 60 S con la 40 S se cataliza mediante la hidrólisis del GTP unido al eIF5B (segunda hidrólisis de GTP) (2). Esta serie de eventos trae como consecuencia la formación del complejo de inicio de la traducción 80 S para permitir la síntesis de proteínas (Fig. 2).

El inicio de la traducción ocurre generalmente en el triplete AUG que se encuentra más cercano al extremo

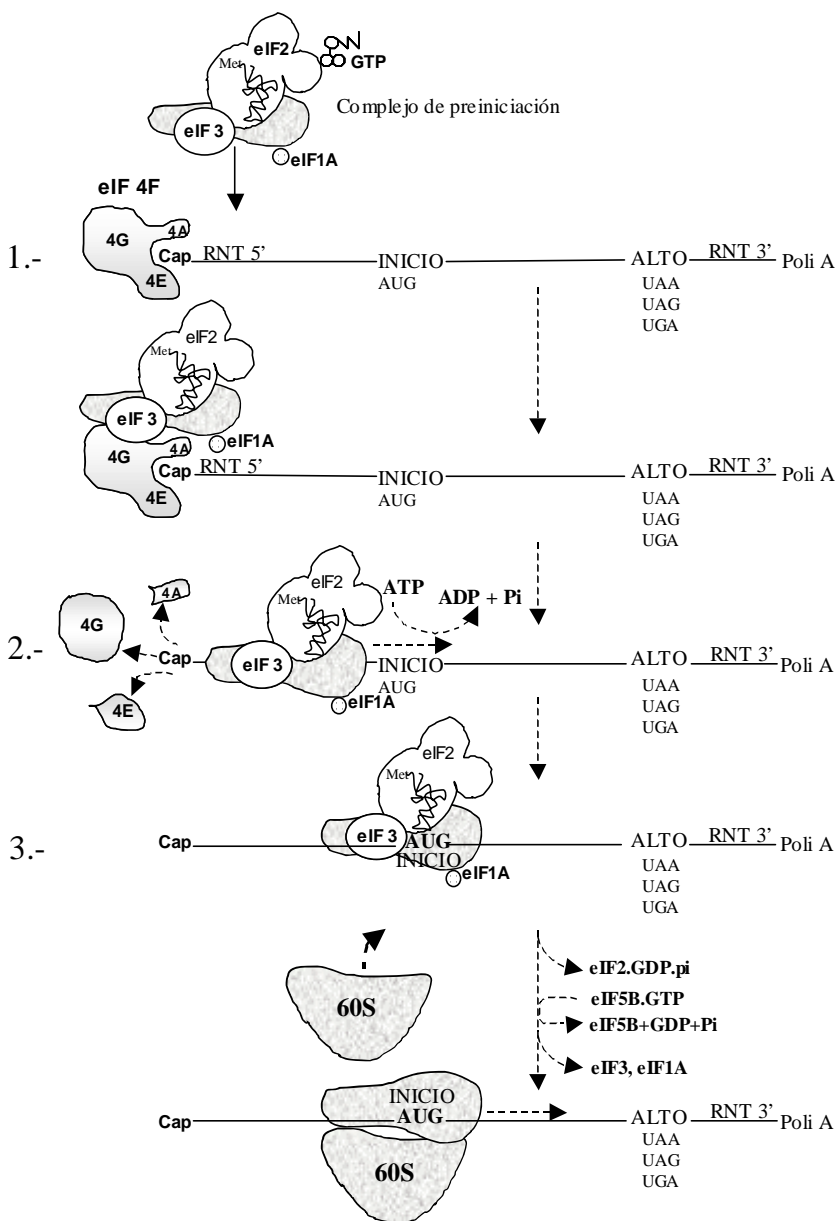


Figura 2. Representación esquemática de las condiciones de interacción y barrido del ribosoma con el RNAm durante la traducción dependiente de cap. El mecanismo de inicio de la traducción dependiente de cap postula tres pasos a través de los cuales la subunidad ribosomal 40 S alcanza al codón de inicio de la traducción: 1.- El complejo de preiniciación (subunidad ribosomal 40 S unida al eIF2-GTP-Met-tRNA y eIF3) se une al complejo de unión al cap (eIF4F) el cual está presente en el RNAm que será traducido. 2.- El complejo de preiniciación con la ayuda del eIF1A y la hidrólisis de ATP, puede avanzar sobre el RNA hasta alcanzar el codón de inicio AUG. 3.- El complejo de preiniciación reconoce al codón AUG, que en general es el primero que encuentra, los eIFs se liberan del complejo y la subunidad ribosomal 60 S se une a la 40 S para formar al complejo ribosomal 80 S. La unión de las subunidades es catalizada por el factor de iniciación eIF5B. (Modificada de la referencia 6).

5'terminal del RNAm, aunque los AUG más eficientes son aquellos que se encuentran rodeados de una secuencia en la que, siendo la adenosina del AUG el sitio +1, los nucleótidos -3 y

+4 son purinas (3). Si estos dos sitios son ocupados por pirimidinas, el ribosoma continúa el barrido hasta el siguiente AUG. Sin embargo, si durante el barrido el ribosoma se encuen-

tra con una estructura de tallo y burbuja estable, generalmente se disocia del RNA deteniéndose la síntesis de proteínas (3).

Es importante mencionar que no todas las estructuras estables en el RNA pueden tener un efecto inhibitorio de la traducción sino que por el contrario pueden favorecerla, como sucede en el inicio de la traducción dependiente de IRES.

INICIO DE LA TRADUCCIÓN DEPENDIENTE DE IRES

Hace algunos años se describió por primera vez la existencia de un mecanismo de inicio de la traducción alternativo, en el que el ribosoma interactúa con el RNA sin la participación de la estructura cap (4). Este mecanismo denominado inicialmente como independiente de cap, requiere de la presencia de un IRES y fue identificado por primera vez en la RNT 5' del RNA del virus de la polio (PV) y de la encefalomiocarditis (EMCV) (3). Esta región funciona de manera análoga al cap, ya que permite que el ribosoma se reclute para el inicio de la síntesis de proteínas. Sin embargo, a diferencia del cap, el IRES permite la unión del ribosoma en una secuencia interna del RNAm, localizada comúnmente en la RNT 5' y en algunas ocasiones dentro de los primeros nucleótidos de la región codificante y no en el extremo 5' terminal. Actualmente se han identificado elementos IRES en todos los picornavirus y en otros virus con genomas de RNA pertenecientes a otras familias, como la de los flavivirus (virus de la Hepatitis C o HCV), retrovirus, e incluso en virus de DNA como el herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi. Más aún los elementos IRES también han sido identificados en las RNT 5' de un gran número de RNAm celulares, lo que apoya la idea de su relevancia en la traducción (5).

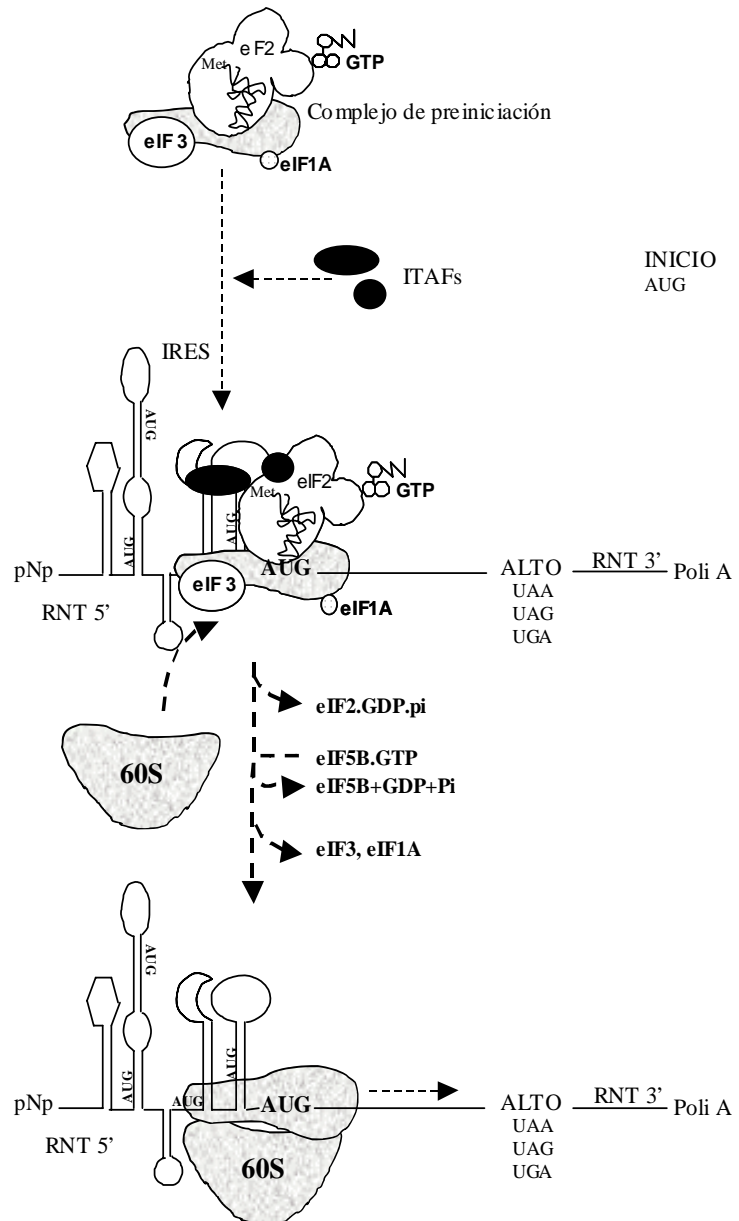


Figura 3. Representación esquemática de la interacción interna del ribosoma con el RNAm durante la traducción dependiente de IRES. Este mecanismo puede describirse en un solo paso, en el que el complejo de preiniciación alcanza la vecindad del sitio de inicio de la traducción (en algunas ocasiones requiere realizar un proceso de barrido río abajo del sitio de unión hasta alcanzar el AUG de inicio). En este tipo de traducción, los ITAFs participan junto con el IRES para permitir la interacción con el complejo de preiniciación y promover la traducción interna.

CARACTERÍSTICAS DE LOS IRES VIRALES

En términos generales los IRES presentes en los RNAm virales son regiones con una gran cantidad de estructuras secundarias y terciarias (denominadas de tallo y burbuja), localizadas en RNT 5' usualmente largas, que poseen múltiples tripletes AUG no conservados, río arriba del

codón de inicio (Fig. 1B). Tanto los elementos de tallo y burbuja como la presencia de tripletes AUG pueden ser un impedimento para el barrido del ribosoma, por lo que, durante la traducción dependiente de IRES, el ribosoma debe ser reclutado directamente a un sitio cercano al codón de inicio (Fig. 3).

Paradójicamente, la participación de los elementos estructurados es parte fundamental en la función de los IRES, ya que se ha observado que pequeñas mutaciones puntuales o eliminaciones de algunos nucleótidos en las secuencias que forman tanto a los tallos como a las burbujas traen como consecuencia una disminución drástica o incluso la inhibición de la capacidad de traducción del RNAm. En muchas ocasiones las mutaciones que se presentan en estos IRES son capaces de revertir o bien de generar mutaciones compensatorias que permiten la restauración de las estructuras secundarias y por lo tanto de la función del IRES (6).

El estudio de la actividad traduccional de los IRES de diversos virus ha permitido saber que, aunque todos ellos contienen secuencias con estructuras secundarias y terciarias específicas y en un determinado orden para promover la traducción, son pocas las similitudes que presentan tanto en secuencia como en tamaño y estructura. Las excepciones a este hecho la constituyen los IRES de virus que pertenecen a la misma familia o que se encuentran relacionados. Hasta el momento se desconocen los detalles de cómo estas estructuras pueden reclutar al ribosoma, sin embargo, es evidente que su integridad es esencial para el ensamblaje de un complejo competente de inicio de la traducción.

CARACTERÍSTICAS DE LOS IRES CELULARES

Los IRES celulares se encuentran generalmente en RNAm que codifican proteínas relacionadas con la regulación de la expresión genética, durante el desarrollo, la diferenciación, la progresión del ciclo celular, el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis y el estrés. A pesar de que su organización estructural está poco definida, se conoce que, a diferencia de los IRES virales, los celulares si poseen a la es-

tructura cap, por lo que los RNAm pueden traducirse mediante ambos mecanismos y producir una proteína idéntica. Sin embargo, cuando los IRES celulares se encuentran dentro de regiones codificantes del RNAm, se producen dos proteínas diferentes, una mediante la traducción dependiente de cap y la otra de manera dependiente de IRES. En otras ocasiones, la traducción de estos RNAm celulares puede ser mucho más compleja, y el balance entre ambos tipos de inicio de la traducción resulta en la producción de isoformas distintas de una proteína. Por ejemplo, el RNAm del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) dirige la síntesis de cinco proteínas diferentes; la de mayor peso molecular se produce exclusivamente mediante una traducción dependiente de cap, mientras que la expresión de las otras cuatro es dependiente de IRES. El uso de diferentes codones para producir las al parecer, depende de las características propias de la región que permiten su interacción con ciertos factores proteicos celulares (7).

En cuanto a la estructura y función de los IRES celulares, en muchos de ellos se han identificado regiones ricas en G-C y tienen estructuras de tallo y burbuja complejas (Fig. 1C), sin embargo, éstas no se encuentran conservadas, ni siquiera entre RNAs de familias relacionadas. Las deleciones en los IRES celulares rara vez deshabilitan el complejo de traducción, lo que implica que la relación entre la estructura y la función de estos elementos no es tan rígida como en los virus. De hecho en muchas ocasiones, secciones individuales de los IRES celulares son capaces de promover el inicio de la traducción interna aunque menos eficientemente que cuando los IRES se encuentran completos (8). Esto ha permitido proponer la hipótesis de que muchos de los IRES celulares se encuentran compuestos de pequeños módulos y que

la combinación de ellos es lo que determina la eficiencia del inicio de la traducción interna.

FACTORES CELULARES IMPLICADOS EN LA TRADUCCIÓN DEPENDIENTE DE IRES

Para que un IRES sea funcional, se requiere que interactúe con proteínas celulares específicas, las cuales participan activamente en favorecer la unión del ribosoma y el inicio de la síntesis de proteínas. Es posible que el papel de estas proteínas sea el de causar un cambio en la conformación de las estructuras de tallo y burbuja presentes en los RNAm.

eIFs

Los primeros estudios en los que se identificaron proteínas celulares que interactuaban con los IRES no involucraban a los eIFs, por lo que se pensó que su participación funcional debía ser relativamente pobre. Esta idea se basaba en el hecho de que la traducción dependiente de IRES es capaz de operar en ambientes en los que algunos eIFs se encuentran modificados de tal forma, que no pueden participar en la traducción dependiente de cap, como cuando se encuentran fosforilados, defosforilados o procesados proteolíticamente. Estas situaciones se presentan durante la infección con algunos virus, en condiciones de estrés celular (como la falta de nutrientes, choque térmico, etc.), en ciertas fases del ciclo celular y cuando la célula se encuentra en apoptosis (9, 10).

Sin embargo, en los últimos años se determinó que al igual que en la traducción dependiente de cap, los eIFs tienen papeles esenciales en el inicio de la traducción dependiente de IRES virales (11). Por ejemplo, los factores eIF4G, eIF4A, eIF2 y eIF3 son indispensables para la formación del complejo que participa en la traducción dependiente de IRES del EMCV y del

TABLA 1

Interacciones funcionales entre elementos IRES y factores proteicos		
IRES virales	Factores de inicio de la traducción o eIFs	Factores de actividad en trans o ITAFs
Virus de la encefalomiocarditis	eIF4G-Ct, eIF4A, eIF3, eIF2	PTB
Virus de la fiebre aftosa	eIF4G-Ct, eIF4A, eIF3, eIF2	PTB, ITAF 45
Poliovirus	No conocidos	PTB, PCBP-2, La, unr
Rinovirus	No conocidos	PTB, PCBP-2, La, unr
Virus de la hepatitis C	eIF3 (solo para el ensamblaje del ribosoma 80S)	PTB, PCBP-2, La
Virus de la parálisis de grillos	Ninguno	No conocidos
IRES Celulares		
Bip	No conocido	PTB
Apaf-1	No conocido	unr y PTB
c-myc	No conocido	PCBP

Bip: Prot. de unión a la cadena pesada de inmunoglobulina; Apaf-1: Factor 1 activador de la proteasa apoptótica (11 y 12).

virus de la fiebre aftosa (FMDV) (Tabla 1). Más aún, la región carboxilo terminal del factor eIF4G, que es procesada proteolíticamente durante la infección por estos virus, participa en posicionar al ribosoma en el IRES tan eficientemente como lo hace la proteína intacta (9). La participación de los eIFs en la traducción dependiente de IRES en los RNAm celulares no ha sido documentada hasta la fecha.

ITAFs

Por otro lado, se ha descrito la participación de proteínas celulares que actúan en trans (ITAFs, del inglés IRES trans-acting factors) para regular la traducción dependiente de IRES tanto en RNAm virales como celulares (Tabla 1) (12, 13). Entre ellos se

han identificado a las proteínas celulares La, PTB, PCBP, hnRNP-C, hnRNP-L, nucleolína, unr, etc., que paradójicamente en la mayoría de los casos tienen localización nuclear. Es probable que estas proteínas, después de ser traducidas y antes de ser transportadas al núcleo, estén accesibles para ser utilizadas en la traducción dependiente de IRES. Sin embargo, se sabe que tras la infección viral, algunos ITAFs, como por ejemplo La, PTB y nucleolína, son relocados del núcleo al citoplasma mediante diversas estrategias, lo que asegura su presencia en el sitio donde la traducción dependiente de IRES se lleva a cabo. Tanto la afinidad de los ITAFs por determinados IRES como la función que desempeñan es sumamente varia-

ble aunque generalmente indispensable (11). Los ITAFs pueden actuar de diferentes maneras: aumentando o disminuyendo la traducción de los RNAs virales y/o celulares (14, 15), como chaperonas, favoreciendo diferentes conformaciones en los IRES que permiten el acoplamiento del complejo ribosomal y el inicio de la síntesis de proteínas, o inclusive participar en el reconocimiento del AUG de inicio correcto (16).

Una excepción a la participación de los ITAFs lo constituye el IRES del virus de la parálisis de los grillos (CrPV) que puede regular el inicio de la traducción sin la participación de factores proteicos. Este IRES adquiere una estructura secundaria que substituye el papel funcional del Met-tRNA y es capaz de reclutar a la subunidad ribosomal 40 S por si mismo (17).

A medida que se identifican nuevos IRES, se conoce un espectro mayor de factores, estructuras y nuevos elementos que participan en este mecanismo alterno de la traducción.

Los IRES, presentan una gran diversidad en relación a su secuencia, tamaño, estructura primaria y presencia de elementos de tallo y burbuja. Si a ello añadimos la variedad tan grande de proteínas que interactúan con ellos, podríamos sugerir que seguramente aparecieron en diferentes puntos de la evolución. Es probable que la selección de los IRES, dependa de su habilidad para interactuar con factores esenciales en el reclutamiento de las unidades ribosomales. La relación filogenética entre los IRES celulares y virales todavía es desconocida.

SIGNIFICADO BIOLÓGICO DE LOS IRES EN LOS VIRUS

El inicio de la traducción dependiente de IRES constituye una estrategia que algunos virus han desarrollado para poder multiplicarse eficientemente en una célula en donde inhiben la traducción celular para favorecer la expresi-

sión de sus propios genes. Por ejemplo, tras la infección con algunos picornavirus se induce el procesamiento del factor eIF4G y la inhibición de la fosforilación de un factor de unión al eIF4E, el eIF4E-BP1, situaciones que impiden que el eIF4G se una al RNAm y por lo tanto que la traducción dependiente de cap proceda. Sin embargo los elementos celulares involucrados en la traducción dependiente de IRES no se modifican. Esto permite que la síntesis de proteínas virales ocurra sin que tengan que competir con los RNAm celulares por la maquinaria traduccional.

La infección por algunos picornavirus no solo inhibe la traducción celular sino que favorece el funcionamiento de sus IRES ya que induce la reubicación de los ITAFs del núcleo hacia el citoplasma, haciéndolos disponibles para su uso en la traducción dependiente de IRES.

Ambas situaciones son algunos ejemplos de lo que los virus son capaces de modificar en el micro ambiente celular para favorecer su propia traducción.

EN LOS RNAm CELULARES

A diferencia de lo que ocurre tras una infección viral, los RNAm celulares con IRES no inducen la inhibición de la traducción dependiente de cap, sino que por el contrario son activados únicamente cuando esta condición se presenta previamente en la célula, como sucede en estados de estrés, como tras algunas infecciones virales, la falta de factores de crecimiento y nutrientes (estrés celular), el choque térmico, la radiación con luz ultravioleta, la hipoxia, e inclusive durante la mitosis y la diferenciación celular. En estas condiciones la síntesis de proteínas se inhibe muy rápidamente como resultado de modificaciones en los componentes de la maquinaria traduccional, como fosforilación y proteólisis de eIFs. Por ejemplo, cuan-

do el eIF2-GTP es fosforilado, este factor es activo e inclusive el GTP puede hidrolizarse, sin embargo, el eIF2-GDP fosforilado, no puede ser reciclado nuevamente a la forma activa eIF2-GTP y por lo tanto la tasa global de síntesis de proteínas dependiente de cap es inhibida. Sorprendentemente bajo estas condiciones, un gran número de RNAm que contienen IRES como el factor de crecimiento derivado de plaquetas-2, el factor de crecimiento vascular endotelial, el oncogene c-myc y la cinasa PITSLRE continúan traduciéndose en estas condiciones. Más aún, algunos de estos RNAs con IRES requieren de la fosforilación previa de eIF2 para poder traducirse (7).

Por otro lado, la inhibición de la síntesis de proteínas durante la apoptosis es debida principalmente al procesamiento proteolítico de los factores eIF4G, eIF4B, eIF2 y eIF3 por algunas caspasas. Bajo estas condiciones, algunos genes como el c-myc, la chaperona HSP70, las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, la proteína cinasa C delta y el factor activador de la proteasa de apoptosis (APAF-1) pueden traducirse debido a la presencia de elementos IRES, que posiblemente, no dependen de los eIFs íntegros o que son independientes de algunos de ellos.

En términos generales, la traducción dependiente de IRES en los RNAm celulares puede considerarse como un mecanismo de protección que representa una estrategia a prueba de fallas para asegurar la síntesis de ciertas proteínas que pueden ayudar a las células a lidiar con condiciones de estrés transitorio hasta su recuperación. Sin embargo, en condiciones más severas de estrés, los IRES que se activan son los que están presentes en los RNAm que codifican proteínas que regulan las vías pre-apoptóticas. Es por ello que la regulación de la traducción mediante los elementos IRES

puede constituir una pieza clave tanto en la sobrevivencia como en la muerte celular programada, lo que pone de manifiesto la importancia biológica de este mecanismo alterno de síntesis de proteínas.

El mecanismo de traducción dependiente de cap es un claro ejemplo de la actividad catalítica del RNA durante la síntesis de proteínas, ya que el RNAm se puede autoprocasar durante su maduración, el ribosomal (23S rRNA) actúa como catalizador para acoplar los aminoácidos durante la síntesis de proteínas y el de transferencia es capaz de acoplar al RNAm con el ribosoma. Podría considerarse entonces que en la traducción dependiente de IRES, esta región actúa como un elemento catalítico adicional y selectivo para la síntesis de proteínas en condiciones adversas.

APLICACIONES DE LOS IRES

Muchos de los RNAm celulares que tienen IRES, codifican proteínas cuya expresión está finamente regulada, por lo que modificaciones mínimas en estas regiones pueden generar cambios en su nivel de expresión, produciendo efectos fisiológicos y consecuencias patológicas dramáticas, como en los procesos implicados en desordenes degenerativos o en neoplasias. Es por ello que el conocimiento de las estrategias que controlan la actividad de los IRES puede permitir usarlos con fines terapéuticos.

Asimismo, los IRES pueden ser utilizados como herramientas biotecnológicas para la síntesis de varias proteínas de interés a partir de un único RNAm, pero multicistrónico. Esto es, que contenga varias secuencias que codifiquen diferentes proteínas, separadas entre si por elementos IRES, cada uno de los cuales actuaría como un promotor interno, favoreciendo la traducción de todas las proteínas codificadas en ese RNAm.

REFERENCIAS

1. Hershey JWB, Merrick WC (2000) The pathway and mechanism of initiation of protein synthesis. En: *Translational control of gene expression* (ed. N. Sonenberg et al), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp 33-88.
2. Lee JH, Pestova TV, Shin BS, Sang CC, Choi K, Dever TE (2002) Initiation factor eIF5B catalyzes second GTP-dependent step in eukaryotic translation initiation. *PNAS* 99:16689-94.
3. Kozak M (1989) The scanning model for translation: an update. *J Cell Biol* 108:229-41.
4. Pelletier J, Sonenberg N (1988) Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. *Nature* 334:320-25.
5. Macejak DG, Sarnow P (1991) Internal initiation of translation mediated by the 5' leader of a cellular mRNA. *Nature* 353:90-94.
6. Trono D, Andino R, Baltimore D (1988) An RNA sequence of hundreds of nucleotides at the 5' end of poliovirus RNA is involved in allowing viral protein synthesis. *J Virol* 62:2291-99.
7. Komar AA, Hatzoglou M (2005) Internal ribosome entry sites in cellular mRNAs: mystery of their existence. *J Biol Chem* 280:23425-28.
8. Jopling CL, Springs KA, Mitchel SA, Stonoley M, Willis AE (2004) L-Myc protein synthesis is initiated by internal ribosome entry. *RNA* 10:287-98.
9. López de Quinto S, Martínez-Salas E (2000) Interaction of eIF4G initiation factor with the aphthovirus IRES is essential for internal translation initiation in vivo. *RNA* 6:1380-92.
10. Marrison WE, Gradi A, Sonenberg N, Lloyd RE (2000) Cleavage of eucaryotic translation factor 4GII correlates with translation inhibition during apoptosis. *Cell Death Diff* 7:1234-43.
11. Martínez-Salas E, Ramos R, Lafuente E, López de Quinto S (2001) Functional interactions in internal translation initiation detected by viral and cellular IRES elements. *J Gen Virol* 82:973-84.
12. Stoneley M, Wills A E (2004) Cellular internal ribosome entry segments: structures, trans-acting factors and regulation of gene expression. *Oncogene* 23:3200-07.
13. Hellen C, Sarnow P (2001) Internal ribosome entry sites in eucariotic mRNA molecules. *Genes and Develop* 15:1593-1612.
14. Domitrovich AM, Diebel KW, Ali N, Sarker S, Siddiqui A (2005) Role of La autoantigen and polypirimidine tract-binding protein in HCV replication. *Virology* 335:72-86.
15. Meerovitch K, Svitkin YV, Lee HS, Lejbnikowicz F, Kenan DL, Chan EK, Agol VI, Keene JD, Sonenberg N (1993) La autoantigen enhances and corrects aberrant translation of poliovirus RNA in reticulocyte lysate. *J Virol* 67:3798-3807.
16. Sarnow P (2003) Viral internal ribosome entry site elements: novel ribosome-RNA complexes and roles in viral pathogenesis. *J Virol* 77:2801-06.
17. Jan E, Sarnow P (2002) Factorless ribosome assembly on the internal ribosome entry site of cricket paralysis virus. *J Mol Biol* 324:889-902.