

EL PAPEL DE LOS COMPLEJOS RIBONUCLEOPROTEICOS EN EL ALMACENAMIENTO Y EXPRESIÓN DE mRNAs MATERNOS*

Norma Angélica Márquez Velázquez y Estela Sánchez de Jiménez

Departamento de Bioquímica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México,
04510 México, D.F., México. Correo E: estelas@unam.mx

RESUMEN

La traducción selectiva de mRNAs en organismos eucariontes es un importante mecanismo de control en respuesta a cambios específicos en el desarrollo. La embriogénesis y el desarrollo del embrión son procesos en los que el control de la expresión genética a nivel de la regulación traduccional tiene un papel fundamental. Prueba de ello es la presencia de mRNAs maternos, los cuales requieren de un control muy fino para su adecuada expresión tanto temporal como espacial. El mecanismo por el cual la traducción de dichos mRNAs es regulada depende en gran medida de las proteínas regulatorias asociadas a ellos. El presente trabajo incluye una revisión acerca de los complejos ribonucleoproteicos que intervienen en la regulación de la expresión de los mRNAs maternos en organismos eucariontes.

PALABRAS

CLAVE:

Complejos ribonucleoproteicos, control traduccional, embriogénesis, mRNA materno, ovogénesis.

ABSTRACT

Selective translation of eukaryotic mRNAs is an important mechanism of control in response to specific developmental changes. Embryogenesis and embryo development are processes in which genetic expression control, at translational level, plays a fundamental role. Particularly since maternal mRNAs are stored in the embryonic tissues and require a very fine control for proper temporal and spatial expression. The way in which these mRNAs are regulated depends largely on regulatory proteins associated to those mRNAs. This paper includes a review on the ribonucleoprotein complexes that are involved in the storage and translation regulation of maternal mRNAs, in eukaryotic organisms.

KEY WORDS:

Embryogenesis, maternal mRNA, oogenesis, ribonucleoprotein complexes, translational control.

INTRODUCCIÓN

La regulación de la traducción de mRNAs es un proceso de respuesta inmediata que ocurre de manera coordinada a cambios ambientales o de desarrollo. La compartimentalización de mRNAs específicos y de componentes de la maquinaria de traducción o de degradación de mRNA, es una forma importante de regulación de la expresión genética en organismos eucariontes, tanto en condiciones normales de crecimiento como en situaciones de estrés. Así, una vez el mRNA es exportado del núcleo al citoplasma, su traducción puede ser inmediata o retardada. Cuando los mRNAs están programados para traducción retardada, son transportados o almacenados en cuerpos proteicos citoplásmicos

hasta que un estímulo específico induce su traducción. Desde la década de los 70's se han descrito diferentes tipos de complejos ribonucleoproteicos (RNPs) que contienen mRNAs y que participan en la regulación de su expresión en diferentes etapas del desarrollo. En las últimas dos décadas el estudio de éstos complejos ha cobrado interés, principalmente en lo referente a los complejos involucrados en la degradación de mRNA. Por otro lado, resulta cada vez más claro que existe una interconexión espacial entre los diferentes tipos de complejos RNPs en el citoplasma. En el caso de los mRNAs maternos, la compartimentalización en partículas ribonucleoproteicas resulta de particular interés dado que involucra un mecanismo de control muy específico mediante el cual, las células guardan

transcritos específicos que son necesarios para el desarrollo del embrión.

LOS COMPLEJOS RIBONUCLEOPROTÉICOS DE ALMACENAMIENTO DE mRNA

Los mecanismos de regulación del mRNA pueden ocurrir tanto a nivel transcripcional como traduccional. Un punto fundamental en estos procesos lo constituyen los factores de unión al mRNA, de tal forma que en todos los pasos de transcripción y procesamiento, el mRNA se encuentra comprometido en asociación dinámica con diversas proteínas en forma de complejos ribonucleoproteicos mensajeros (mRNPs). Se han caracterizado diferentes tipos de complejos ribonucleoproteicos conteniendo mRNAs, dichos complejos presentan diferencias funcionales y en algunos casos también estructurales. Los complejos más estudiados son los cuerpos de procesamiento ("P-bodies") y los gránulos de estrés, aunque existen otros complejos que cumplen funciones más particulares pues se localizan en zonas o etapas de desarrollo específicas en diferentes organismos. La característica común y principal en todos estos complejos es que participan en la regulación traduccional de los mRNAs asociados a ellos, ya sea al reprimirlos, degradarlos, protegerlos de la degradación o inducirlos a ser traducidos.

Entre los elementos que se han encontrado en los mRNPs están, además de los mRNAs, subunidades ribosomales, factores de traducción, enzimas para degradar mRNA, helicasas, proteínas de andamiaje y proteínas de unión a RNA, las cuales controlan la localización, estabilidad y traducción del RNA que contienen (1). Los cuerpos de procesamiento son agregados de mRNAs y proteínas, los cuales se encuentran asociados a la maquinaria de represión de la traducción y degradación de mRNAs y no se conoce por completo su estructura y composición proteica (2). Estos elementos tienen la capacidad de almacenar mRNAs tanto para su degradación como para su exportación hacia la maquinaria traduccional (3). La represión de la traducción en cuerpos de procesamiento ocurre tanto por respuesta a diversas condiciones fisiológicas como a un mecanismo que involucra microRNAs (4). Se ha propuesto que el mecanismo de represión de la traducción vía microRNAs implica la formación de un complejo de alto peso molecular posterior a la formación del complejo de preiniciación de la traducción 43S e involucra una reducción del reclutamiento de la subunidad ribosomal 60S al mRNA blanco (5).

Por su parte, los gránulos de estrés son agregados de mRNAs que no están en traducción activa y que se encuentran asociados con un conjunto

de factores de iniciación de la traducción (eIF-4E, eIF4G, eIF4A, eIF4B, eIF3 y eIF2), la subunidad ribosomal 40S y varias proteínas de unión a RNA, incluyendo PABP (6). Se trata de estructuras citoplásmicas dinámicas y reversibles, ya que aparecen como respuesta a un estrés y se dispersan cuando las células se recuperan de este estado, además su composición puede variar dependiendo de las condiciones de dicho evento.

Se ha observado que los cuerpos de procesamiento y los gránulos de estrés interactúan físicamente, con lo cual los mRNAs que se encuentran en ellos se pueden mover entre ambos tipos de partículas (7). Dado que los cuerpos de procesamiento contienen maquinaria de degradación de mRNA y los gránulos de estrés contienen factores de traducción, dicha movilidad podría estar afectando la disponibilidad de los mRNAs para ser traducidos o degradados.

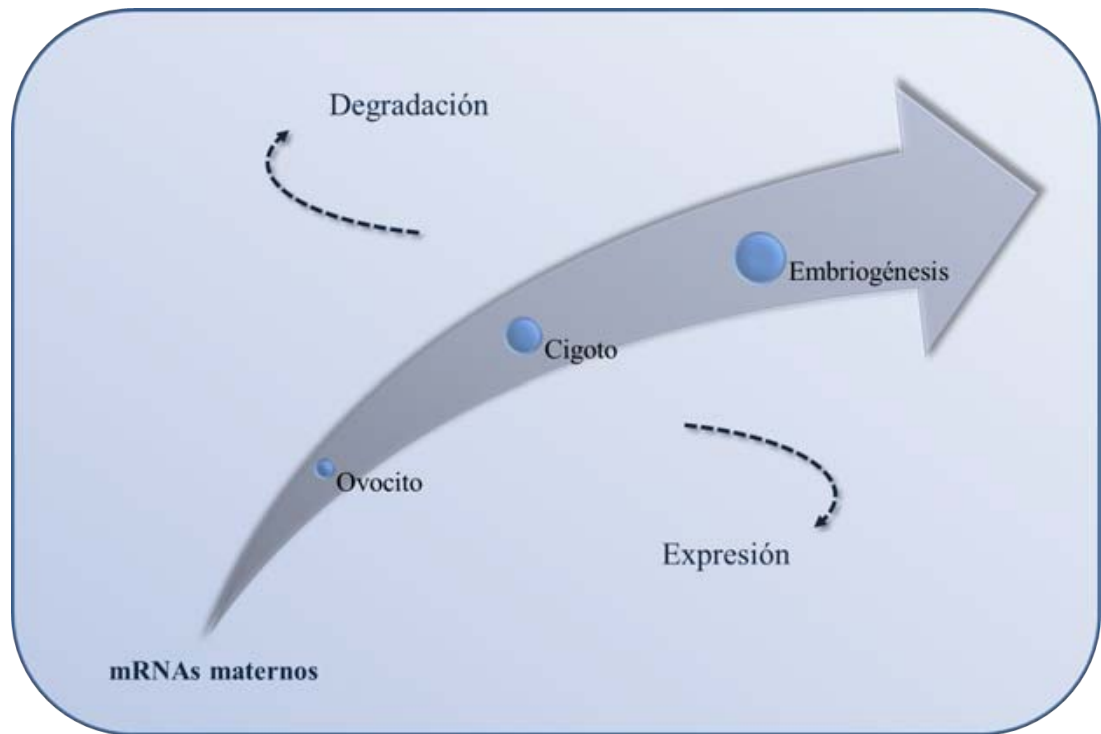
En el nematodo *C. elegans* se ha descrito la acumulación de mRNAs maternos en un tipo particular de cuerpos de procesamiento, a los que se les ha denominado gránulos P. Estos complejos se localizan en los gametocitos y almacenan mRNAs maternos y proteínas que intervienen en su procesamiento, tales como: factores de traducción, helicasas, proteínas de unión a RNA y algunas otras involucradas en la represión y degradación de mRNA (8, 9). La función de estos gránulos es transportar mRNAs y proteínas durante la ovogénesis y la embriogénesis temprana.

Aunque la mayor parte de los estudios respecto a los complejos ribonucleoproteicos se ha realizado en metazoos y levaduras, recientemente su estudio se ha ampliado a plantas, en donde tanto los gránulos de estrés como los cuerpos de procesamiento han sido descritos (4, 10). Trabajos realizados en *A. thaliana* han mostrado que proteínas localizadas en los cuerpos de procesamiento juegan un papel importante para la represión traduccional durante el desarrollo post-embriionario (11).

mRNAs MATERNOS

Durante la ovogénesis se producen miles de mRNAs cuya expresión es silenciada hasta el momento en el que ocurre la diferenciación celular. Dichos transcritos se denominan mRNAs maternos y su expresión ocurre en diferentes etapas a lo largo del desarrollo del embrión (Fig. 1). Dada la importancia que tiene esta etapa del desarrollo, es de esperarse que los mRNAs maternos estén sometidos a estrictos mecanismos de regulación espacial y temporal. De hecho, se tiene evidencia de que los mRNAs maternos pueden ser traducidos *in vitro* aun cuando en condiciones *in vivo* se en-

Figura 1. Origen y destino de los mRNAs maternos en metazoos. La ovogénesis involucra la acumulación de mRNAs específicos cuya expresión espacio-temporal es importante tanto para la formación del embrión como para su desarrollo.



cuentran inactivos (12). La forma en la que éstos transcritos son acumulados y protegidos depende en gran medida de proteínas reguladoras que se unen al RNA.

La expresión de los mRNAs maternos durante la ovogénesis y el desarrollo embrionario ha sido ampliamente estudiada en *C. elegans*, donde se ha reportado la presencia de diversos complejos ribonucleoprotéicos similares a los "P-bodies", que participan en la regulación de la expresión de los mRNAs maternos (13). En ovocitos de ratón recientemente se identificó una región de almacenamiento de mRNAs maternos, la cual se llamó dominio de partícula ribonucleoproteica subcortical (SCRD), dicho dominio contiene algunos de los elementos de los cuerpos de procesamiento y carece de otros, como la enzima involucrada en el inicio de la degradación DCP1A (14).

mRNAs MATERNOS EN PLANTAS

Las semillas son estructuras complejas cuya principal característica es que funcionan como sitios de almacenamiento de componentes que serán de utilidad para el desarrollo del embrión una vez que inicie la germinación. La mayoría de las semillas de angiospermas consisten de un embrión cubierto por la testa y el endospermo, aunque presentan diferencias especie-específicas en su estructura y en la composición de sus componentes almacenados (15). El endospermo generalmente almacena

proteínas y carbohidratos, mientras que el escutelo almacena aceites. Así como sucede en metazoos, el embrión de las semillas también contiene mRNAs, los cuales se han acumulado durante los procesos de maduración y desecación de la semilla. Respecto a la funcionalidad de dichos mRNAs se conoce muy poco, sin embargo, su estudio ha cobrado importancia recientemente gracias a las técnicas de estudio a gran escala, como son los microarreglos.

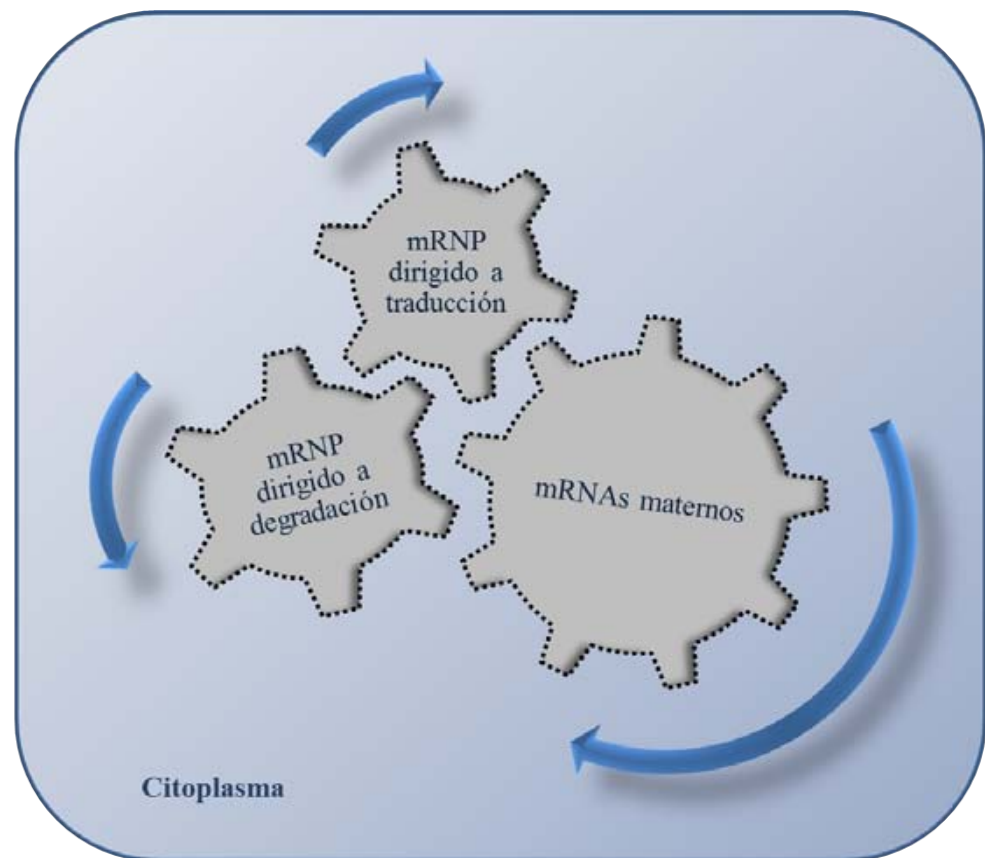
La gran cantidad de transcritos almacenados en las semillas indica la presencia de estrictos mecanismos de regulación traduccional, evidencia de ello es la presencia de diferentes elementos regulatorios encontrados en el transcriptoma de semillas de *A. thaliana* (16). La importancia de dichos mRNAs en éste organismo se ha demostrado al comprobar que las semillas pueden completar la germinación aún en presencia de un inhibidor de la transcripción (17).

En ejes embrionarios de alfalfa y maíz se ha reportado que los mRNAs se encuentran almacenados en complejos ribonucleoprotéicos durante la embriogénesis y en la semilla madura (18, 19), sin embargo dichos complejos no han sido aún descritos a profundidad.

MECANISMOS DE REGULACIÓN INVOLUCRADOS EN LA EXPRESIÓN DE mRNAs MATERNOS

Un mecanismo general de regulación de los mRNAs maternos es el que ocurre a través de la poliade-

Figura 2. Expresión de mRNAs maternos en el embrión. Los mRNAs maternos almacenados en el embrión están sometidos a un estricto control traduccional. Proteínas de unión a RNA, factores de traducción y microRNAs son algunos de los elementos que participan en el destino de éstos mRNAs.



nilación del extremo 3' de los mRNAs. En levaduras se ha mostrado que la enzima Dhh1, la cual está involucrada en procesos de degradación de mRNA, tiene la capacidad de movilizar mRNAs en traducción activa hacia un estado de represión traduccional (20). Homólogos de Dhh1 en diferentes organismos han sido relacionados con la represión de la traducción de transcritos maternos (21).

Otro mecanismo importante asociado a la regulación de mRNAs maternos es el que ocurre a través de RNAs pequeños. Se trata de secuencias de RNA que dirigen la represión o degradación de mRNAs blanco a través de un mecanismo secuencia específico. Se ha reportado que la regulación vía microRNAs en mRNAs maternos está asociada a mecanismos de deadenilación (22, 23).

El control traduccional de los mRNAs maternos también puede ocurrir por medio de factores de inicio de la traducción específicos. Tal es el caso de una isoforma del factor de unión a cap, EIF4E (IFE-1), el cual se expresa principalmente en líneas germinales y es utilizado para la traducción eficiente de mRNAs maternos durante la ovogénesis en *C. elegans* (24). De igual forma, un estudio en ejes embrionarios de semillas quiescentes de maíz concluyó que la isoforma eIFiso4E es requerida para traducir selectivamente a los mRNAs almacenados (25).

CONCLUSIONES

La formación del embrión es un aspecto clave para la preservación de las diferentes especies eucariotas. La herencia genética que las células progenitoras transmiten al embrión, le da la capacidad de desarrollarse de manera exitosa, tanto si se trata de un animal como de una planta. Es por ello que resulta de gran interés el hecho de que ocurra una selección programada de los mRNAs que las células progenitoras transmitirán al embrión. Resalta aún más la complicada red de mecanismos que permiten la expresión espacio-temporal de dichos mRNAs a lo largo del desarrollo del embrión. El papel de los complejos ribonucleoprotéicos de almacenamiento de mRNA es clave en éste proceso, dado que permiten la asociación de los elementos regulatorios adecuados en cada etapa del desarrollo. La posibilidad de que exista un intercambio de mRNAs entre diferentes complejos de almacenamiento es otro aspecto importante dentro de éste programa general de regulación, ya que permite el flujo desde un estado de inactivación traduccional, hacia un estado activo o incluso hacia un proceso de degradación una vez que el mRNA ya no es requerido (Fig. 2). Las investigaciones en éste campo vislumbran mecanismos particulares de

regulación para mRNAs específicos en cada etapa del desarrollo embrionario, sin embargo, existen mecanismos comunes que pueden estar presentes tanto en animales como en plantas.

Agradecimientos. DGAPA, proyecto IN212910. CONACyT, beca para estudios de doctorado 131343.



REFERENCIAS

1. Anderson P, Kedersha N (2006) RNA granules. *J Cell Biol* 172:803-808.
2. Parker R, Sheth U (2007) P Bodies and the control of mRNA translation and degradation. *Mol Cell* 25:635-646.
3. Brengues M, Teixeira D, Parker R (2005) Movement of eukaryotic mRNAs between polysomes and cytoplasmic processing bodies. *Science* 310:486-489.
4. Eulalio A, Behm-Ansmant I, Izaurralde E (2007) P bodies: at the crossroads of post-transcriptional pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:9-22.
5. Wang B, Yanez A, Novina CD (2008) MicroRNA-repressed mRNAs contain 40S but not 60S components. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:5343-5348.
6. Buchan JR, Parker R (2009) Eukaryotic Stress Granules: The Ins and Out of Translation. *Mol Cell* 36:932-941.
7. Balagopal V, Parker R (2009) Polysomes, P bodies and stress granules: states and fates of eukaryotic mRNAs. *Curr Opin Cell Biol* 21:403-408.
8. Rajyaguru P, Parker R (2009) CGH-1 and the control of maternal mRNAs. *Trends Cell Biol* 19:24-8.
9. Marcello MR, Singson A (2011) Germline determination: don't mind the P granules. *Curr Biol* 21:R155-R157.
10. Weber C, Nover L, Fauth M (2008) Plant stress granules and mRNA processing bodies are distinct from heat stress granules. *Plant J* 56:517-30.
11. Xu J, Chua N (2009) Arabidopsis Decapping 5 Is required for mRNA decapping, P-Body formation, and translational repression during postembryonic development. *Plant Cell* 21:3270-3279.
12. Gross KW, Jacobs-Lorena M, Baglioni C, Gross PR (1973) Cell free translation of maternal messenger RNA from sea urchin eggs. *Proc Natl Acad Sci USA* 70:2614-2618.
13. Noble SL, Allen BL, Goh LK, Nordick K, Evans TC (2008) Maternal mRNAs are regulated by diverse P body-related mRNP granules during early *Caenorhabditis elegans* development. *J Cell Biol* 182:559-572.
14. Flemr M, Ma J, Schultz RM, Svoboda P (2010) P-body loss is concomitant with formation of a messenger RNA storage domain in mouse oocytes. *Biol Reprod* 82:1008-1017.
15. Weitbrecht K, Müller K, Leubner-Metzger G (2011) First off the mark: early seed germination. *J Exp Bot* 62:3289-3309.
16. Nakabayashi K, Okamoto M, Koshiba T, Kamiya Y, Nambara E (2005) Genome-wide profiling of stored mRNA in *Arabidopsis thaliana* seed germination: epigenetic and genetic regulation of transcription in seed. *Plant J* 41:697-709.
17. Rajjou L, Gallardo K, Debeaujon I, Vandekerckhove J, Job C, Job D (2004) The effect of α -amanitin on the *Arabidopsis* seed proteome highlights the distinct roles of stored and neosynthesized mRNAs during germination. *Plant Physiol* 134:1598-1613.
18. Pramanik SK, Bewley JD (1996) Post-transcriptional regulation of protein synthesis during alfalfa embryogenesis: proteins associated with the cytoplasmic polysomal and non-polysomal mRNAs (messenger ribonucleoprotein complex). *J Exp Bot* 47:1871-1879.
19. Rincón-Guzmán A, Beltrán-Peña E, Ortíz-López A, Sánchez de Jiménez E (1998) Ribonucleoprotein particles of quiescent maize embryonic axes. *Plant Mol Biol* 38:357-364.
20. Carroll JS, Munchel SE, Weis K (2011) The DEXD/H box ATPase Dhh1 functions in translational repression, mRNA decay, and processing body dynamics. *J. Cell Biol* 194:527-537.
21. Boag PR, Atalay A, Robida S, Reinke V, Blackwell TK (2008) Protection of specific maternal messenger RNAs by the P body protein CGH-1 (Dhh1/RCK) during *Caenorhabditis elegans* oogenesis. *J. Cell Biol.* 182:543-557.
22. Giraldez AJ, Mishima Y, Rihel J, Grocock RJ, Van Dongen S, Inoue K, Enright AJ, Schier AF (2006) Zebrafish MiR-430 promotes deadenylation and clearance of maternal mRNAs. *Science* 312:75-79.

23. Lund E, Liu M, Hartley RS, Sheets MD, Dahlberg JE (2009) Deadenylation of maternal mRNAs mediated by miR-427 in *Xenopus laevis* embryos. *RNA* 15:2351-2363.
24. Henderson MA, Cronland E, Dunkelbarger S, Contreras V, Strome S, Keiper BD (2009) A germline-specific isoform of eIF4E (IFE-1) is required for efficient translation of stored mRNAs and maturation of both oocytes and sperm. *J Cell Sci* 122:1529-1539.
25. Dinkova TD, Márquez-Velázquez NA, Aguilar R, Lázaro-Mixteco PE, Sánchez de Jiménez E (2011) Tight translational control by the initiation factors eIF4E and eIF(iso)4E is required for maize seed germination. *Seed Science Research* 21:85-93.