

¿SER O NO SER? UN DILEMA CELULAR

María Fernanda Vergara Martínez y Francisco Pinta Castro**
LIBB, UNAM. **Autor de correspondencia correo E: marifervergara11@gmail.com

La gran diversidad de los tejidos en un organismo pluricelular tiene su origen a partir de un óvulo fecundado, también llamado cigoto, donde por medio de un fenómeno denominado diferenciación las células adquieren una identidad. Por ejemplo: las de la retina se encargan de captar la luz mientras que las del estómago producen ácido para digerir los alimentos. Pero ¿cuál es el mecanismo que desata todo este fenómeno?

Anteriormente se pensaba que solo en las proteínas recae el papel de las funciones celulares, sin embargo, estudios pioneros como el del Dr. Benjamin Stark (1), demostrando la existencia de una proteína que solamente puede funcionar cuando se le une una molécula de RNA empezaron a cambiar este paradigma y a sugerir que los RNAs también pueden tener funciones más allá que las de ser precursores en la síntesis de proteínas, inaugurando una nueva clase de moléculas llamadas RNAs no codificantes.

En la actualidad se ha descubierto un amplio repertorio de este tipo de RNAs con una gran diversidad de funciones, por ejemplo, el lncRNA NEAT 1-2. Esta molécula constituye la columna vertebral de unos cuerpos nucleares llamados *paraspeckles*, los cuales son agregados moleculares de RNA y proteínas que se localizan en lugares discretos del núcleo celular. Una sola molécula de NEAT1-2, instantes después de ser sintetizada, une a numerosas proteínas específicas, creando un complejo riboproteico. Estos complejos riboproteicos se pueden acumular para formar dichos *paraspeckles*, manteniendo su estructura gracias a las proteínas específicas que se unieron a NEAT 1-2. El papel principal de este complejo es reclutar a otras proteínas y moléculas de RNA, manteniéndolas secuestradas y evitando que cumplan su función. Un ejemplo de dichas proteínas es TDP-43 que tiene como función inducir cambios químicos en estos RNAs alterando sus propiedades; sin embargo, la capacidad de los *paraspeckles* de capturar tanto a proteínas como a RNAs, les permite regular la actividad de algunos genes al retener moléculas necesarias para la expresión génica (2).

En un estudio reciente publicado por el Dr. Micha y colaboradores (3), se encontró que cuando las células están en un estado pluripotente, como las de un embrión, TDP-43 cambia la estructura, y por tanto su función, de las proteínas encargadas de mantener el estado indiferenciado de la célula, activándolas mediante modificaciones químicas "activadoras" de sus respectivos intermediarios (RNA mensajero o mRNA). De igual forma, TDP-43 se encarga de llevar a cabo modificaciones de RNAs no codificantes como NEAT, promoviendo el acortamiento de la molécula, y con ello, la aparición de una isoforma incapaz de formar *paraspeckles*.

Sin embargo, cuando comienza la diferenciación celular, los niveles de TDP-43 disminuyen y con ello también las modificaciones que efectuaba éste, evitando que las proteínas que preservaban el estado indiferenciado cumplan su función. Además, se previenen los cambios químicos ocurridos en NEAT, pasando de la isoforma NEAT 1-1 a la 1-2. Esta última es más larga y capaz de formar *paraspeckles*, permitiendo que lo poco que queda de TDP-43 sea atrapado en el núcleo promoviendo en mayor medida la diferenciación. Esto explica por qué en estudios anteriores se observaban únicamente estos compartimentos en células diferenciadas y no en aquellas con características pluripotentes (4).

A grosso modo, existe una colaboración y regulación cruzada entre TDP-43 y NEAT 1-2 en donde la abundancia de uno con respecto al otro es lo que determina si la célula mantiene un estado pluripotente o se compromete a diferenciarse, por lo que la manipulación de este delicado equilibrio, como cambiar el lado al que se inclina una balanza, es uno de los mecanismos por los cuales la célula suscita este cambio tan radical que ocurre en el desarrollo de los mamíferos (Fig. 1).

Por lo tanto, el estudio realizado revela otro papel fundamental que cumple uno de los miembros de los RNAs no codificantes, su relevancia en las funciones celulares y posibilitando responder a uno de los muchos misterios de la biología.

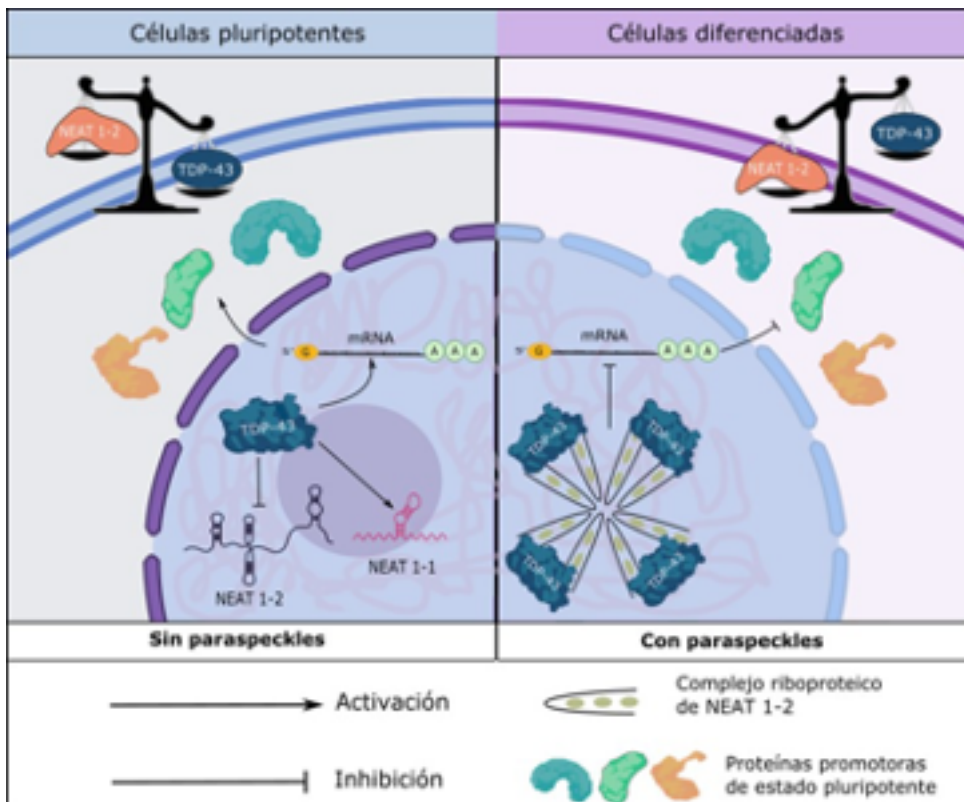


Figura 1. La regulación cruzada entre TDP-43 y NEAT 1-2 controla la diferenciación celular, debido a un cambio en la isoforma de NEAT 1-1 que mantiene secuestrado a TDP-43. Cuando el número de moléculas de NEAT 1-2 incrementa en las células diferenciadas, NEAT 1-2 forma un complejo riboproteico. La asociación de numerosos complejos riboproteicos de NEAT 1-2 da lugar a un paraspeckle.

Glosario

Organismo pluricelular: Aquél constituido por más de una célula, donde éstas requieren permanecer en asociación para llevar a cabo diversas funciones.

Diferenciación (celular): Proceso por el cual ciertas células sufren modificaciones para adquirir características de un tipo celular específico.

RNA(s): Ácido ribonucleico. Molécula formada por una cadena simple de ribonucleótidos. Existen tanto los que regulan la expresión génica, como los que tienen actividad catalítica.

RNA(s) no codificante(s): RNA funcional que a diferencia de otros tipos de RNA, éste no se traduce en una proteína.

LncRNA(s): RNA no codificante Largo. Involucrado en procesos biológicos como diferenciación, proliferación y migración celular, apoptosis, respuesta inmune, desarrollo tisular, entre otros.

Expresión génica: Proceso que permite obtener proteínas a partir de genes.

Pluripotente: Es la capacidad de una célula para diferenciarse en otros tipos celulares.

RNA mensajero: Tipo de RNA que comunica la información del DNA del núcleo para determinar el orden en que se unirán los aminoácidos de una proteína.

Isoforma: Es una de las distintas formas de una misma proteína.

Referencias

1. Stark, B. C., Kole, R., Bowman, E. J., & Altman, S. (1978). Ribonuclease P: an enzyme with an essential RNA component. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 75(8):3717–3721.
2. Fox, A. H., Nakagawa, S., Hirose, T., & Bond, C. S. (2018). *Paraspeckles: Where Long Noncoding RNA Meets Phase Separation*. *Trends in biochemical sciences*, 43(2): 124–135.
3. Modic M, Grosch M, Rot G, Schirge S, Lepko T, Yamazaki T, Lee FCY, Drukker M, et al. (2019). Cross-Regulation between TDP-43 and *Paraspeckles* Promotes Pluripotency-Differentiation Transition. *Mol. Cell* 74(5):951-965.
4. Brumbaugh, J., Di Stefano, B., Wang, X., Borkent, M., Forouzmand, E., Clowers, K. J., et al. (2018). Nudt21 Controls Cell Fate by Connecting Alternative Polyadenylation to Chromatin Signaling. *Cell*, 172(3): 629–631.