

# Los factores transcripcionales y las enfermedades



Diana K. Guillén Maldonado y Enrique Castaño de la Serna

Las proteínas, moléculas biológicas que realizan la mayor parte de las funciones celulares, y que constituyen también gran parte de la estructura de los seres vivos, se construyen mediante la unión de moléculas más pequeñas llamadas *aminoácidos*. La fabricación de los miles de proteínas necesarias para la vida (conocida como *síntesis de proteínas*) se lleva a cabo dentro de la célula, en los organelos celulares llamados *ribosomas*, y se realiza siguiendo las instrucciones detalladas contenidas en el ácido desoxirribonucleico (ADN) que se halla en el núcleo de la célula.

La síntesis de proteínas comienza con la separación de la doble hélice del ADN en sus dos hebras. En un proceso llamado *transcripción*, una parte de la hebra paralela actúa como plantilla para formar una nueva cadena que se llama *ácido ribonucleico (ARN) mensajero*. El ARN se diferencia estructuralmente del ADN en que su molécula contiene el azúcar *ribosa* (en vez de la desoxirribosa del ADN) y en que entre las cuatro bases nitrogenadas que lo forman se halla el *uracilo*, en vez de la *timina* del ADN. Además el ARN es una cadena sencilla, no doble como la del ADN.

El ARN mensajero sale del núcleo celular y se acopla a los ribosomas, las estructuras celulares especializadas que, como se dijo, actúan como centro de síntesis de proteínas. Los aminoácidos son transportados hasta los ribosomas por otro tipo de ARN llamado *de transferencia*. Se inicia un fenómeno llamado *traducción*, que consiste en la unión de los aminoácidos en una secuencia determinada por el ARN mensajero para

formar una molécula de proteína. La transcripción consta de tres pasos: iniciación, elongación y terminación; éstos son puntos en que la célula puede regular la formación del ARN, y así controlar cuánta proteína de cada tipo se fabrica, según las necesidades.

## La fábrica celular

La transcripción o formación de ARN mensajeros está muy regulada en las células; para entender este proceso lo podríamos ver como si fuera una fábrica de galletas. En ella se requiere una receta, ingredientes y trabajadores; éstos tienen que estar coordinados y trabajar eficientemente para producir una galleta bien elaborada.

En una célula la receta sería el ADN, los trabajadores son los factores transcripcionales junto con la enzima polimerasa de ARN; los ingredientes son los ribonucleótidos (moléculas pequeñas a partir de las cuales se forman las distintas variedades de ARN), y la galleta terminada es el ARN mensajero. Éste contiene la información necesaria para ser traducido a una proteína.

La información en nuestras células generalmente fluye en el orden siguiente: de su forma almacenada (ADN), hacia una forma funcional (ARN); y por último hacia el producto final: la proteína. Este orden en el flujo de la información es usado por todos los organismos.

En una célula se requieren muchos trabajadores o factores transcripcionales, y una polimerasa de ARN, para producir un ARN mensajero, el ácido ribonucleico



que contiene la información genética procedente del ADN y que se utiliza para la síntesis de proteínas. El ARN mensajero determina el orden en que se unirán los aminoácidos. Tal y como sucede en la elaboración de las galletas, un equipo de personas están encargadas de seguir al pie de la letra la receta y de preparar la pasta con los ingredientes seleccionados y en las cantidades exactas.

Los trabajadores o factores transcripcionales y la polimerasa de ARN son indispensables para llevar a cabo la transcripción; tienen que trabajar de manera coordinada y precisa para fabricar un ARN mensajero. Los factores transcripcionales se nombran de acuerdo a la función que ejercen: los *basales* o generales siempre son requeridos para producir el ARN mensajero, y ayudan a la polimerasa de ARN a unirse al ADN de manera específica. También están los *activadores* o *represores*, capaces de incrementar la afinidad de la polimerasa de ARN por el molde específico o de disminuir esta interacción. Los *coactivadores* reúnen a los factores de transcripción específicos con la polimerasa de ARN y otras proteínas asociadas. La polimerasa de ARN, por su parte, es una enzima (una proteína catalítica, que lleva a cabo una reacción química específica) que une monómeros (ribonucleótidos) del entorno y forma un polímero, el ARN. Para ello necesita los ingredientes llamados trifosfatos de nucleósidos (trifosfato de adenosa, o ATP; trifosfato de citidina, o CTP; trifosfato de guanosa, o GTP; y trifosfato de uridina, o UTP).

### ¿Cómo actúan los trabajadores generales de la transcripción?

Para elaborar un ARN mensajero en la célula, se requiere la formación de un grupo de trabajadores unidos en sitios específicos del ADN. Si esto no se lleva a cabo, no ocurre la transcripción (fabricación de ARN mensajero).

Los trabajadores celulares son la enzima polimerasa de ARN y siete *factores transcripcionales*. Uno de ellos, el trabajador o factor transcripcional llamado TFIID, es importante porque se une al ADN de manera específica y esto permite que las otras proteínas antes mencionadas se integren para formar un grupo (el *complejo de inicio de la transcripción*) capaz de dar comienzo

a este proceso. En caso de que el grupo no se forme, invariablemente la transcripción no se llevará a cabo (Maldonado y colaboradores, 1999).

### ¿Cómo actúan los trabajadores represores de la transcripción?

Sin embargo, en la célula existen factores transcripcionales que son capaces de *evitar* la formación del complejo de inicio de la transcripción; se llaman *represoras* de la transcripción. En la fábrica de galletas, cuando una o varias personas faltan y son las encargadas de realizar la mezcla de los ingredientes, esto no podrá llevarse a cabo, y por consiguiente no habrá masa para la elaboración de la galleta.

Un ejemplo de una proteína represora de la transcripción es la denominada NC2 (cofactor negativo dos), que impide la formación del complejo de inicio de la transcripción e inhibe la asociación de los ingredientes celulares para la transcripción: los factores de transcripción y la polimerasa.



### ¿Cómo actúan los trabajadores coactivadores de la transcripción?

Los coactivadores funcionan de diversas maneras: algunos incrementan la estabilidad del complejo de transcripción basal; otros liberan proteínas represoras y proteínas que bloquean o no permiten el acceso al ADN, como las *histonas*. En los últimos años se ha descubierto un gran número de coactivadores, como los *mediadores*, CRISP y DRIP, etcétera. Todo este conjunto de proteínas ayudan a transmitir la señal de que los activadores se encuentran unidos en regiones específicas del ADN. Los activadores son los principales en detectar las señales provenientes del medio de la célula y son los que reconocen secuencias específicas en el ADN.

### ¿Cómo se controla la transcripción?

El proceso de la transcripción es regulado muy estrictamente en células normales. Los genes deben ser transcritos en el momento correcto; el ARN producido a partir de un gen debe ser producido en la

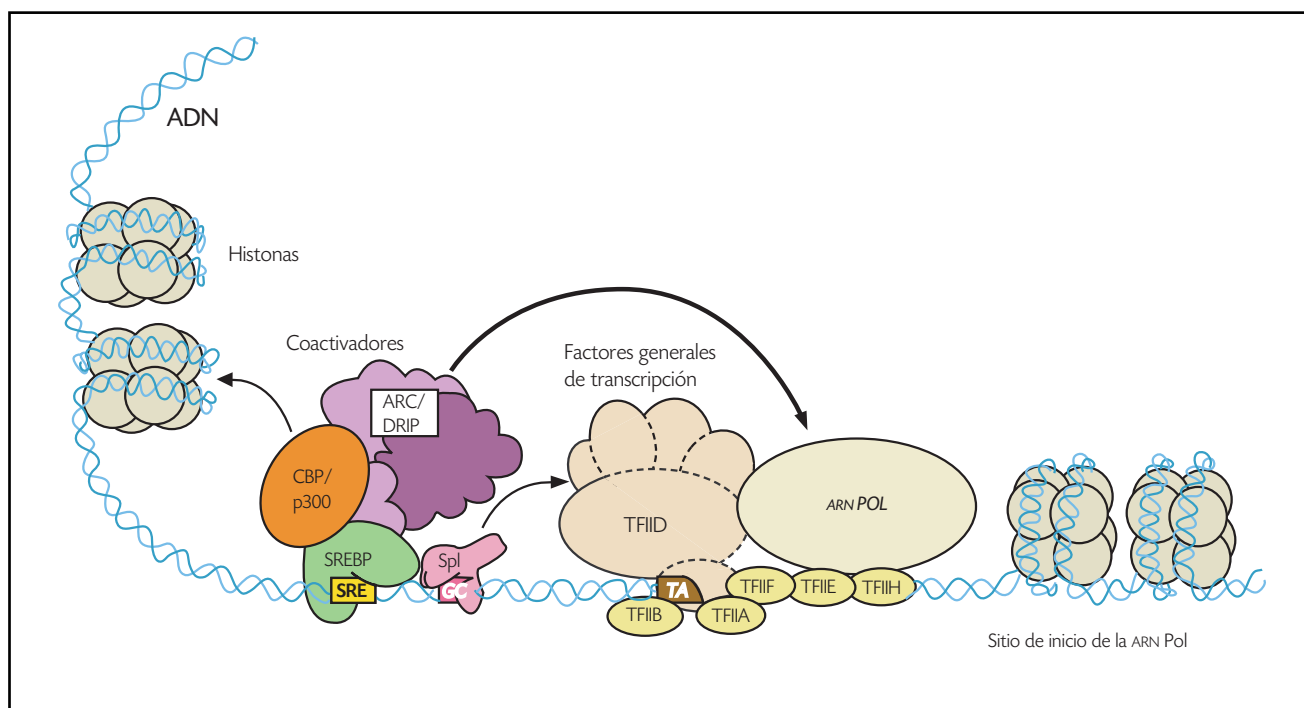
cantidad correcta; y solamente los genes necesarios deben ser transcritos: apagar la transcripción es tan importante como encenderla.

Este proceso es una línea de producción muy compleja, como la que se vería en una fábrica de alta tecnología. La línea de ensamblaje debe estar trabajando cuando se necesite un producto, y debe poder apagarse cuando ya no necesite tal producto.

Para que la transcripción funcione bien, es necesario que la célula pueda identificar de alguna manera cuándo debe iniciarse el proceso, y cuándo debe de parar. Este control lo llevan a cabo proteínas especiales que se asocian con la parte inicial de los genes que necesitan ser transcritos. Estas proteínas son los ya mencionados *factores de transcripción*.

El proceso de la transcripción está dividido en varias etapas:

1. El factor de transcripción reconoce el inicio (el *promotor*) de un gen que necesita ser transcrito.
2. La enzima que fabrica el ARN (la polimerasa de ARN) se une con el factor de transcripción y reconoce la región del inicio.



**Figura 1.** En el proceso de transcripción participan varios complejos proteicos: el principal es la proteína que lleva a cabo el proceso, la Polimerasa de ARN II. Participan también varias secuencias regulatorias contenidas en el propio ADN, grupos complejos de activadores, factores de transcripción y la propia interacción de las histonas, proteínas que forman parte de la arquitectura del ADN en el núcleo celular.

3. La enzima avanza a lo largo del ADN, haciendo una copia en forma de ARN, hasta que llega al final del gen.

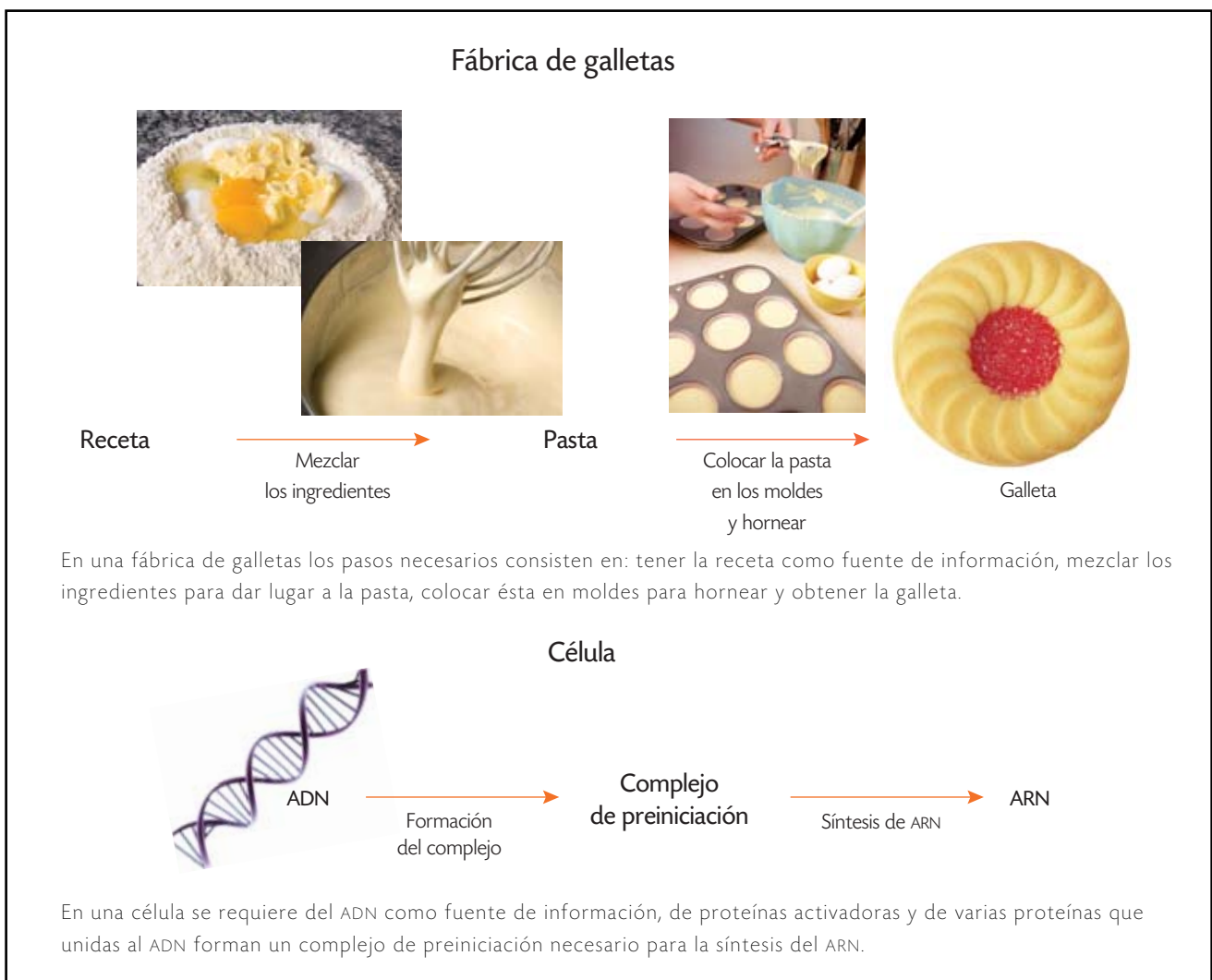
4. La enzima se separa del ADN y el ARN es liberado. Este proceso de copia puede repetirse varias veces. Finalmente el ARN, con la información para construir la proteína, es exportado del núcleo y llevado al citosol.

vidad inapropiada de los factores de transcripción. Como estos factores son esenciales para la actividad correcta de las células, un componente errático puede tener efectos desastrosos para todas las otras partes de la célula. Regresando a la analogía de la línea de la producción, un factor de transcripción errático o que no esté presente cuando es necesario puede causar que la preparación de la masa sea incorrecta y que se horneen muchas galletas con esa pasta, creando una gran cantidad de producto defectuoso.

No hay duda alguna que los factores transcripcionales son de crucial importancia en el control del crecimiento y la diferenciación de las células. La informa-

### ¿Por qué estudiar los factores de transcripción?

En casi todos los tipos de tumores malignos que se conocen hasta la fecha se ha identificado una acti-



**Figura 2.** En la fábrica de galletas, así como también en una célula, se requiere una serie de pasos necesarios, que son la información de cómo llevar a cabo el proceso, la mezcla de los componentes, la activación del proceso y la generación del producto.

Las imágenes de los ingredientes fueron tomadas de *Larousse de la cocina mexicana* y *Larousse de los postres*. (Cortesía: Ediciones Larousse).

ción genética para fabricar muchos de estos factores (ya que son, a su vez, proteínas) está contenida en genes llamados *protooncogenes*. Estos protooncogenes son una familia de genes normales que codifican proteínas implicadas en las vías de crecimiento y división de las células, pero que al activarse o mutar pueden alterar la velocidad de transcripción o la calidad de las proteínas que se fabrican normalmente, desencadenando un proceso oncogénico (es decir, causar cáncer).

Existen también otras enfermedades en las que se ven implicados algunos de estos factores transcripcionales, y se ha identificado ya la mutación o la falla molecular del factor transcripcional involucrado. Entre ellas se pueden mencionar la aniridia, el síndrome de Rubinfeld-Taybi y la enfermedad de Hodgkin.

El conocimiento a nivel molecular del proceso de transcripción ayudará a comprender mejor la relación que tiene éste con el desarrollo y la salud de los individuos, así como a encontrar nuevos tratamientos para las enfermedades. Los factores de transcripción pueden tener aplicaciones médicas, como el caso del virus del sida: si se encontrara un agente inhibidor que reconociese a un factor de transcripción del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero no a factores transcripcionales humanos, se podría detener la replicación del virus. Además, este mismo conocimiento podría tener aplicaciones en oncología.

La activación o inhibición de la transcripción en el interior de una célula forma parte de los muchos procesos complejos que la célula realiza para sostener el equilibrio celular, fin último de todo ser vivo. En una célula, al igual que en una fábrica de galletas, muchos procesos (la maquinaria funcionando correctamente, los ingredientes en buen estado, las personas trabajando coordinadamente) se llevan a cabo para lograr el buen funcionamiento de la misma y obtener el produc-

to final: proteínas. O, en el caso de nuestra fábrica de galletas, deliciosas, atractivas y crujientes galletas de diversas formas y sabores.

### Bibliografía

- Kim, T., Y. Zhao, H. Ge, R. Bernstein y R. Roeder (1995), "Tata-binding protein residues implicated in a functional interplay between negative cofactor NC2 (DR1) and general factors TFIIA and TFIIB", *The journal of biological chemistry*, 270, 18, 10976-10981.
- Maldonado, E., M. Hampsey y D. Reinberg (1999), "Repression: targeting the heart of the matter", *Cell*, 99, 455-458.

**Diana Guillén Maldonado** es química bióloga bromatóloga egresada de la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY). Estudió la maestría en biotecnología de plantas, en el Centro de Investigación Científica de Yucatán (CICY), en 2003. Actualmente estudia el doctorado en biotecnología en plantas del CICY y está interesada en factores de transcripción involucrados en la regulación de la transcripción.

diana@cicy.mx

**Enrique Castaño de la Serna** es biólogo egresado de la Universidad Autónoma de Baja California (UABC). Estudió la maestría en biofísica en la Universidad de Rochester, Estados Unidos. Tiene doctorado en bioquímica y biofísica en la University of Rochester. Ha realizado dos posdoctorados, uno en la Universidad de Harvard y el otro en el Instituto Marie Curie. Es investigador titular del CICY y está interesado en entender el mecanismo de regulación genética durante el proceso de estrés y desarrollo celular.

enriquec@cicy.mx

