

Mecanismo del Procesamiento Alternativo del pre-mRNA de la Proteína de Uniones Estrechas ZO-1.

Dr. Jesús Valdés, Departamento de Bioquímica, Cinvestav - IPN , A.P. 14-740, 07000 México D.F., México. <jvaldes@mail.cinvestav.mx>

El exón α , de 240 pb, de la proteína de Uniones Estrechas (UEs) ZO-1 es procesado alternativamente. La expresión de ambas isoformas de ZO-1, ZO-1 α^+ y ZO-1 α^- , resulta en UEs herméticas, en tanto que la expresión predominante de ZO-1 α^- resulta en UEs laxas. Debido a que exón α no contiene elementos que gobiernen su inclusión/exclusión, el procesamiento de dicho exón depende de dos elementos (en cis) exónicos antagonistas, localizados en los exones constitutivos que lo flanquean: un silenciador del procesamiento (ESS; de 80 nt) y un potenciador del procesamiento (ESE de 83 nt). El procesamiento del exón α también depende de factores nucleares enriquecidos en células epiteliales [Martínez-Contreras *et al.*, BBA 1630 (2003) 71-83].

Los factores (en trans) generales del procesamiento SF2/ASF y la proteína hnRNP de 65 kDa se unen al ESS. En tanto que los factores auxiliares del procesamiento SRp20 y SRp40/SRp55 se unen al ESE. Otros componentes del complejo de procesamiento de ZO-1 son los factores generales hnRNP K, hnRNP L y hnRNP R. De todos ellos, la proteína hnRNP de 65 kDa y la proteína SRp20 son esenciales para la formación de los complejos del procesamiento observados con el ESS y el ESE, respectivamente. Además, la proteína SRp20 reconoce el sitio de procesamiento río arriba del exón α , en tanto que la proteína hnRNP de 65 kDa reconoce el sitio de procesamiento río abajo de dicho exón. Ambas proteínas están enriquecidas en células epiteliales.

Existe una fuerte competencia mutua entre el ESS y el ESE por los mismos factores del procesamiento, sugiriendo que los factores que componen el complejo de procesamiento realizan funciones de “puente” y de “competencia” durante el ensamblaje del complejo. Así, cuando los elementos ESS y ESE forman un puente, el exón α es excluido del mRNA (“looping-out”). En cambio, si ambos elementos compiten por los factores del complejo, el exón α será incluido en el mensajero.

En conjunto, nuestros datos proveen la primera evidencia bioquímica que sostiene la interacción física entre elementos exónicos distantes. Dicha interacción a larga distancia puede ser explicada por una extensión del modelo para el acoplamiento del procesamiento alternativo y la transcripción a partir de promotores específicos [Cramer *et al.*, PNAS 94 (1997) 11456].