



¿CUÁL SERÁ EL ROL DEL Z-DNA EN HUMANOS?

ENSAYO

PRESENTADO POR

Ing. MARIA CAMILA CELY GARCIA

DOCENTE

PhD. RAMON OVIDIO GARCIA

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

MAESTRIA EN BIOLOGIA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGIA

FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS

BIOLOGIA MOLECULAR I

SAN JOSÉ DE CUCUTA

2022



SC-CER96940



“Formando líderes para la construcción de un nuevo país en paz”

Universidad de Pamplona
Pamplona - Norte de Santander - Colombia
Tels: (7) 5685303 - 5685304 - 5685305 - Fax: 5682750
www.unipamplona.edu.co



El ADN es “la molécula de la vida”, y es la que lleva codificada la información genética característica de los diferentes seres vivos. A partir de ese código, se establece la función para cada tipo de célula; ya que permiten controlar la transmisión de esa información tanto en el tiempo como en el lugar de actuación de la misma, dirigiendo todas las interacciones que ocurren durante el funcionamiento celular, su duplicación, reparación y autorregulación (Martínez, 2010). Toda la información necesaria para que se lleve a cabo la vida y reproducción en los sistemas biológicos está contenida en esta macromolécula.

La estructura del ADN de doble cadena (dsDNA) en la naturaleza se puede clasificar en términos generales en 3 formas principales, A-DNA con un sentido de giro dextrógiro (hacia la derecha), una forma y tamaño más ancha y corta, el azúcar se encuentra en sentido C3'-endo, normalmente se establece en condiciones de sequedad y humedad relativa; El B-DNA es la estructura clásica de Watson y Crick, con un sentido de giro también dextrógiro, su forma y tamaño es más delgada e intermedia y el azúcar se encuentra en sentido C2'-endo. Por último, está la conformación Z-DNA con un sentido de giro levógiro (hacia la izquierda), con tamaño y forma larga y estrecha, con un sentido del azúcar C3'-endo. A diferencia de la disposición de bases anti-conformación en A- y B-DNA, las bases de nucleósidos en Z-DNA adoptan bases alternas de sin- y anti-conformación, dando lugar a su distintiva estructura de doble hélice levógira con columna vertebral en zigzag.



La conformación Z está favorecida por un elevado contenido en G-C (Guanina-Citocina). La metilación de citosinas, y moléculas que pueden encontrarse presentes *in vivo* como la espermina y espermidina pueden estabilizar la conformación Z. El cambio de la forma B a la forma Z se produce cuando las enzimas como las polimerasas y las helicasas, generan ADN subenrollado a su paso (Herbert, 2019).

La formación de ADN-Z se produce durante la transcripción de genes, en los puntos de inicio de la transcripción cerca de los promotores de genes que se transcriben de manera activa. Ciertas proteínas se unen al ADN-Z, particularmente la adenosina desaminasa de ARN de doble cadena (ADAR1), una enzima de edición de ARN; esta enzima transforma de adenina en inopina en el pre-ARNm. Posteriormente, los ribosomas interpretarán la inosina como guanina, por lo que la proteína codificada por esta modificación epigenética será distinta (Huret, 2006).

Pero la pregunta que se genera a partir de todo esto es, ¿Para que sirve el Z-ADN más allá de producir proteínas específicas? En 1979 cuando se reveló la cristalización de la molécula fue una extraña zigzagueante molécula espiral que giraba hacia la izquierda, los investigadores lo reconocieron como basura molecular. Sin embargo, algunos investigadores como Alexander Rich Biólogo Molecular del Instituto Tecnológico de Massachusetts (EEUU) mantuvo la idea de seguir indagando e investigando más afondo sobre esta estructura ya que se planteaba la idea de que esta el Z-DNA tendría un enfoque más allá que un simple elemento artificial de laboratorio.



Un papel biológico del Z-DNA en la regulación de las respuestas al interferón tipo I se ha confirmado en estudios de tres Enfermedades Mendelianas raras bien caracterizadas: Discromatosis Simétrica Hereditaria (OMIM: 127400), síndrome de Aicardi-Goutières (OMIM: 615010) y Estriatal Bilateral. Necrosis / Distonía. Las familias con el transcriptoma ADAR haploide permitieron el mapeo de las variantes $Z\alpha$ directamente a la enfermedad, lo que demuestra que la información genética está codificada en el ADN tanto por la forma como por la secuencia (Herbert, 2019). El papel en la regulación de las respuestas del interferón tipo I en el cáncer también se ve respaldado por los hallazgos de que el 40% de un panel de tumores dependía de la enzima ADAR para sobrevivir.

También se encuentran investigaciones que desempeñan el rol del Z-DNA con enfermedades asociadas al Alzheimer específicamente en estudios con el lupus eritematoso sistémico (LES), el cual es una enfermedad en la que el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error el tejido sano. Este puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, el cerebro y otros órganos (NIH, 2022). Para demostrar esto se realizó un estudio del ADN que se encuentra en el hipocampo de cerebros que eran normales en donde se obtuvieron resultados que demostraron la presencia de Z-ADN en el ADN de los más afectados y que la mayor parte del ADN moderadamente afectado estaba en la conformación intermedia BZ lo que se atribuye a que la transición del ADN-B al ADN-Z depende de la progresión de la enfermedad de Alzheimer (Suram *et al.*, 2002). También se comprobó que el Z-DNA esta asociado a la enfermedad del LES a través de la presencia de anticuerpos naturales siendo de dos tipos, uno que interactúa con las bases



expuestas en la superficie del Z-DNA y el ADN desnaturalizado, mientras que el otro interactúa exclusivamente con la columna vertebral en zig-zag de solo Z-DNA.

Un estudio en el cromosoma humano 22 mostró una correlación entre Z-ADN formando regiones promotoras de factor I nuclear. Esto sugiere que la transcripción en algunos genes humanos puede estar regulada por la formación de Z-ADN y la activación del factor nuclear I (Campeón *et al.*, 2004). También se establece que el Z-ADN estimulan la transcripción, planteándose la hipótesis de que el Z-DNA va a codificar el posicionamiento de los nucleosomas ya que los nucleosomas influyen en la unión de los factores de transcripción regulando la tasa de transcripción. (Wong *et al.*, 2007). Otros investigadores como (Wang *et al.*, 2006) han demostrado que el ADN-Z formado a través de la transcripción activa y aumenta la inestabilidad genética, creando una propensión a la mutagénesis cerca de los promotores. En células de mamíferos, se encontró que la presencia de tales secuencias produce grandes deleciones de fragmentos genómicos debido a roturas cromosómicas de doble cadena. Ambas modificaciones genéticas se han relacionado con las translocaciones de genes que se encuentran en cánceres como leucemia y linfoma, ya que las regiones de rotura en las células tumorales se han trazado alrededor de las secuencias formadoras de Z-DNA. Estudios previos realizados por (Freund *et al.*, 1989) sobre *Escherichia coli* encontró que las deleciones de genes ocurren espontáneamente en regiones de plásmidos que contienen secuencias formadoras de Z-ADN. También investigadores como (Roy *et al.*, 2010) demostraron que el efecto tóxico del bromuro de etidio (EtBr) sobre los tripanosomas es causado por el cambio de su ADN de cinetoplastoide a la forma Z. El cambio es causado por la



intercalación de EtBr y el posterior aflojamiento de la estructura del ADN que conduce al desenrollamiento del ADN, el cambio a la forma Z y la inhibición de la replicación del ADN.

Es por esto que el Z-DNA es una de las estructuras con mayor implicación en los seres vivos, ya que con estas particularidades pueden existir en la célula y desencadenar respuestas a procesos de manera exitosa, ya que esta formación Z altera la lectura de información genómica en periodos de tiempo relativamente cortos, sin embargo esto puede llegar a tener alteraciones en el genoma que serán beneficiosas para los seres humanos ya que al ser una estructura con alta especificidad en el reconocimiento de proteínas, permite la disminución en las variaciones y por lo tanto jugarán un papel importante en el control de las mutaciones. Como lo es en el caso de un estudio realizado por Alexander Rich y Jin-Ah Kwon en donde estas estructuras Z-DNA tienen uniones con la proteína vaccinia E3L, que es un producto del gen E3L e imita una proteína de mamífero que se une a Z-ADN, de allí los investigadores descubrieron que E3L actúa como transactivador de los genes IL-6, NF-AT y p53 humanos. Sus resultados muestran que las células HeLa que contienen E3L tenían una expresión aumentada de los genes IL-6, NF-AT y p53 humanos y las mutaciones puntuales o deleciones de ciertos residuos de aminoácidos de unión al ADN-Z disminuían esa expresión (Kwon & Rich, 2005). Por lo que se revela la influencia que tiene el ADN-Z para disminuir tanto la virulencia como la expresión génica, lo que demuestra la importancia de tener enlaces entre el ADN-Z y la proteína de unión E3L.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Biblioteca Nacional de Medicina. (2022). Lupus eritematoso sistémico. Recuperado de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000435.htm>

Campeón, P., Maurice, S., Vargason, J., Camp, T., Ho, P. (2004). "Distribuciones de Z-DNA y factor nuclear I en el cromosoma 22 humano: un modelo de regulación transcripcional acoplada "Investigación de ácidos nucleicos. 32 (22): 6501–6510. doi : 10.1093 / nar / gkh988 . PMC 545456 . PMID 15598822.

Freund, A., Bichara, M., Fuchs, R. (1989). "Las secuencias que forman el ADN-Z son puntos calientes de delección espontánea". Actas de la Academia Nacional de Ciencias. 86 (19): 7465–7469. Código Bibliográfico: 1989PNAS ... 86.7465F. doi: 10.1073 / pnas.86.19.7465. PMC 298085. PMID 2552445.

Herbert. A. (2019). Z-DNA and Z-RNA in human disease. *Communications Biology*, <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0237-x>.



Huret, J. (2006). Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. ADN: estructura molecular. Recuperado de <http://atlasgeneticsoncology.org/teaching/30154/adn-estructura-molecular>

Kwon, A., Rich, A. (2005). "Función biológica de la proteína de unión a ADN-Z del virus vaccinia E3L: transactivación de genes y actividad antiapoptótica en células HeLa". Actas de la Academia Nacional de Ciencias. 102 (36): 12759–12764. doi: 10.1073 / pnas.0506011102. ISSN 0027-8424.

Martínez, M. (2010). Estructura y función del ADN y de los genes. I Tipos de alteraciones de la función del gen por mutaciones. *Elsevier*, 36(5), 273-277, DOI: 10.1016/j.semerng.2009.12.014.

Roy Chowdhury, A., Bakshi, R., Wang, J., Yıldırım, G., Liu, B., Pappas-Brown, V., Tolun, G., Griffith, J., Shapiro, T., Jensen, R., Englund, P. (2010). "La matanza de tripanosomas africanos por bromuro de etidio" . *PLoS Pathogens* . 6 (12): e1001226. doi : 10.1371 / journal.ppat.1001226 . PMC 3002999 . PMID 21187912.



Suram, A., Rao, Jagannatha., Latha, K., Viswamitra, M. (2002). "Primera evidencia para mostrar el cambio topológico del ADN de B-ADN a la conformación de Z-ADN en el hipocampo del cerebro de Alzheimer". *Medicina NeuroMolecular* . 2 (3): 289-298. doi : 10.1385 / nmm: 2: 3: 289 . ISSN 1535-1084.

Wang, G., Christensen, L., Vásquez, K. (2006). "Las secuencias formadoras de Z-DNA generan deleciones a gran escala en células de mamíferos. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias*. 108 (8): 2677–2682. Código Bibliográfico: 2006PNAS..103.2677W . doi : 10.1073 / pnas.0511084103 . PMC 1413824 . PMID 16473937.

Wong, B., Chen, S., Kwon, J., Rich, A. (2007). "Caracterización de Z-DNA como elemento límite de nucleosoma en levadura *Saccharomyces cerevisiae*". *Actas de la Academia Nacional de Ciencias*. 104 (7): 2229–2234. Código Bibliográfico: 2007PNAS..104.2229W. doi : 10.1073 / pnas.0611447104 . PMC 1892989 . PMID 17284586.



SC-CER96940



"Formando líderes para la construcción de un nuevo país en paz"

Universidad de Pamplona
Pamplona - Norte de Santander - Colombia
Tels: (7) 5685303 - 5685304 - 5685305 - Fax: 5682750
www.unipamplona.edu.co