
**IDENTIFICACIÓN DE ELEMENTOS TRANSPONIBLES COMO REGULADORES
GÉNICOS DURANTE EL PROCESO DE REGENERACIÓN DE LA ALETA
CAUDAL DE DANIO RERIO**

**RAÚL IGNACIO ROJAS ESPINOZA
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA**

RESUMEN

La regeneración es un proceso biológico en el cual se reparan células, tejidos, órganos o extremidades completas de un organismo tras sufrir una lesión en ellos. Ocurre naturalmente en todos los organismos, sin embargo, en la mayoría de ellos decae a medida que alcanzan su madurez reproductiva. Uno de los organismos modelos para estudiar la regeneración es el pez cebra (*Danio rerio*). Este organismo presenta a lo largo de toda su vida capacidades regenerativas de muchos de sus órganos, siendo una de las más estudiadas la aleta caudal. Pero ¿Cómo sucede este proceso? ¿Qué genes y/o elementos participan durante el evento regenerativo? En particular, esta investigación se centró en identificar los principales agentes participantes del evento de regeneración de la aleta caudal de *Danio rerio*, desde un punto de vista regulatorio, es decir, los genes relacionados a regeneración y los elementos reguladores que promueven o reprimen su transcripción. En la actualidad se conoce un diverso catálogo de genes y potenciadores que se activan durante la regeneración de la aleta caudal de *Danio rerio*. Muchos de los elementos reguladores de un genoma provienen de secuencias no codificantes y en muchos casos estas son aportados por elementos repetidos, en concreto los elementos transponibles (TEs). Diversos estudios han implicado TEs como elementos reguladores en tejidos somáticos y enfermedad. Aproximadamente la mitad del genoma de *Danio rerio* corresponde a TEs, por lo que se puede especular que en este organismo también haya regulación de genes mediada por TEs. Así, caracterizar su rol en el contexto del evento regenerativo, puede permitir identificar nuevos mecanismos moleculares asociados a regeneración. Además, tanto este como otros análisis, pueden ser considerados como puerta de entrada a potenciales terapias y/o herramientas biotecnológicas para tratar daños en órganos y tejidos de otros organismos. Considerando todo lo

anterior, se planteó la pregunta ¿los TEs participan en la regulación de la expresión génica durante la regeneración de la aleta caudal? Y si es así, ¿qué tipos de TEs participan? ¿De qué manera están potencialmente regulando la expresión de los genes asociados a regeneración? En este trabajo se buscó analizar y explorar el rol regulatorio que podrían presentar estos elementos durante el evento regenerativo, utilizando datos de metodologías RNA-Seq, para generar un perfil transcriptómico de un momento determinado del proceso de genes y TEs cercanos y datos de ATAC-Seq para identificar regiones abiertas de cromatina donde participen y se unan al DNA factores de transcripción que regulen el evento regenerativo. Se encontraron TEs de tipo DNA y LTR que se estaban sobre-expresando posterior al proceso de amputación, en regiones intrónicas de genes relacionados a regeneración, como lo son *anxa2a* y *hspa12b*. A su vez, se identificaron un total de 184 TEs que estaban actuando como sitios de unión a 6 factores de transcripción distintos relacionados a regeneración. Estos resultados apoyan la hipótesis del rol regulatorio de estos elementos en procesos biológicos como el regenerativo, sin embargo, deben ser tomados con precaución y confirmarse con nuevos experimentos/metodologías biológicas que confirmen su rol en el evento.

ABSTRACT

Regeneration is a biological process in which cells, tissues, organs, or complete limbs of an organism are repaired after suffering an injury to them. It occurs naturally in all organisms, however, in most organisms it declines as they reach reproductive maturity. One of the model organisms to study regeneration is the zebrafish (*Danio rerio*). This organism presents throughout its life regenerative capacities of many of its organs, one of the most studied being the caudal fin. But how does this process take place? What genes and/or elements are involved during the regenerative event? This research focused on identifying the main agents involved in the regeneration event of the *Danio rerio* caudal fin, from a regulatory point of view, i.e., the genes related to regeneration and the regulatory elements that promote or repress their transcription. A diverse catalog of genes and enhancers that are activated during *Danio rerio* caudal fin regeneration is currently known. Many of the regulatory elements in a genome come from non-coding sequences and in many cases these are provided by repeated elements, in particular transposable elements (TEs). Several studies have implicated TEs as regulatory elements in somatic tissues and disease. Approximately half of the *Danio rerio* genome corresponds to TEs, so it can be speculated that TE-mediated gene regulation also occurs in this organism. Thus, characterizing their role in the context of the regenerative event may allow us to identify new molecular mechanisms associated with regeneration. Furthermore, both this and other analyses can be considered as a gateway to potential therapies and/or biotechnological tools to treat damage in organs and tissues of other organisms. Considering all of the above, the question was raised: Are TEs involved in the regulation of gene expression during caudal fin regeneration? And if so, what types of TEs are involved? In what way are they potentially regulating the expression of regeneration-associated genes? In this work we sought to analyze and explore the regulatory role that these elements could play during the regenerative event, using data from RNA-Seq methodologies to generate a transcriptomic profile of a specific moment of the process of nearby genes and TEs and ATAC-Seq data to identify

open chromatin regions where transcription factors that regulate the regenerative event participate and bind to DNA. DNA and LTR TEs were found to be overexpressing after the amputation process, in intronic regions of genes related to regeneration, such as *anxa2a* and *hspa12b*. In turn, a total of 184 TEs were identified that were acting as binding sites for 6 different transcription factors related to regeneration. These results support the hypothesis of the regulatory role of these elements in biological processes such as regeneration, however, they should be taken with caution and confirmed with new biological experiments/methodologies to confirm their role in the event.