

22 DE JUNIO DE 05

## La bioinformática revela nuevo sistema de regulación génica

Gracias a la comparación de las secuencias de 140 genomas bacterianos, unos investigadores han descubierto un sistema de regulación de genes que son esenciales para la replicación bacteriana -y lo lograron utilizando solamente el teclado y el ratón de la computadora-.

Mikhail Gelfand, becario de investigación internacional del Instituto Médico Howard Hughes en el Instituto de Problemas de Transmisión de Información (IITP, por sus siglas en inglés) en Moscú, y su estudiante postdoctoral, Dmitry Rodionov, utilizaron estudios de comparaciones de genomas para identificar un nuevo sistema de transcripción en bacterias que reprime la expresión de genes involucrados en la replicación del ADN. Buscaron secuencias de genes y proteomas de varios grupos taxonómicos de bacterias, identificando no sólo la secuencia de una señal altamente conservada, sino también el factor de transcripción regulador que se le unía, la naturaleza represora de la señal y otros genes que también están regulados por este sistema. “Proporcionamos una descripción muy detallada de un sistema con sólo hacer bioinformática”, dice Gelfand, director del centro de bioinformática de investigación y entrenamiento del IITP. “Es una prueba del precepto de que ahora se puede avanzar mucho gracias a los estudios de comparaciones de genomas”. Sus descubrimientos serán publicados en el número de julio de *Trends in Genetics*, con una publicación adelantada que ya se encuentra en Internet. Gelfand presentará su trabajo el 24 de junio de 2005 en el encuentro anual de becarios de investigación internacional del HHMI en Mérida, en México. Gelfand y Rodionov comenzaron su búsqueda utilizando una técnica llamada huella filogenética para revisar las secuencias de ADN que se encuentran adelante del inicio de un grupo de genes que codifican para las enzimas ribonucleótido reductasas. Estas enzimas convierten los ribonucleótidos que son los bloques de construcción del ARN en desoxirribonucleótidos que son utilizados para construir el ADN. Esta conversión es crítica para duplicar el genoma completo de una bacteria antes de que se divida para reproducirse. La búsqueda reveló una secuencia palindrómica conservada que se encuentra adelante del inicio de muchos genes de ribonucleótido reductasas (Nrd). Un palíndromo genético es una secuencia de nucleótidos en una hebra de ADN que se lee igual que la secuencia en la hebra opuesta, sólo que al revés -característica común de las secuencias de ADN que son reconocidas por moléculas reguladoras-. Llamaron a la secuencia caja NrdR. Como se encontró la señal en tantos

grupos distintos de bacterias, los investigadores pensaron que podría representar un mecanismo regulador universal. El siguiente interrogante era si la señal estaba promoviendo o reprimiendo la expresión de los genes Nrd. El equipo observó que su señal siempre se superponía con la señal promotora, que es la región de ADN que se requiere para la iniciación de la conversión de un gen en proteína. Las moléculas que promueven la transcripción reconocen y se unen a esta secuencia, que se encuentra justo afuera del gen. Las señales del represor funcionan comúnmente permitiendo que otras proteínas se unan encima de la secuencia del promotor y bloqueen físicamente a los promotores. Por lo tanto, el dúo predijo que la caja NrdR funcionaba como una secuencia represora. Luego, los investigadores identificaron la proteína del factor de transcripción que se une a la caja NrdR. Para lograr esto, utilizaron una metodología bioinformática que llamaron estudio de perfil filogenético, compilando una lista de genomas que claramente contenían o no cajas NrdR. Entonces analizaron los proteomas de 63 especies de bacterias, buscando proteínas que siguieran estrictamente el mismo patrón de presencia o ausencia de la caja NrdR. Sólo un grupo de proteínas coincidía con el patrón, y representaba una familia de proteínas que compartía características con los factores de transcripción. Para consolidar la predicción de que estas proteínas eran los factores de transcripción que se unen a la caja NrdR, el equipo utilizó otra herramienta de comparación de genomas llamada agrupamiento posicional. El agrupamiento posicional se aprovecha del hecho de que las secuencias génicas relacionadas funcionalmente (tales como los genes para Nrd y su factor de transcripción) habitan frecuentemente el mismo “vecindario” del cromosoma.

“Si se mira el interior de un genoma, muchos genes serán vecinos por coincidencia”, observó Gelfand. “Pero si dos genes son vecinos en muchos genomas distintos, entonces es probable que estén relacionados”. De hecho, los genes Nrd y los genes del factor de transcripción están agrupados, lo que proporciona evidencia adicional de que el modelo formulado por el equipo era correcto. Investigadores israelíes demostraron simultáneamente utilizando experimentos biológicos de mesada con las bacterias *Streptomyces* que un factor de transcripción de esta familia reprime la expresión del gen Nrd en la célula bacteriana viva, confirmando las predicciones de los investigadores rusos. Gelfand y Rodionov, seguros de que habían identificado un represor nuevo de genes bacterianos, buscaron en los genomas otros sitios ubicados adelante de donde se encuentra la caja NrdR. Encontraron que regula otros genes cuyos productos están relacionados con la replicación del ADN, tales como las enzimas que cortan, pegan y desenredan al ADN nuevo a medida que se sintetiza, y las enzimas que están involucradas en reciclar los bloques de construcción nucleotídicos. Aunque el trabajo no tiene una aplicación directa a la medicina humana, Gelfand hizo notar que muchos antibióticos atacan el proceso de replicación del ADN bacteriano. Por lo tanto, dijo, este trabajo ha identificado posibles blancos de ataque para diseñar drogas antibióticas nuevas. Pero lo más importante es que el trabajo muestra la forma en la que los descubrimientos moleculares de sistemas reguladores enteros se pueden realizar mediante un análisis cuidadoso de los genomas -sin ni siquiera tocar una pipeta-, dijo. “Existen 100 enzimas que funcionan

en el centro del metabolismo bacteriano para las cuales los genes siguen siendo desconocidos”, dijo Gelfand. Sugirió que el uso de herramientas bioinformáticas múltiples podría ayudar a descubrir sistemas celulares que podrían haber escapado la detección experimental. “Al comparar centenares de genomas, se pueden ver patrones que no se observan al mirar a sólo un par de ellos”.

---

"Es una prueba del precepto de que ahora se puede avanzar mucho gracias a los estudios de comparaciones de genomas."

- **Mikhail S. Gelfand**

---