

15 DE FEBRERO DE 2007

Modos alternativos de leer el ADN han estimulado la evolución

Los seres humanos son substancialmente más complejos que el pequeño gusano *Caenorhabditis elegans*; sin embargo, ambos organismos tienen aproximadamente el mismo número de genes. ¿Por qué el ADN humano es tanto más versátil?

Uno de los motivos se debe a que muchos genes mamíferos vienen en más de una forma. La investigación del investigador del Instituto Médico Howard Hughes Philip Green y de sus colegas en la Universidad de Washington ha revelado las características claves de una herramienta genética, conocida como promotor alternativo, que puede producir variantes proteicas y de tal modo aumentar la diversidad genética. Sus estudios han sido publicados en el número de febrero de 2007 de la revista *Genome Research*.

"Esta es una forma en la que la evolución obtiene un mayor beneficio con lo que tiene disponible, porque consigue funciones adicionales para el mismo gen."

— Philip Green

Un promotor en el ADN es análogo al título de un capítulo de un libro. Le dice a enzimas especializadas dónde comenzar a leer el mensaje de ADN que se utiliza para producir una proteína. Tener promotores alternativos es como tener títulos distintos para el mismo capítulo de un libro. Algunas veces, los promotores alternativos producen la misma proteína. Pero esos promotores podrían estar activos en distintos tejidos o en diferentes momentos durante la vida de un organismo. En otros casos, los promotores alternativos les dicen a las enzimas que comiencen a leer el ADN en distintos puntos de partida, dando por resultado, y en última instancia, a diferentes proteínas con diferentes funciones. Aunque se conozcan los genes codificados en el ADN, no se sabe todo lo codificado en esos genes a menos que se sepa si hay promotores múltiples, dijo Green.

Estudios anteriores habían sugerido que un porcentaje de genes mamíferos mayor del previsto tiene promotores alternativos. Al comparar los promotores del genoma humano con los del genoma del ratón y al usar una nueva

herramienta estadística para identificar promotores alternativos, Green y sus colegas confirmaron estas sugerencias. En el artículo publicado en la revista *Genome Research*, Green y sus colegas concluyen que alrededor del 40-50 por ciento de los genes del ser humano y de ratón tienen promotores alternativos. Los datos sugieren que los promotores alternativos son muy importantes para el funcionamiento de organismos superiores, dijo Green.

La comparación de promotores alternativos a través de especies también permitió que el grupo estimara si es más o menos probable que un promotor dado cambie durante un tiempo evolutivo. Es asombroso que los promotores alternativos, que parecería que le dan una mayor flexibilidad a la célula, sean más estables que los promotores individuales. Ese fue un resultado sorprendente, dijo Dixie L. Mager, científica senior del laboratorio de Terry Fox en el Centro de Investigación de Cáncer BC en Vancouver, en British Columbia, quien estudia la influencia de elementos genéticos móviles en la regulación génica.

Existe una razón por la que tantos genes tienen promotores alternativos, dijo Mager. Hay gran potencial para modificar los patrones de expresión de genes individuales mediante el uso de los distintos elementos del promotor. Las personas no han prestado la suficiente atención a la regulación diferenciada de genes a través de la operación de promotores y este artículo debería ayudar a estimular la investigación en ese campo.

Según Green, la regulación más rigurosa de promotores alternativos subraya su importancia en la función celular. Si se tiene más de un promotor, se tiene que poder regular qué promotor utilizar, dijo. Así que la mayor conservación supuestamente refleja la mayor densidad de elementos funcionales involucrados en la regulación de las opciones del promotor.

Los promotores se pueden dividir en dos amplias categorías. Una categoría incluye a los promotores que tienen islas CpG -porciones de ADN que contienen copias múltiples del dinucleótido CpG, que consiste en el nucleótido citosina (C) seguido por guanina (G)-. La otra categoría consiste en promotores que carecen de estas islas CpG.

Green y sus colegas encontraron que los promotores alternativos de ambas categorías tienden a estar más activos durante el desarrollo embrionario. Además, los promotores alternativos con islas CpG están involucrados más a menudo en la regulación de genes y en el desarrollo del cerebro y del pulmón, mientras que los promotores alternativos sin islas CpG tienden a estar asociados con el desarrollo del corazón y del hígado.

Los promotores individuales con islas CpG tienden a estar relacionados con las funciones diarias de mantenimiento de las células. Los promotores individuales sin islas CpG también son más activos en el organismo adulto que durante el desarrollo. Sin embargo, están asociados más frecuentemente a sistemas biológicos altamente regulados tales como los sistemas inmunes y digestivos.

Los estudios de Green sobre la función de los promotores sugieren hipótesis intrigantes sobre los patrones evolutivos. La forma en la que *C. elegans* y muchos otros organismos aumentan su flexibilidad consiste en simplemente hacer una duplicación de un gen y tener una regulación diferente para el duplicado, dijo Green. En los mamíferos, una forma en la que la evolución ha generado más diversidad es produciendo distintas versiones del mismo gen y permitiendo que la célula regule la expresión en múltiples tejidos. Esta es una forma en la que la evolución obtiene un mayor beneficio con lo que tiene disponible, porque consigue funciones adicionales para el mismo gen.