

18 DE ABRIL DE 2003

## Un inexplorado terreno genómico en un puñado de polvo

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes y sus colegas han desenterrado literalmente un tesoro de información genómica contenido en diez virus recientemente identificados que fueron encontrados en la fosa de los monos del Zoológico del Bronx y en otros lugares. Los virus se llaman micobacteriófagos e infectan toda una variedad de bacterias, incluyendo las que causan tuberculosis y lepra.

Los estudios, que fueron emprendidos con la ayuda de estudiantes de escuelas secundarias de Pensilvania y de Nueva York, también han revelado evidencia que apoya la teoría de que los micobacteriófagos experimentan en la naturaleza una mezcla genética aleatoria y constante. Estas fluidas asociaciones producen una mezcla de virus recombinantes, que resultan de la eliminación de las cepas más débiles durante competiciones por la supervivencia del más apto.

Los investigadores publicaron sus resultados en el número del 18 de abril de 2003, de la revista *Cell*. El equipo de investigación incluía al profesor del HHMI Graham Hatfull, de la Universidad de Pittsburg, y al investigador del HHMI, William Jacobs, de la Facultad de Medicina Albert Einstein.

Los diez micobacteriófagos del suelo que fueron seleccionados para la secuenciación de su genoma provinieron de zoológicos, de jardines e incluso del suelo del exterior de un sanatorio de la India que se dedica al estudio de la tuberculosis. A pesar de su entorno humilde, los fagos pueden tener una historia interesante para contar. "Los fagos representan la forma de vida más abundante de la biosfera, ya que se estima existen  $10^{31}$  partículas de fagos en el mundo", dijo Hatfull. "Nuestros datos indican no sólo que esta población asombrosamente diversa constituye la mayor reserva inexplorada de información contenida en secuencias, sino que también es extremadamente dinámica, ya que intercambia genes con muchos otros organismos".

Hatfull y sus colegas consiguieron la ayuda de estudiantes de biología de escuela secundaria, alumnos de la hermana de Jacobs, Debbie Jacobs-Sera, quien es coautora del artículo publicado en *Cell*. "Un estudiante aisló un fago en el rosal del jardín del frente de su casa y en un corral cercano; y otro estudiante encontró un fago en el suelo de la fosa de los monos del zoológico del Bronx", dijo Jacobs. Jacob Falbo y Joseph Gross, dos estudiantes de la clase que dicta Jacobs-Sera, en la escuela secundaria de Latrobe, en

Pensilvania, trabajaron con el grupo de Hatfull en Pittsburgh, mientras que Lauren Keenan, estudiante de escuela secundaria de Pelham, en Nueva York, trabajó con Jacobs. Vanaja Kumar del Centro de Investigación de Tuberculosis en Chennai, en India, también colaboró en el trabajo. Todos son coautores del artículo publicado en *Cell*.

Hasta este momento, los científicos sólo habían caracterizado los genomas completos de cuatro micobacteriófagos. Las secuencias genómicas de los diez fagos recientemente aislados pueden proporcionar información importante a los investigadores, dijo Hatfull. "Las morfologías de los fagos para los que teníamos información de la secuencia genómica, eran bastante parecidas a las que habíamos visto antes", dijo. "Sin embargo, cuando observamos bajo el microscopio electrónico las morfologías de estos fagos recientemente aislados, notamos que eran bastante diferentes de lo que habíamos imaginado. Estos sorprendentes resultados deberían brindarnos nueva información sobre la relación entre la información genómica y las morfologías virales".

El equipo de Hatfull obtuvo información interesante al comparar los genomas de los diez fagos. "Nos sorprendió bastante la variedad de la longitud de los genomas", dijo. "Los genomas de los micobacteriófagos previamente secuenciados se encontraban en el mismo rango, pero los nuevos variaban hasta tres veces más, y no parecían estar en ningún grupo distinto". Su grupo también encontró que la longitud de los genomas de los fagos parecía correlacionarse estadísticamente con el porcentaje de las bases de ADN guanina y citosina ¿misterio que llevará cierto tiempo resolver?.

Los nuevos fagos exhibieron una diversidad genómica extraordinaria, dijo Hatfull. "Algunos de estos fagos nuevos son claramente muy diferentes a cualquiera de los otros fagos que hemos aislado, en cuanto a la información de sus secuencias", dijo Hatfull. "Eso sugiere que si realizamos una extrapolación al gran grupo de todos los fagos, podemos decir que los fagos son más diversos de lo que se podía imaginar".

La diversidad genética de los más de 1600 genes de fagos que identificaron los investigadores le resulta sorprendente a Jacobs. "Es increíble que ahora tengamos 14 fagos secuenciados, y que sólo haya un gen común entre dos de los fagos. Y el cincuenta por ciento de los genes del total de este conjunto de datos no se encuentra en ninguna base de datos genómica", dijo.

Hatfull agregó que los genes conocidos que se identificaron en los fagos también han dado sorpresas. "Encontramos un número significativo de genes que están relacionados con genes observados previamente en genomas bacterianos o en otros genomas, que no se habían observado previamente en fagos", dijo. "Anteriormente, tendíamos a agrupar a los genes microbianos en genes bacterianos y de fagos. Puede que ahora reconsideremos esa clasificación y la interpretemos como un continuo de genes que son predominantemente bacterianos o de fagos".

Los resultados de los investigadores también sugieren la forma en la que los fagos mezclan sus genes para producir la variada estructura de "mosaico" de sus genomas. Una teoría postula que los genomas poseen secuencias

específicas de "unión" en las cuales los genes se cortan para recombinarse. No obstante, Jacobs, Hatfull y sus colegas encontraron una evidencia genómica más persuasiva para la teoría de la "recombinación ilegítima", que indica que los genes de los fagos experimentan un corte y empalme casi al azar, resultando en genomas de fagos que tienen éxito o fracasan en base a su ventaja evolutiva de competencia.

"La mayor parte del tiempo se obtienen desperdicios genómicos, basura que está destinada a no ir a ninguna parte", dijo Hatfull. "Sólo la selección natural puede elegir un pequeño número de genomas recombinantes que sean viables, que tengan los genes requeridos para el crecimiento y para darle al fago un genoma de tamaño apropiado".

Según Jacobs, los fagos podrían enseñarle a los científicos algo sobre evolución. "Típicamente, en las células de los organismos superiores, la división celular involucra la recombinación de cromosomas similares u homólogos. Pero los fagos sólo juntan genes aleatoriamente, lo que los hace un modelo de evolución fascinante", dijo.

Los estudios también plantean interrogantes intrigantes sobre la influencia que tienen los bacteriófagos sobre sus huéspedes bacterianos. "Sabíamos que los bacteriófagos pueden estar involucrados íntimamente en la patogénesis de sus huéspedes bacterianos, tales como la infame *E. coli* patogénica", dijo Hatfull. "Pero en estos fagos, surgieron varios genes que plantean el interrogante de si los fagos están involucrados en la patogénesis micobacteriana". Tales genes incluyen a los que codifican para proteínas que activan respuestas inmunitarias en la tuberculosis y la lepra, dijo.

Otro gen de fago identificado por los investigadores se asemeja a un gen humano llamado *Ro* que está involucrado en la enfermedad autoinmunitaria lupus. Los científicos detectaron secuencias en uno de los fagos que se asemeja a las secuencias de un "despertador" que los fagos pueden utilizar para activar bacterias inactivas, aumentando la probabilidad de reproducción del fago. La presencia de las secuencias de despertador plantea la cuestión de si estos fagos imitan los mecanismos comúnmente involucrados en el control y en la activación del estado latente de la tuberculosis, dijo Hatfull.