

07 DE DICIEMBRE DE 2001

Proteína que participaría en la inactivación del cromosoma sexual

La decisión de inactivar a uno de los dos cromosomas X, que ocurre en etapas tempranas del desarrollo, es una decisión de vida o muerte que se toma en los óvulos femeninos de todos los mamíferos, incluyendo los seres humanos. Por motivos que todavía no se entienden completamente, la incapacidad para elegir e inactivar totalmente un cromosoma X resulta en la muerte inmediata del embrión en desarrollo, debido a un desequilibrio en el “dosaje” genético.

Investigadores que estudian el proceso de inactivación X, han identificado una molécula, llamada CTCF, que parece ser clave en la regulación de la inactivación del cromosoma X. El equipo de investigación, que fue conducido por Jeannie T. Lee, investigadora del Instituto Médico Howard Hughes en el Hospital General de Massachusetts, publicó sus resultados en el número del 7 de diciembre de 2001, de la revista *Science*.

"Ahora que hemos identificado una proteína, CTCF, creemos que es sólo cuestión de tiempo antes de que nuestros colegas o nosotros identifiquemos las proteínas adicionales de este mecanismo de decisión."

— Jeannie T. Lee

Se ha sabido por mucho tiempo que *Xist*, un gen del cromosoma X, desencadena la inactivación de un cromosoma X, generando un ARN que “tiñe” a todo el cromosoma y lo hace inoperable. En estudios anteriores, Lee y sus colegas habían identificado un gen antagonista, llamado *Tsix*, que produce un ARN “antisentido” cuya estructura complementaria haría que se una al gen *Xist* y bloquee su expresión. El bloqueo de *Xist* evita la inactivación del cromosoma X. Tanto *Tsix* como *Xist* están situados en una región del cromosoma X conocida como el centro de inactivación X.

La existencia de estos dos genes, sin embargo, no era suficiente para explicar cómo se desencadenaba la inactivación, dijo Lee. Experimentos realizados por Lee y sus colegas sobre la inactivación X, sugerían que era probable la existencia de una señal ubicada en un extremo del gen *Tsix*, a la cual se

uniría una proteína externa desconocida, que funcionaría conjuntamente con *Tsix* para lograr que el cromosoma X siga activado. Sus experimentos anteriores mostraban una región candidata del genoma que es adyacente a *Tsix* y a la que la proteína probablemente se uniría. Lee y sus colegas concluyeron que la secuencia genética de esta región crítica debería estar altamente conservada en todos los mamíferos.

“Luego, utilizando una estrategia computacional, comparamos las secuencias de esa región del genoma humano y de ratón, y nos preguntamos qué elementos estaban conservados”, dijo Lee. Otro dato importante se obtuvo de los trabajos de otros investigadores que demostraban que el factor de transcripción CTCF parecía ser un regulador de genes marcados, que son inactivados en forma selectiva durante el desarrollo. “Se sabe que existen sitios CTCF en varios otros genes presentes en el genoma humano y de ratón”, dijo Lee. “Y cuando nos preguntamos si las regiones conservadas que descubrimos se correspondían con esos sitios de unión CTCF, descubrimos que sí se correspondían”.

En estudios adicionales, Lee y sus colegas demostraron que la proteína CTCF, de hecho, se unía a los sitios que habían descubierto en el centro de inactivación X. A pesar de que los investigadores todavía no han determinado la naturaleza exacta de la interacción entre CTCF y *Tsix*, sus experimentos sugieren que ésta sirve como activador del gen. Alternativamente, dijo Lee, los sitios de unión CTCF podrían funcionar como un “aislante”, al evitar que un intensificador (*enhancer*) no identificado se una al gen *Xist*, evitando que inactive el cromosoma. Según Lee, el descubrimiento de la participación de CTCF ayudará a comprender cómo el embrión en desarrollo elige qué cromosoma X inactivar.

“El siguiente paso es descubrir por qué la proteína CTCF se une a un alelo del cromosoma X y no a otro”, dijo. “En otras palabras, ¿qué hace que CTCF se una al gen *Tsix* antisentido?” Otro misterio importante, dijo Lee, es qué señales de control interactúan con la proteína CTCF para hacer que ésta decida unirse al centro de inactivación X.

“El problema es que la proteína CTCF es ubicua”, dijo Lee. “Se encuentra expresada en etapas tempranas y tardías del desarrollo; está presente en machos y hembras. Así que ¿cómo sabe CTCF que debe ir en búsqueda de sólo un cromosoma X? ¿Y cómo sabe que sólo debe unirse durante el inicio de la inactivación X y no antes o después? Necesitamos entender cómo se toman todas estas decisiones del desarrollo, que son específicas del gen *Tsix* y del futuro cromosoma X activo. A pesar de que actualmente no sabemos cuáles son esos factores, ahora que hemos identificado una proteína, CTCF, creemos que es sólo cuestión de tiempo antes de que nuestros colegas o nosotros identifiquemos las proteínas adicionales de este mecanismo de decisión”, dijo.