

20 DE FEBRERO DE 04

Investigadores comprenden mejor los mecanismos que compensan las diferencias de dosificación génica entre los sexos

Unos investigadores consiguen nuevas pistas sobre la forma en la que se puede establecer el control global de todos los genes de un único cromosoma y en la que se lo puede mantener a lo largo de la vida de un organismo.

Sus descubrimientos sobre lo que los investigadores denominan “compensación por dosificación” ayuda a explicar, por ejemplo, la forma en al que la célula logra ajustar los niveles de actividad génica en los cromosomas sexuales X, de modo que las hembras (XX) lleguen a tener los mismos niveles de expresión génica que los machos (XY).

Los investigadores, conducidos por la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, [Barbara J. Meyer](#), publicaron sus resultados en el número del 20 de febrero de 2004, de la revista *Science*. Meyer y sus colegas se encuentran en la Universidad de California, en Berkeley.

"La expresión génica y, en particular, el control de grandes regiones cromosómica, es tan central para la biología que es difícil imaginarse que un mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes a estos procesos no tenga implicaciones clínicas importantes."

- **Barbara J. Meyer**

El problema de base que enfrentaba el grupo de Meyer y otros investigadores consistía en idear una forma experimental de distinguir la estrategia general mediante la cual un complejo de proteínas reguladoras, llamado el “complejo de compensación por dosificación” (DCC, por sus siglas en inglés), se une a los cromosomas X y disemina su influencia a lo largo de amplios tramos del

cromosoma al que se une.

A pesar de que los investigadores estudian al gusano redondo *C. elegans*, muchos de los principios que descubren en su trabajo son universales -ciertos para la mayoría, si no para todos los organismos-, dijo Meyer-. “Los organismos difieren entre sí en la forma en la que funciona la compensación por dosificación, pero las características esenciales son similares en todos los organismos -dado que las proteínas o moléculas de ARN se unen a sitios iniciales en el cromosoma X y después se diseminan a través de todo el cromosoma-”, dijo Meyer. “Debido a esta universalidad, la comprensión del mecanismo real de diseminación es extremadamente importante para aprender la forma en la que tiene lugar la regulación génica en todos los organismos”.

En sus estudios, los investigadores intentaron distinguir cuál de las cuatro estrategias posibles que las células del gusano utilizan para la compensación por dosificación. Un mecanismo posible podría ser similar al que utilizan las células mamíferas para inactivar uno de dos cromosomas X durante el desarrollo. En células mamíferas, un solo centro de inactivación disemina su influencia de disminución a través de todo el cromosoma X. Otra posibilidad estaría relacionada con lo que sucede en la mosca de la fruta *Drosophila*, en la cual varios sitios de un cromosoma funcionan juntos para reclutar el DCC, y tiene lugar una diseminación de corto alcance.

Un tercer modelo sugiere la existencia de un número limitado de sitios de reconocimiento de DCC autónomos; una vez que el DCC ocupa un sitio, no se disemina, sino que ejerce su influencia sobre una amplia gama de genes. Esto puede ocurrir gracias a la alteración de la estructura del cromosoma. Y la cuarta posibilidad considerada por Meyer y sus colegas, es que existen innumerables sitios de reconocimiento y el DCC está regulado de gen a gen.

Para evaluar estas posibilidades, Meyer y sus colegas primero determinaron qué segmentos del cromosoma X de *C. elegans* podrían reclutar el DCC. Hicieron esto al cortar a un cromosoma completo en pequeños pedazos y estudiar cada pedazo para observar si podía reconocer el DCC. Su análisis inmediatamente eliminó el mecanismo de un solo sitio, porque los investigadores identificaron muchos sitios de reconocimiento de DCC a lo largo del cromosoma.

Análisis adicional del número, la localización y función de los sitios de reconocimiento de DCC ayudó a identificar al segundo mecanismo como el conductor de la compensación por dosificación en *C. elegans*. Distintos sitios de reconocimiento de X atraen al DCC y nuclear la diseminación del complejo hacia regiones de X que carecen de sitios autónomos de reclutamiento.

Los investigadores del HHMI, Artyom Alekseyenko y [Mitzi Kuroda](#), quienes escribieron un comentario sobre los estudios del equipo de Meyer, que fue

publicado en el mismo número de *Science*, se refirieron al descubrimiento como “un importante adelanto conceptual sobre tal reorganización de cromatina”. Alekseyenko y Kuroda, quienes se encuentran en la Facultad de Medicina de Harvard, escribieron, “aunque queda mucho por investigar, este descubrimiento -junto con el conocimiento actual sobre la compensación de dosificación de moscas y mamíferos- proporciona un panorama interesante sobre cómo podría haber evolucionado el control global de grandes dominios de cromatina o de cromosomas completos”.

En cuanto al futuro de esta línea de investigación, Meyer señala varios desafíos. “Necesitamos comprender el mecanismo exacto de diseminación, al que considero realmente importante, porque aunque los mecanismos entre los organismos pueden ser diferentes en sus detalles, representan un fenómeno universal”.

“Además, necesitamos encontrar la mayor cantidad posible de sitios de reclutamiento cromosómico autónomos, porque nos gustaría ver qué características del ADN son reconocidas por el complejo. Es posible que los componentes de la compensación por dosificación que hemos identificado no se unan directamente al ADN, sino que sólo se unan al ADN en el contexto de otras proteínas celulares que aún debemos encontrar. Y estas otras proteínas celulares podrían estar involucradas, por ejemplo, en la replicación o en algún otro proceso esencial”.

Meyer enfatizó que sus estudios son de naturaleza básica, pero dice, “la expresión génica y, en particular, el control de grandes regiones cromosómicas, es tan central para la biología que es difícil imaginarse que un mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes a estos procesos no tenga implicaciones clínicas importantes”.