

27 DE MAYO DE 2004

## Genes ruidosos pueden tener un gran impacto

Los experimentos realizados por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han revelado cómo la aleatoriedad en la expresión génica podría llevar a diferencias en células -o en todo caso, en personas- que sean genéticamente idénticas.

Los investigadores, la investigadora del HHMI, Erin K. O'Shea y su colega Jonathan M. Raser, ambos en la Universidad de California, en San Francisco, publicaron sus resultados el 27 de mayo de 2004, en *Science Express*, edición en Internet de la revista *Science*.

---

"A pesar de que procesos tales como la expresión génica involucrada en el desarrollo de organismos proceden de una forma muy ordenada, paradójicamente, dependen de reacciones químicas que son intrínsecamente probabilísticas."

— Erin K. O'Shea

---

Según O'Shea, la idea original sobre el ruido aleatorio en la expresión génica -procesos por los cuales las proteínas se sintetizan a partir de la información contenida en el ADN - surgió de una paradoja. "A pesar de que procesos tales como la expresión génica involucrada en el desarrollo de organismos proceden de una forma muy ordenada, paradójicamente, dependen de reacciones químicas que son intrínsecamente probabilísticas, como tirar una moneda al aire", dijo O'Shea. "Y dado que estos procesos involucran una pequeña cantidad de moléculas, deberían estar afectados significativamente por la probabilidad, de la misma forma que una moneda que es lanzada al aire unas pocas veces estaría más afectada que si fuera lanzada muchas veces".

Experimentos anteriores realizados por Michael Elowitz, quien se encuentra en este momento en el Instituto de Tecnología de California, y por sus colegas en la Universidad de Rockefeller, mostraron que este tipo de ruido aleatorio existía en la común bacteria *E. coli*. En experimentos más recientes, Raser y O'Shea se propusieron explorar el mecanismo subyacente al ruido

aleatorio en la expresión génica de un organismo superior -eligiendo el animal más primitivo, la levadura-.

Raser y O'Shea utilizaron una técnica indicadora desarrollada por Elowitz para detectar el ruido en la expresión génica. Diseñaron células de levadura para producir proteínas indicadoras fluorescentes azules y amarillas bajo el control del mismo "promotor" -segmento del gen que regula su expresión-. En este esquema, si no hubiera ruido, cada célula tendría la misma mezcla de color azul y amarillo bajo el microscopio.

Sin embargo, si se filtrara ruido, éste produciría una variación de colores entre las células. Esta variación de color podría entonces ser medida para determinar la cantidad de ruido que estaba presente. Este método eliminaba cualquier influencia de factores ambientales externos o variables, tales como las diferencias en tipos de células, dado que los dos genes operaban en el interior de la misma célula.

Luego de usar esta técnica para estudiar la función de varios promotores, los científicos concluyeron que el ruido, en efecto, afectaba la expresión génica en las células de levadura. También encontraron que distintos promotores producían distintas cantidades de ruido.

Basándose en sus estudios, Raser y O'Shea creen que han identificado la fuente de una porción importante del ruido aleatorio que observaron. "Nuestros experimentos sugieren que para los promotores que estudiamos, una fuente importante de ruido es el acto de preparar el ADN promotor, la región reguladora, para que sea competente para la transcripción", dijo O'Shea. Dijo que esta preparación implica "remodelar" la estructura protectora, llamada nucleosoma, que envuelve la región reguladora del gen de modo que la maquinaria de transcripción la pueda acceder. "Y el paso que genera ruido es este acto de quitar los nucleosomas, para permitir el acceso de la maquinaria de transcripción y el acceso de las proteínas reguladoras", dijo.

La remodelación es particularmente lenta, dijo O'Shea, y sujeta a una variación probabilística significativa. Esta variación probablemente influiría en la cantidad de ARNm producida para cada gen marcador y, por lo tanto, en el nivel de una proteína determinada en la célula -afectando su color-.

Según O'Shea, la aleatoriedad en la expresión génica podía tener alcances evolutivos y biológicos importantes, que serían ventajosos y deletéreos para las células. Por ejemplo, mutaciones en los genes podrían cambiar su "ruido" independientemente del efecto de la mutación misma. El ruido en genes esenciales podría ser deletéreo para una célula. Sin embargo, el ruido también podría producir diversidad en poblaciones de células con el mismo maquillaje genético, y esta diversidad podría hacerlas más adaptables a los cambios.

Otro efecto de la aleatoriedad en la expresión genética se podría observar, por ejemplo, en células con dos copias levemente distintas del mismo gen, donde uno podría ser más ruidoso que el otro. Tal ruido podría también producir variabilidad entre las células que podrían ofrecer ventajas evolutivas.

El ruido en los genes podría también ser un activador de la formación de tumores, dijo O'Shea. En los casos donde las células pierden una copia de un gen mediante una mutación, la reducción en el número de genes aumenta el ruido en la expresión génica. Este aumento en el ruido hace más probable que el gen restante pueda alterar su actividad para activar la proliferación descontrolada.

El ruido podría ser necesario para el desarrollo normal de algunos sistemas biológicos, dijo O'Shea. Por ejemplo, cuando las neuronas olfativas en el embrión en desarrollo están “decidiendo” qué receptores odoríferos producirán a partir de una multiplicidad de opciones -elección que es final-, el ruido aleatorio en la expresión génica podría ser necesario para permitir esta decisión, dijo.

O'Shea dijo que su grupo planea continuar esta línea de investigación y que espera identificar en qué casos tal aleatoriedad es beneficiosa para un organismo. Luego, alterarán el nivel de ruido y determinarán la forma en la que afecta la aptitud del organismo. También desean seguir la producción de ruido en sólo una célula a lo largo del tiempo -en lugar de en poblaciones de células- para explorar de forma más detallada cómo se produce el ruido.