

05 DE MAYO DE 2000

Los genes pueden responder a más de un amo

Como si descubrieran que un auto tiene más de un motor debajo del capó, para su sorpresa, los biólogos celulares están aprendiendo que máquinas moleculares alternativas pueden conducir el proceso básico de la transcripción, que orchestra la expresión de los genes.

La maquinaria de transcripción nuclear de la ARN polimerasa transcribe la información que se encuentra en los genes de ADN a moléculas de ARN mensajero que, entonces, gobiernan la producción de proteínas.

"La lección que nos queda de estos estudios es que ahora, más que nunca antes, estamos apreciando que ese aparato transcripcional básico y trabajador, es mucho más elaborado y, probablemente, más específico para los organismos y los tejidos, de lo que nos imaginábamos."

— Robert Tjian

Aunque la razón de los controles transcripcionales múltiples sigue siendo misteriosa, los investigadores especulan que el mecanismo podría permitir que el mismo gen sea utilizado para diversos propósitos en distintas células.

Actualmente, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han dado un paso importante hacia el entendimiento de este fenómeno, al identificar al primer gen de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* que es blanco de una molécula de control alternativo, llamada TRF1. Los investigadores creen que el descubrimiento abre un camino hacia una mayor comprensión acerca de cómo se regula la expresión génica.

En un artículo del número del 5 de mayo de 2000, de la revista *Science*, el investigador del HHMI, Robert Tjian y el estudiante de doctorado Michael C. Holmes, informan que el gen *tudor* de *Drosophila* contiene segmentos promotores en tándem, uno de los cuales responde a TRF1.

"El descubrimiento de TRF ha sido intrigante porque durante los últimos quince años, aproximadamente, pensábamos que la maquinaria transcripcional básica de la célula era esencialmente invariante", dijo Tjian, quien se encuentra en la Universidad de California, en Berkeley.

"Pensábamos que solamente un grupo de proteínas *generales* estaba implicado y que toda la regulación era dirigida por las proteínas de unión cebadoras, que eran específicas de una secuencia particular del gen".

"Era como usar el mismo motor una y otra vez, pero sólo que poniéndole diversos sistemas de engranaje. Pero entonces descubrimos que había múltiples motores".

Los científicos habían encontrado evidencias de que TRF1 es, al parecer, una de las varias moléculas de control transcripcional alternativo-llamadas factores de reconocimiento-que pueden sustituir al elemento más frecuente de control, llamado proteína de unión a TATA (TBP, por sus siglas en inglés).

"A pesar de que estudios anteriores habían demostrado que TRF1 estaba implicada en la transcripción, la gran pregunta era por qué era particularmente emocionante el sólo hecho de encontrar otra molécula semejante a TBP", dijo Tjian. "Pero entonces la investigación reveló, asombrosamente, que esta molécula no estaba distribuida uniformemente en cada célula. Algunos tipos de célula, particularmente aquellos presentes en el sistema nervioso central, expresaban altos niveles de esta proteína y otros tenían niveles muy bajos de expresión o no expresaban la proteína en absoluto".

Para tratar de identificar un gen, entre los 12.000 genes conocidos de *Drosophila*, que respondiera a TRF1, en particular, los investigadores primero lanzaron un "reconocimiento aéreo" de los cromosomas de *Drosophila*. Usando una técnica llamada tinción de cromosomas politénicos, crearon un anticuerpo que se unía específicamente a TRF1. Entonces bañaron con el anticuerpo a los cromosomas gigantes de las glándulas salivales de *Drosophila*. Dado que el anticuerpo también incluía a una molécula que teñía, podían guiarse hacia genes que fueran blancos potenciales de TRF1, al explorar el genoma de la mosca buscando regiones que fueran teñidas preferentemente.

"Encontramos que sólo se activaban alrededor de cuarenta o cincuenta bandas en los cromosomas de las moscas", dijo Tjian. "Esto nos indicó que nuestra hipótesis de que TRF1 se especializaba en ciertos genes, estaba en la pista correcta".

Para encontrar los genes que responden a TRF1, los científicos trataron las preparaciones de los cromosomas de mosca con productos químicos que formaban enlaces entre TRF y el ADN. Después cortaron a los cromosomas en pedazos pequeños e identificaron a los pedazos que se habían unido a los anticuerpos específicos contra TRF1.

Utilizando los pedazos de cromosomas como pistas, pudieron llegar a identificar a genes enteros. El estudio de esos genes reveló que el del gen

tudor de *Drosophila* puede ser activado por TRF1. Para validar la sensibilidad de *tudor* a TRF1, los científicos reprodujeron la región del promotor de *tudor* y probaron si respondía a TRF1 *in vitro*.

"El resultado de esta prueba fue más interesante de lo había anticipado", dijo Tjian. "Pensábamos que estos genes tendrían un promotor que respondía a TBP o un promotor que respondía a TRF. Pero *tudor* tenía ambos promotores-promotores en tándem. Pienso que quizás éste sea el dato más inesperado del artículo".

Según Tjian, el descubrimiento de los promotores en tándem representa la abertura de un nuevo terreno para la exploración del control de la transcripción.

"En este momento, el intentar explicar estos promotores en tándem es una especulación total", enfatizó. "Sin embargo, si se mira al genoma de la mosca, este tiene cerca de 12.000 genes. En contraste, el verme redondo *C. elegans*, tiene alrededor de 18.000 genes. Entonces, la mosca es al menos tan compleja, si no más compleja que el gusano, y una forma de alcanzar esa mayor complejidad con un número menor de genes es hacer más versátil la misma capacidad de codificación de genes. Una forma de que esta versatilidad pueda desarrollarse es simplemente tener mecanismos más elaborados de control sobre un número más pequeño de genes". Así, dijo Tjian, el mismo gen puede ser gobernado por esquemas de control alternativos en diversas células.

Tjian y sus colegas planean buscar otros genes que tengan controles múltiples y explorar aún más esta diversidad, recientemente descubierta, de control génico.

"La lección que nos queda de estos estudios es que ahora, más que nunca antes, estamos apreciando que ese aparato transcripcional básico y trabajador, es mucho más elaborado y, probablemente, más específico para los organismos y los tejidos, de lo que nos imaginábamos", dijo.