

14 DE SEPTIEMBRE DE 2001

La transcripción del ADN se adapta a distintos tipos de células

Unos investigadores han encontrado un nuevo ejemplo de cómo la maquinaria que controla la transcripción del ADN a ARN mensajero (ARNm) se adapta a células o a genes específicos.

Realizando estudios en ratones, los investigadores descubrieron que TAFII105, un componente clave de la maquinaria de transcripción, es específico de las células precursoras de óvulos que se encuentran en los ovarios. El descubrimiento enfatiza una idea que ha surgido recientemente en biología molecular que la transcripción del ADN no está estandarizada en todas las células, sino que se adapta para controlar la expresión génica específica de cada célula. Los científicos creen que investigaciones futuras probablemente revelen otros componentes de transcripción específicos de cada célula, que aseguren que los genes se expresen de una manera “personalizada”, según las necesidades de cada célula.

“Pienso que el campo de la transcripción está entrando en una nueva fase de descubrimiento. A pesar de que es verdad que la maquinaria de transcripción es común a todas las células, la evolución ha diversificado esta maquinaria para que realice funciones especializadas importantes”, dijo el investigador del HHMI, Robert Tjian.”

El descubrimiento de que TAFII105 está involucrado específicamente en el control de los genes que intervienen en la formación del óvulo, también sugiere que algunas formas de esterilidad hereditarias en mujeres pueden deberse a mutaciones en el gen TAFII105, dijeron los científicos. En un artículo publicado en el número del 14 de septiembre de 2001, de la revista *Science*, el investigador Robert Tjian del Instituto Médico Howard Hughes y sus colegas Richard N. Freiman, Shane R. Albright, Shuang Zheng, William C. Sha y Robert E. Hammer explicaron cómo relacionaron la función transcripcional de TAFII105 con las células granulosas de los ovarios de

ratones. Las células granulosa rodean el óvulo en desarrollo, llamado oocito, y promueven su desarrollo.

Los científicos también utilizaron microarreglos de ADN para estudiar qué genes se inactivaban en los ratones knock-out que carecían de una copia funcional del gen TAFII105. La proteína TAFII105 pertenece a la familia de proteínas TAF, que son subunidades de un gran complejo llamado factor de transcripción TFIID.

“Hace diez años, cuando se descubrió a TFIID y a todos sus factores asociados, encontrábamos a TFIID en cada célula que observábamos”, dijo Tjian, quien se encuentra en la Universidad de California, en Berkeley. “Pensamos que no variaría de célula a célula, puesto que era tan fundamental para la transcripción del ADN en las células”, dijo.

“Así que cuando descubrimos la familia de proteínas TAF, nunca anticipamos que habría versiones específicas para cada tipo de célula”, dijo Tjian. “Pero unos cinco años después de que hicieramos el descubrimiento inicial, tuve la intuición de que quizás una de las formas en la que los metazoarios [organismos multicelulares] han podido diversificar sus tipos de células, es modificando su maquinaria transcripcional”.

El concepto de variaciones en la maquinaria transcripcional de acuerdo a los tipos de células fue considerado radical cuando se propuso por primera vez, dijo Tjian. Pero él cree que existen evidencias a favor de esta idea que fortalecen el caso, como indican los resultados publicados en Science por Tjian y sus colegas.

Tjian y sus colegas se centraron en TAFII105 dado que era probable que fuese una subunidad específica de cada tipo de célula, porque originalmente la habían descubierto sólo en las células B del sistema inmune. Dado que la proteína parecía estar restringida a las células B, los científicos creyeron que la anulación del gen TAFII105 en ratones probablemente no sería mortal para los mismos, y que les permitirían explorar la función de la proteína. Cuando crearon los ratones knock-out, sin embargo, no encontraron ningún efecto sobre el sistema inmune de los animales, pero notaron que todos los ratones knock-out hembras eran estériles.

Para establecer claramente la razón de la esterilidad, el grupo de Tjian colaboró con Robert E. Hammer, experto en biología reproductiva de ratones, del Southwestern Medical Center de la Universidad de Texas. Los investigadores encontraron que el defecto en los ratones knock-out afectaba a las células granulosa, que son parte del folículo que rodea a los óvulos en desarrollo que se encuentran en los ovarios.

“A pesar de que ese trabajo estableció el defecto fisiológico en los ratones knock-out, en realidad queríamos saber qué genes TAFII105 estaban implicados en la regulación”, dijo Tjian. Para lograrlo, Tjian y sus colegas aislaron ARNm de ratones de tipo salvaje y knock-out y utilizaron microarreglos de ADN para comparar la expresión génica en los dos tipos de ratones. Los investigadores trataron separadamente con ARNm de ovario de

las dos cepas de ratón a los microarreglos de ADN, que contenían más de 11.000 genes de ratón, para determinar qué genes se regulaban por disminución en los ratones knock-out. La regulación por disminución de un gen da como resultado niveles más bajos de ARNm.

“Los resultados terminaron siendo interesantes, porque revelaron que los ratones knock-out tenían regulados por disminución a exactamente la clase de genes que uno esperaría fueran requeridos para la formación del oocito”, dijo Tjian. “Los resultados nos permitieron ver por qué la anulación de TAFII105 hacía que los oocitos se desarrollaran incorrectamente”. Los resultados ofrecen una forma clara para explorar aún más la acción de TAFII105, dijo Tjian.

“Ahora tenemos una muy buena idea de qué genes debemos estudiar para entender los detalles de su maquinaria de transcripción y la función de TAFII105”, dijo Tjian. Los resultados podrían tener implicaciones clínicas en la identificación de la causa de algunas esterilidades femeninas.

“Sospechamos que si trabajamos junto a clínicos para comenzar a examinar las identidades genéticas de muchas de las formas de esterilidades femeninas en la población humana, es probable que encontremos mutaciones en TAFII105”, dijo.

Tjian también enfatizó que lo que se ha aprendido de TAFII105 nos ayuda a comprender la complejidad de la maquinaria de transcripción. “Nuestro trabajo y el de otros revela una multiplicidad de diferencias celulares específicas en otros componentes de la maquinaria transcripcional y en diversos organismos”, dijo. “Así que creo que el campo de la transcripción está entrando en una nueva fase de descubrimiento. A pesar de que es verdad que la maquinaria de transcripción es común a todas las células, la evolución ha diversificado esta maquinaria para que realice funciones especializadas importantes”.