

## Una nueva técnica permite ajustar los “sintonizadores” que regulan los niveles de actividad de los genes en bacterias

Investigadores del Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona, han desarrollado una nueva técnica para descifrar el código de ADN de los “sintonizadores” que determinan los niveles de actividad de los genes en bacterias. El descubrimiento tiene importantes implicaciones para la biotecnología, en concreto, en el uso de bacterias y organismos diseñados genéticamente para producir moléculas útiles tales como nuevos materiales o fármacos.

Cuando se activa un gen, algunos de los fragmentos de ADN cercanos actúan como “sintonizadores”, ajustando el nivel de actividad de ese gen y la cantidad de proteína que se produce. Utilizando la bacteria *Mycoplasma pneumoniae*, el director del Centro de Regulación Genómica Luis Serrano y su equipo, han desarrollado una nueva y rápida forma de buscar entre varios miles de secuencias de ADN generadas al azar aquellas que podrían activar de forma eficiente un gen reportero\*.

Los investigadores utilizaron una nueva técnica, a la que han llamado ELM-seq, para encontrar las secuencias de ADN que incrementan los niveles de transcripción – es decir, el proceso por el que un gen se “lee” con el fin de producir ARN. Además, también buscaron secuencias que mejoraban la eficiencia de la traducción, proceso mediante el que se interpreta el ARN para construir las proteínas. El nuevo método, que ya ha sido patentado, ELM-seq se basa en medir de forma indirecta la actividad de un gen que codifica para una proteína y que añade una etiqueta o marca química en el ADN de manera que cuanto más activo está el gen, más etiquetas acumulará en el ADN. Mediante una técnica de análisis de ADN muy sensible llamada secuenciación de nueva generación, los investigadores pueden detectar y medir las etiquetas ofreciendo una lectura cuantitativa de los niveles de actividad de los genes.

En un artículo publicado en la revista de acceso abierto *Nature Communications*, los investigadores identifican las secuencias de ADN de los “sintonizadores” que producen niveles muy altos de actividad en los genes. Asimismo, han revelado información hasta ahora desconocida sobre los tipos de secuencias de ADN que funcionan mejor. Curiosamente, el equipo descubrió que la primera “letra” (base) de la secuencia del ARN mensajero es muy importante para una transcripción eficiente. También observaron que la estructura tridimensional del ARN mensajero juega un papel clave en determinar si el ARN se traducirá correctamente para producir las proteínas, a diferencia de secuencias específicas que hasta el momento de consideraban esenciales para una correcta traducción.

“Las técnicas utilizadas hasta ahora para investigar las secuencias control del ADN acostumbra a depender del análisis de las células una a una y medir la actividad de los genes en cada una de ellas,” comenta la Dra. Eva Yus, primera autora del trabajo en el CRG. “Sin embargo, nuestra nueva propuesta utiliza tecnologías de secuenciación de última generación para medir de forma precisa y al mismo tiempo, los efectos de miles de secuencias en la actividad de los genes.”

Los investigadores han utilizado la bacteria *Mycoplasma pneumoniae* por tener un genoma muy pequeño, y ser relativamente fácil de estudiar. Este trabajo demuestra que la nueva técnica que los científicos acaban de desarrollar funciona en un organismo simple, pero

podría también aplicarse en otras especies de bacterias, en levaduras e incluso en células humanas para encontrar información útil sobre cómo se controla la expresión de los genes y cómo podría manipularse en el futuro.

“Si queremos utilizar bacterias u otros tipos celulares para aplicaciones en biotecnología, necesitamos diseñarlas para conseguir que generen la máxima cantidad de producto. Ello es extremadamente difícil si no tenemos información sobre las secuencias que controlan los genes,” explica el Dr. Jae-Seong Yang, coautor del trabajo. “Nuestra nueva tecnología permite allanar el camino para todo este tipo de aplicaciones,” concluye.

El equipo de Serrano ahora busca poder utilizar esta nueva tecnología para desarrollar nuevas terapias basadas en bacterias diseñadas genéticamente para tratar enfermedades del pulmón, sobretodo, porque *Mycoplasma pneumoniae* es una bacteria que normalmente infecta los pulmones. Asimismo, tienen previsto explorar dianas relacionadas con infecciones en el pulmón, cáncer e incluso posibles aproximaciones para regenerar tejido dañado.

“Sabemos que tenemos un amplio rango de secuencias control que podemos usar para ajustar los niveles de proteínas que queremos producir en los pulmones – como un conjunto de herramientas que podemos utilizar para controlar la actividad de los genes,” explica el Dr. Serrano. “Además, esta técnica es una forma muy rápida y barata de encontrar las secuencias que regulan la transcripción y la traducción, de modo que podría usarse para cualquier aplicación en biotecnología.”

FIN

\*\*\*\*\*

## **NOTAS AL EDITOR**

\* Los genes reporteros son genes que se unen a una secuencia regulatoria de otro gen de interés, por ejemplo, para detectar y/o medir la actividad del gen que se quiere estudiar.

### **Referencia:**

Eva Yus, Jae-Seong Yang, Adrià Sogues & Luis Serrano. A reporter system coupled with high-throughput sequencing unveils key bacterial transcription and translation determinants. *Nature Communications*, 8, 368 (2017). DOI: [10.1038/s41467-017-00239-7](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00239-7).

### **Información sobre financiación:**

Este trabajo ha contado con el apoyo y la financiación de la Fundación Marcelino Botín, el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (BIO2007-61762), el Instituto de Salud Carlos III, la Federación Española de Enfermedades Raras (PI10/01702), el European Research Council (ERC) dentro del programa Horizon 2020 de la Unión Europea (634942 – MycoSynVac y 670216 – Mycochassis), la distinción Centro de Excelencia Severo Ochoa 2013-2017, y el programa Juan de la Cierva (IJCI-2014-22070).

### **Contacto para medios:**

Laia Cendrós, Oficina de prensa, Centro de Regulación Genómica (CRG)  
Tel.+34 93 316 02 37 – Móvil +34 607 611 798 – E-mail: [laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu)