

ACETILACION DE HISTONAS EN *P. falciparum*

Dvorak Montiel Condado¹, Rosaura Hernández Rivas².

¹Facultad de Ciencias Biológicas, UANL. Ave. Pedro de Alba s/n cruz con Ave. Manuel L. Barragán, CU. A.P. 67-F, 66451. Sn. Nicolás de los Garza, Nuevo León, México. Fax 01 (81) 8376-2813, dvorak.montielcn@uanl.edu.mx. ²Departamento de Medicina Molecular, CINVESTAV-IPN. Ave. Instituto Politécnico Nacional, 2508. A.P. 14-740, 07360. México, DF.

Palabras clave: *Cromatina, P. falciparum, variación antigénica.*

Introducción. El desarrollo de *P. falciparum* coincide con una expresión coordinada de genes estadio-hospedero específico. Sin embargo, el mecanismo que regula esta fina expresión de genes se desconoce¹. En las células eucariontes, la organización del ADN en la cromatina complica el proceso de transcripción. Para superar este problema la célula ha desarrollado complejos que reorganizan la estructura de la cromatina. Los Complejos Modificadores, incorporan grupos acetilo, metilo, fosfato etc. a los extremos N-terminales de las histonas haciendo más fácil el acceso de los factores de transcripción al DNA. De todas estas modificaciones, la acetilación de las histonas correlaciona directamente con activación transcripcional, mientras que la cromatina hipo-acetilada se relaciona con genes transcripcionalmente reprimidos. Para dilucidar la participación de la acetilación de histonas en la regulación de la expresión de genes en *P. falciparum*, en este trabajo se caracterizó a la primera proteína con actividad HAT, a la cual denominamos PfGcn5.

Resultados y discusión. La proteína que estudiamos es homóloga a la proteína GCN5 de levadura, se encuentra como gen unicopia en el genoma de este parásito y se localiza en el cromosoma 8, en aislados clínicos y en cepas de laboratorio. El análisis de la secuencia en aminoácidos de PfGcn5, indica que es miembro de la familia "GCN5 N-related acetyltransferase" (GNAT). Los resultados obtenidos sugieren que PfGcn5 es una acetilasa tipo A que se localiza en el núcleo y que acetila de manera preferencial, el N-terminal de la histona H3. Además, de que a través de su dominio Ada se une a la proteína PfADA2-like de *P. falciparum*, lo que sugiere que PfGcn5 es parte de un complejo multiproteico similar ADA y/o SAGA, como ha sido descrito en levadura^{3, 4}. Finalmente, se demuestra por primera vez que existe acetilación de las histonas H3 y H4 en los promotores de genes *var* que están transcripcionalmente activos (FCR3-B1^{CSA}) y no así en los genes que están silenciados (FCR3^{CD36}).

Metodología. Para la realización de este trabajo se emplearon técnicas básicas de biología molecular como Northern blot, Southern blot y Western blot. Además, para demostrar interacciones entre las proteínas recombinantes generadas se empleo el ensayo de GST-Pulldown. También, recurrimos a la técnica de "panning" para seleccionar parásitos que expresaban un solo gen *var* y después de realizar inmunoprecipitación de cromatina recurrimos al dot blot como primera aproximación².

Conclusiones. Los resultados sugieren que en *P. falciparum* existe la maquinaria necesaria para regular la expresión de genes a través de la acetilación reversible de las histonas y que además esta modificación tiene una participación crucial en el control de la variación antigénica de *P. falciparum*. Lo que sugiere que un mecanismo de acetilación y desacetilación regula la expresión de los genes *var* subteloméricos.

Bibliografía.

1. Kyes, S., et al. 2001. Antigenic variation at the infected red cell surface in malaria. *Annual Review of Microbiology*, 55(1): p. 673-707.
2. Freitas-Junior, L., et al. (2005). Telomeric heterochromatin propagation and histone acetylation control mutually exclusive expression of antigenic variation genes in malaria parasites. *Cell*, 121:25-36.
3. Berger, S.L. 2002. Histone modifications in transcriptional regulation. *Current Opinion in Genetics & Development*, 12(2): p. 142-148.
4. Kuo, M.-H., et al. (1998). Histone acetyltransferase activity of yeast Gcn5p is required for the activation of target genes in vivo. *Genes Dev.* 12(5): p. 627-639.

Agradecimientos. Al CONACyT por el donativo proporcionado para la realización de este trabajo.