

Modelos, mecanismos y consecuencias biológicas de la conversión génica: una revisión desde bacterias a humanos

Gustavo Santoyo✉

Laboratorio de recombinación y diversidad genómica. Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich. Ciudad Universitaria

Resumen

La conversión génica es definida como la transferencia de información genética no recíproca entre dos secuencias de ADN, siendo por tanto uno de los posibles resultados de un evento de recombinación genética. Este mecanismo ha estado involucrado en diversos aspectos que promueven la homogeneidad o variabilidad genética y la estabilidad genómica. En esta revisión analizamos los modelos anteriores y actuales que explican el origen de los eventos de conversión génica. También discutimos los papeles que juega en la evolución de las familias multigénicas y genomas completos, así como su participación en la etiología de enfermedades humanas.

Abstract

Gene conversion is defined as the transfer of genetic information between two nonreciprocal DNA sequences, thus being one of the possible results of a genetic recombination event. This mechanism has been involved in various aspects that promote genetic homogeneity or variability and genomic stability. In this review we analyze past and current models that explain the origin of the gene conversion events. We also discuss the roles they play in the evolution of multigene families and entire genomes, as well as their involvement in the etiology of human diseases.

Definiendo conversión génica y su historia

La recombinación genética es un evento universal de todos los seres vivos. Entender este fenómeno a nivel molecular en los diversos organismos, desde bacterias hasta humanos, es de suma importancia para conocer el impacto que ha tenido en la evolución, función y estructura de sus genomas (Cromie, *et al.*, 2001). La recombinación genética se puede dar a nivel intragenómico, ya sea entre familias de genes o secuencias de DNA que son totalmente idénticas, un proceso llamado recombinación homóloga. La recombinación también puede suceder entre genes que divergen ligeramente en secuencia, por lo que a este proceso se le conoce como recombinación homeóloga. Los eventos de recombinación entre secuencias se pueden dar de manera recíproca, es decir, cada molécula de DNA que interviene en el proceso de recombinación recibe una dotación de información genética (Figura 1). Por otra parte, un resultado interesante de un evento de recombinación es la conversión

génica. La conversión génica usualmente se define como la transferencia de información genética de forma no recíproca entre secuencias de DNA. Sin embargo, la conversión génica puede estar asociada a eventos de recombinación tipo crossover (Szostak, *et al.*, 1983), así como también se generarían eventos de conversión sin tener intercambio de marcadores aledaños (sin crossover) (Figura 1). De acuerdo a Whitehouse (1982) y Liu y West (2004), el término conversión génica fue introducido por el científico alemán Hans Winkler en 1930 para describir el rango aberrante 3:1 en tétradas de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*). Evidencia posterior fue obtenida por Zickler en 1934 (en Whitehouse, 1982), trabajando con algunas mutantes del hongo *Bombardia lunata* que carecían de color en sus esporas. En la mayoría de sus análisis notaba una segregación en tétradas 2:2 respecto al color de las esporas,

dos de color oscuro y otras dos sin color. Todo parecía respetar las leyes Mendelianas de segregación de un carácter, sin embargo, en ocasiones observó proporciones de 3:1 en el color de las esporas. Sus observaciones le llevaron a proponer de nuevo el término de conversión para este fenómeno (Whitehouse, 1982). Unos años después, Lindegren (1953) utilizó la levadura *Saccharomyces cerevisiae* para obtener evidencia adicional de conversión génica. En el análisis de las tétradas haploides producto de la meiosis, encontró nuevamente una proporción 3:1, cuando se esperaba una proporción 2:2. Estos resultados de conversión génica rápidamente fueron corroborados por Mitchell (1955) en *Neurospora crassa*. Este hongo, en una sola estructura llamada ascus, produce ocho esporas en hilera, por lo que se pueden encontrar proporciones de 6:2 o 5:3, como resultado de un evento de



Figura 1. Conversión génica asociada o no a eventos de tipo crossover (Modificado de Santoyo y Romero, 2005).

✉ Autor de correspondencia: Gustavo Santoyo, Laboratorio de Recombinación y Diversidad Genómica, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Edificio B-5, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán, México. C.P. 58060. Email: gsantoyo@umich.mx

conversión. Hasta ese momento sólo se había estudiado conversión génica durante la meiosis. Sin embargo, utilizando a *Saccharomyces cerevisiae* como modelo, Roman en 1957 (en Whitehouse, 1982) demostró que la conversión génica también ocurre durante recombinación mitótica. Estudios posteriores de marcadores que flanqueaban la región implicada en los eventos de conversión demostraron que el intercambio de estos marcadores ocurría en el 50% de las ocasiones, un evento que se conoció como crossing over o crossover. Estos datos sirvieron para que Robin Holliday (1964) propusiera por primera vez un modelo molecular que predecía los resultados de conversión génica asociada o no a crossovers.

El modelo pionero propuesto por Robin Holliday

Robin Holliday propuso en 1964 el primer modelo que explicaba los eventos de recombinación genética (Holliday, 1964; Liu y West; 2004), y el cual a su vez, predecía perfectamente la segregación de alelos de forma no Mendeliana en experimentos antes mencionados sobre conversión génica. El modelo de Holliday predice que la recombinación inicia con un corte de cadena sencilla en ambas cadenas dúplex participantes (**Figura 2**). Posteriormente hay intercambio de cadenas sencillas, seguido por ligación. Una vez que se tiene este tipo de unión de cadenas entrecruzadas (al cual se le llama hoy en día la unión o estructura de Holliday), pueden darse dos tipos de resultados, dependiendo de la orientación del corte de las cadenas, ya sea horizontal o vertical. En el caso A (**Figura 2**), observamos conversión sin crossover o intercambio de marcadores externos. Para el caso B, observamos conversión asociada con crossover (**Figura 2**). Es necesario remarcar que en el modelo de Holliday, la conversión génica solo existe si se forman regiones heteroduplex o híbridas entre las cadenas participantes. De esta manera, el modelo de Holliday predice que conversión génica será el resultado de eventos de reparación de mismatches o malos apareamientos (**Figura 2**)

El segundo modelo de conversión génica por Meselson-Radding

De acuerdo al modelo de Holliday, la formación de regiones híbridas entre las cadenas parecía ser recíproca, es decir, que los eventos de conversión derivados de la reparación de mismatches se darían en un 50% de los casos para cada una de las cadenas dúplex. Sin embargo, surgieron nuevos datos en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* donde no se observó tal reciprocidad de regiones heteroduplex (Stahl,1994). Por lo tanto, Matt Meselson y Charles Radding (1975), modificaron el modelo de Holliday para adecuar los nuevos resultados de la no reciprocidad en la formación de regiones híbridas (**Figura 3**).

En su modelo, se conserva el inicio de los eventos de recombinación por un corte en cadena sencilla. Una vez que se da el corte, el extremo 3' sirve como iniciador para que la DNA polimerasa entre en acción y desplace la cadena, la cual invadirá la región homóloga de otra cadena dúplex, formando una asa en D. Este desplazamiento genera la formación de una región heteroduplex. Posteriormente el asa en D se degrada y las cadenas que quedan se unen para formar una estructura conocida como intermediario o unión de Holliday. Nótese que se genera una región heteroduplex no simétrica. Posteriormente, la unión

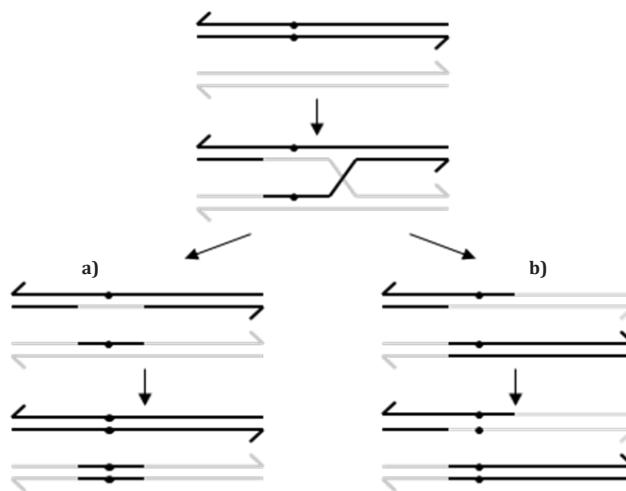


Figura 2. Modelo de Holliday. Los círculos negros indican diferencias en secuencias nucleotídica entre las cadenas de DNA dúplex. Ver el texto para más detalle.

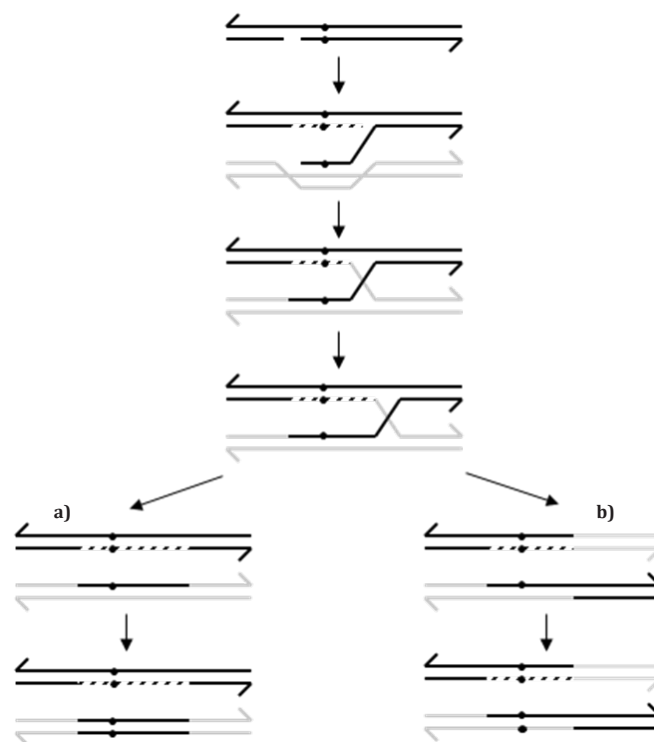


Figura 3. Modelo de recombinación Meselson-Radding. Los círculos negros indican las diferencias en secuencia nucleotídica entre las cadenas de DNA. Resultado de conversión a) sin crossover y b) asociado a crossover.

de Holliday migra y extiende la región heteroduplex de forma simétrica. Nuevamente dependiendo de la orientación del corte, se dará el resultado de conversión sin crossover (**Figura 3, A**) o con crossover (**Figura 3, B**). Para que haya un evento de conversión dependerá, como en el modelo de Holliday, de la reparación de mismatches en las regiones heteroduplex. El modelo de Meselson-Radding es importante ya que en ese momento resolvía el problema de la formación no recíproca de regiones heteroduplex entre las cadenas, además de que innovaba al agregar el nuevo elemento de la polimerización, el cual se conservaría para la propuesta de un nuevo modelo: el modelo de recombinación y reparación de cortes en doble cadena.

El modelo actual de recombinación y reparación de cortes en doble cadena que explica conversión génica

Los modelos previos de recombinación que explican eventos de conversión génica se iniciaban únicamente con un corte en cadena sencilla. Sin embargo, trabajos realizados por Hicks (1979), Orr-Weaver *et al.* (1981) y Orr-Weaver y Szostak (1983), sugirieron que los cortes en doble cadena podrían dar inicio a procesos de recombinación. En 1981, Orr-Weaver *et al.* construyeron un plásmido que contenía un "gap" (en doble cadena). Este plásmido se transformó en *Saccharomyces cerevisiae* y posteriormente se seleccionaron aquellas cepas que contenían el plásmido cointegrado en el genoma de la levadura. Al cointegrarse este replicón se forzaba la selección para recuperar únicamente eventos tipo crossover. Algo interesante de estos datos es que el gap estaba siendo reparado por recombinación, utilizando una secuencia homóloga como templado del genoma de *Saccharomyces*. Unos años más tarde, Orr-Weaver y Szostak (1983) incorporaron un origen de replicación en el plásmido, de tal manera que ahora el replicón podría sobrevivir sin algún evento de cointegración (crossover). En aproximadamente el 50% de los casos recuperaron eventos crossover y el otro 50% eran eventos de reparación del gap sin crossover. Cabe destacar que en ambos resultados, con o sin crossover se estaba reparando el gap por conversión génica. Este fue un resultado interesante ya que los modelos previos de recombinación postulaban que conversión génica era resultado de reparación de mismatches, y no de reparación de gaps o cortes en doble cadena en el DNA. Por lo tanto, enseguida se propuso el modelo de recombinación y reparación de cortes en doble cadena (Szostak, *et al.*, 1983) (Figura 4).

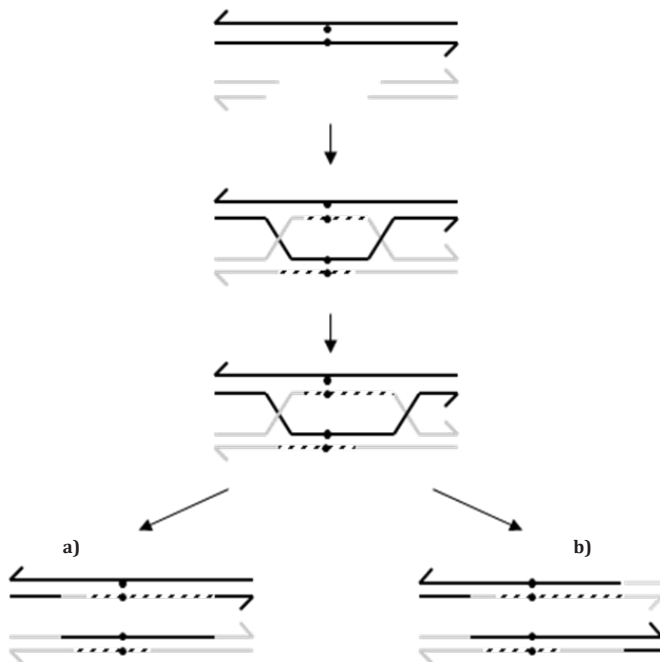


Figura 4. Modelo de reparación de cortes en doble cadena por recombinación. Los círculos negros indican las diferencias en secuencia nucleotídica entre las cadenas de DNA. Resultado de conversión a) sin crossover y b) asociado a crossover.

En este modelo, la recombinación inicia con un corte en doble cadena, seguido de degradación que deja extremos 3' libres, las cuales pueden invadir una región homóloga en otra cadena dúplex. Al haber invasión del extremo 3' se forma una asa en D en la cadena receptora, debido al efecto de la polimerización. El asa en D formada, ahora puede servir como templado para que la cadena invasora sea polimerizada. Después de esto se da la ligación de las cadenas y se forman dos uniones de Holliday, las cuales pueden migrar y extender la longitud de la región heterodúplex (Figura 4). Finalmente, dependiendo de la orientación del corte de cada unión de Holliday será el resultado, ya sea de conversión asociada (Figura 4, B) o no a crossover (Figura 4, A). Esto da la posibilidad de tener como resultado la mitad de los eventos de conversión sin crossover y viceversa.

Cabe destacar que en este modelo de recombinación y reparación de cortes en doble cadena ya predice el dato donde conversión puede ser resultado de; (1) reparación de gap; (2) formación y reparación de mismatches en regiones heterodúplex; (3) capacidad de la migración de los intermediarios de Holliday. Es importante mencionar que este modelo mantiene aún algunos elementos de los modelos previos de recombinación, tales como la formación de las uniones de Holliday del modelo de Holliday (que ahora son dos), así como el acto de polimerización del modelo Meselson-Radding.

Consecuencias biológicas: papel de conversión génica en la variación antigénica de patógenos bacterianos

El éxito de muchos patógenos bacterianos para infectar a sus huéspedes se debe, entre varios aspectos, a que pueden escapar del sistema de inmune del huésped. El mecanismo conocido como variación antigénica, es el responsable por el cual diversas bacterias patógenas pueden evitar el sistema inmune de sus huéspedes (Deitsch, *et al.*, 1997). De esta manera, utilizan varios mecanismos genéticos para tener diversas combinaciones en sus proteínas de membrana (antígenos). Algunos de ellos pueden ser la regulación a nivel transcripcional, generación de rearrreglos, altas tasas de mutación puntual y conversión génica (Deitsch, *et al.*, 1997). Respecto a este último, la conversión ha sido reconocida como uno de los mecanismos más usados por diversos patógenos. De hecho, a través de conversión génica en algunas bacterias se pueden generar millones de variantes en las proteínas de membrana, lo cual hace que este repertorio de antígenos le permita escapar del sistema inmunológico del huésped (Serkin y Seifert, 1998).

Por lo general, los sistemas de variación antigénica en bacterias patógenas se caracterizan por tener un gen funcional y varios pseudogenes. Cada uno de estos pseudogenes es un donador potencial de información genética a través de conversión génica hacia el gen funcional (Figura 5). Además de ello, los eventos de conversión o donación de información, pueden ser por segmentos génicos, lo que significa que un solo pseudogene podría generar varias combinaciones antigénicas (Zhang y Norris, 1998). Uno de los sistemas más estudiados ha sido la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, agente causal de la gonorrea, una enfermedad de transmisión sexual en humanos (Haas y Meyer, 1986; Haas, *et al.*, 1992). En esta bacteria se ha reportado que

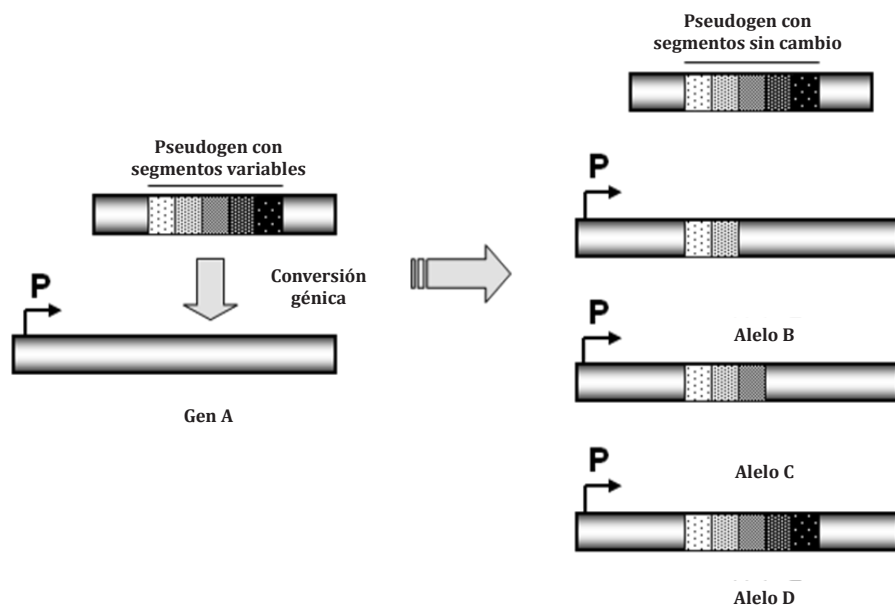


Figura 5. Mecanismo de variación antigénica por medio de conversión génica (modificado de Santoyo y Romero, 2005).

su genoma contiene un gen funcional *pilE* y hasta 19 pseudogenes *pilS*, dependiendo de la cepa. El gen *pilS* codifica para el pilus de la bacteria y se ha visto que está involucrado en la capacidad para infectar a su huésped. En diversos trabajos se han detectado eventos de conversión entre las secuencias *pilS* y el gen *pilE*, así como eventos segmentales donde se podrían generar hasta 47 millones de variantes de la proteína que compone el pili (Serkin y Seifert, 1998). Otros han reportado que entre estos mismos elementos genéticos, *pilS* y *pilE*, las frecuencias de conversión son de las más altas comparadas con otros sistemas de recombinación, ya que por medio de RT-PCR se detectaron eventos de conversión génica de 3.3×10^{-2} (Serkin y Seifert, 1998).

Otro ejemplo interesante de variación antigénica en patógenos se reportó en la bacteria *Treponema pallidum*, el agente etiológico de la sífilis en humanos (Centurión-Lara, *et al.*, 2004). En esta bacteria, el gen *tprK* es el responsable de generar variaciones antigénicas, además de otros 47 pseudogenes que actúan como donadores de información genética. Adicionalmente, dentro de cada secuencia de los pseudogenes se reconocen hasta siete regiones variables, lo cual hace que se puedan generar hasta 420,000 variantes. Aún cuando no se reportaron las frecuencias de conversión entre el gen *tprK*

y los pseudogenes, el tener este número de variantes le permite al patógeno tener una gran flexibilidad para poder evitar y escapar al sistema inmune del huésped. Algunos otros ejemplos de variación antigénica y conversión se han reportado en patógenos como *Campylobacter jejuni* (Harrington, *et al.*, 1997), *Borrelia burgdorferi* (Zhang y Norris, 1998), *Borrelia hermsii* (Restrepo y Barbour, 1994), *Anaplasma marginale* (Brayton, *et al.*, 2002), entre otros. Los ejemplos anteriores nos muestran que la conversión génica puede ser un aliado muy importante para patógenos como *Neisseria gonorrhoeae* y *Treponema pallidum*, entre otros, ya que de ello depende en gran parte el éxito que tengan durante la infección al huésped, además de que representan un grave probable de salud en humanos.

Evolución concertada de familias multigénicas

La duplicación de genes conduce a la generación de familias multigénicas, generando de dos a varias copias del mismo gen (Ohno, 1970). Cada copia puede adquirir mutaciones puntuales a través del tiempo y adquirir nuevas funciones. En algunos casos más drásticos pueden derivar en pseudogenes, sin tener alguna función aparente. Por otra parte, comúnmente se le ha asociado a mecanismos de conversión génica con la homogenización de familias multigénicas,

un proceso llamado evolución concertada (Dover, 2002).

Un ejemplo de evolución concertada en bacterias y arqueobacterias lo representan la familia de genes ribosomales (rRNA), los cuales se encuentran repetidos de dos a siete copias dependiendo de la especie (Liao, 2000). En este trabajo se realizaron análisis filogenéticos de los genes ribosomales de 19 genomas completos de bacterias y arqueobacterias. Los resultados mostraron que las diversas repeticiones son muy similares a nivel de especie, pero muy diferentes si se comparan con otros géneros. Esto sugiere que un mecanismo como conversión génica podría estar jugando un papel importante en la evolución de los genes ribosomales, manteniendo su alta identidad a través de procesos de recombinación no recíproca (Liao, 2000).

Otro dato interesante de evolución concertada, derivado de análisis filogenéticos, se da en los genes *tuf* (que codifican para factores de elongación), en bacterias como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis* y *Salmonella typhimurium* (Lathé III y Bork, 2001). Derivado de este trabajo se reportó que la secuencia nucleotídica de los genes *tuf* es más similar a nivel comparativo de especie que entre géneros.

Utilizando la bacteria patógena *Salmonella typhimurium* se detectaron diversos eventos de conversión génica entre repeticiones de los genes *tuf*, las cuales se encuentran en orientación inversa en el cromosoma y separadas por 700 kilobases. Las tasas de conversión entre estos elementos genéticos fueron dependientes de genes para recombinación como *recA* y *recB*. La orientación inversa de los genes *tuf* podría dar lugar a inversiones, por lo que Hughes (2000) en un estudio adicional demostró que la conversión puede estar asociada a eventos crossover, tal y como sucede con las inversiones de aproximadamente 700 kilobases dentro del cromosoma de *Salmonella typhimurium*.

Rhizobium etli es una bacteria que pertenece a la familia de las Rhizobiaceae, además de que tiene la capacidad de reducir el nitrógeno atmosférico a amonio, una actividad conocida como la fijación

biológica de nitrógeno. Para realizar la fijación de nitrógeno, *R. etli* es capaz de infectar las raíces de plantas de frijol, formando unas estructuras globulares llamadas nódulos. En los nódulos es donde *R. etli* fija el nitrógeno y lo dona a la planta en forma de amonio para poderlo asimilar, lo cual mejora considerablemente su desarrollo (Segovia, *et al.*, 1993; Dávila, *et al.*, 2000). En el caso de *Rhizobium etli*, la presencia de familias multigénicas en sus diferentes replicones representa también la posibilidad de llevar a cabo eventos de conversión entre sus miembros, y que estos a su vez evolucionen de manera concertada. Tal es el caso de las familias multigénicas *nifD* y *nifK*, donde Hernández-Salmerón y Santoyo (2010) reportan posibles eventos de conversión génica en dos cepas de *Rhizobium etli*, CFN42 y CIAT894.

Tratando de encontrar evidencia experimental de que mecanismos como conversión génica podrían estar homogenizando las copias de la familia multigénica *nifH*, Rodríguez y Romero (1998) describieron diversos eventos de recombinación entre sus tres copias, incluyendo conversión génica. En dicho trabajo, los eventos de conversión representaron el 14% de las recombinantes analizadas, con una frecuencia de 8×10^{-5} . Tal frecuencia fue mayor que la mutación espontánea. Algunos de los eventos de conversión pudieron ser parte de un evento de recombinación recíproca, pero que no pudieron ser detectados, por lo que se le llamó conversión génica aparente. Posteriormente, Santoyo y colaboradores detectaron eventos verdaderos de conversión génica en esta misma familia. Mediante un nuevo sistema de cointegración de dos plámidos, los cuales recombinaban entre dos secuencias homeólogas (*nifH*), lograron obtener eventos de conversión génica verdadera. Los tramos de conversión variaron desde 100 hasta 800 pb (Santoyo, *et al.* 2005). Todos estos resultados sugieren que los eventos de conversión génica podrían ser el mecanismo que impera en la evolución concertada de la familia *nifH* de *Rhizobium etli*.

Conversión génica en levaduras

Respecto a ejemplos de evolución concertada en organismos eucariotes, en un trabajo reciente Drouin (2002) detectó eventos de conversión génica en el genoma completo de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Varias familias multigénicas mostraron eventos de conversión entre sus miembros, encontrándose además que existía una preferencia por la región 3' para participar en conversión. Este resultado sugirió que un mecanismo de conversión mediado por moléculas de cDNA incompletas podría estar dando esta preferencia por convertir la región 3' de las familias génicas. Esto podría ser posible ya que datos publicados por Derr y Strathern (1993), demostraron que conversión génica puede estar mediada por transcriptos reversos en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.

El desarrollo de la genómica, junto con algunas pruebas estadísticas (Sawyer, 1986) han permitido investigar eventos de conversión en familias multigénicas de genomas completos, ya sean procariotes o eucariotes. Es por ello que conforme se vayan descifrando más genomas, además de secuenciar varias cepas de una misma especie, sin duda que ayudará a detectar nuevos eventos de conversión en diversos organismos, además de tener un mejor conocimiento de este mecanismo y su impacto en la evolución y estructura de los genomas.

Conversión génica en humanos

Los cortes en doble cadena en el DNA pueden surgir por una diversidad de factores, incluyendo la radiación ionizante, la exposición a químicos, por factores como la replicación (colapso de la horquilla de la replicación) y de manera programada durante la meiosis (Norbury y Hickson, 2001). Así como también por la acción de enzimas de restricción, transposones, bacteriófagos, algunos antibióticos, entre otras causas (Kobayashi, 2002). De no repararse eficientemente los cortes en doble cadena, se pueden provocar diversos rearrreglos cromosomales (Khanna y Jackson, 2001). Por ejemplo, en células de humanos las translocaciones pueden darse por cortes en doble cadena que no fueron reparados debidamente, conduciendo a la generación de diversos tumores (Richardson y Jasin, 2000). Una vía que es importante, y de hecho la principal por la cual se reparan cortes en doble cadena en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y en células de humanos, es a través de recombinación homóloga, siendo la conversión génica el evento que predomina en la reparación. Así, la reparación de cortes en doble cadena a través de conversión génica es la más eficiente, ya que evita la generación de rearrreglos como deleciones, traslocaciones o amplificaciones. De hecho, en un trabajo realizado por Wiese *et al.* (2002) observaron que los cortes en doble cadena en células humanas inducen la reparación de los cortes por conversión génica, manteniendo así, la estabilidad genómica (Wiese *et al.*, 2002) y evitando la generación de diversas enfermedades.

La conversión génica puede ser un arma de doble filo. Así como mencionábamos anteriormente que puede reparar cortes en doble cadena de manera eficiente, evitando la generación de rearrreglos cromosomales, puede a su vez ser el factor que cause enfermedades en humanos (Hurles, 2002). Cuando un gen se duplica puede acumular mutaciones en cada una de las copias, lo cual puede resultar en que alguna de ellas termine por ser un pseudogen o adoptar una nueva función. Supongamos que uno de ellos se convierte en pseudogen y la otra copia aún retiene su función inicial, ya que es indispensable para el organismo. En teoría, si ambas copias conservan una identidad en secuencia razonablemente alta como para recombinar entre ellas, puede haber eventos de conversión en ambas direcciones. El problema sucede cuando el pseudogen es el donador de información, ya que podría afectar la función del gen esencial, lo cual deriva en el desarrollo de alguna enfermedad genética. Es por ello que se han detectado algunos desórdenes genéticos en humanos, donde el mecanismo de conversión génica de este tipo es el responsable de varias enfermedades (Hurles, 2002).

Existen algunos otros desórdenes genéticos en humanos, donde a la expansión de tripletes (por ejemplo: CTG-CAG, CGG-CCG o GAA-TTC) se le ha asociado con más de 14 enfermedades (Jakupciak y Wells, 2000a). Un ejemplo de ello es la distrofia miotónica, donde se ha sugerido que eventos de conversión génica pueden ser los responsables de la expansión de tripletes, y estos a su vez, son los causales de la enfermedad (O'Hoy, *et al.*, 1993). En este mismo sentido, en la bacteria *Escherichia coli* se trató de elucidar el origen de la expansión de tripletes (Jakupciak y Wells, 2000b). En este modelo, la conversión génica fue el principal mecanismo que incrementó considerablemente el número de tripletes, además de que otros

elementos como replicación y reparación pudieran contribuir. De esta manera, en algunas otras enfermedades neurodegenerativas como Huntington, el síndrome X frágil o la ataxia de Friedreich, que sus causas son también la expansión excesiva de tripletes, es probable que la conversión génica esté jugando un papel importante en su etiología.

Agradecimientos

Se agradece al CONACYT y CIC-UMSNH por financiar proyectos de investigación en nuestro laboratorio. Algunas figuras y parte de este escrito ha sido previamente publicado en Santoyo y Romero, 2005.

Referencias

- Brayton KA, Palmer GH, Lundgren A, Yi J y Barbet AF** (2002) Antigenic variation of *Anaplasma marginale* msp2 occurs by combinatorial gene conversion. *Mol. Microbiol.* 43: 1151-1159.
- Centurion-Lara A, LaFond RE, Hevner K, Godornes C, Molini BJ, Van Boris WC y Lukehart SA** (2004) Gene conversion: a mechanism for generation of heterogeneity in the tprK gene of *Treponema pallidum* during infection. *Mol. Microbiol.* 52: 1579-96.
- Cromie GA, Connelly JC y Leach DR** (2001) Recombination at double-strand breaks and DNA ends: conserved mechanisms from phage to humans. *Mol. Cell* 8: 1163-1174.
- Dávila G, Brom S, Collado J, Hernández G, Mora J, Palacios R y Romero D** (2000) *Genomics of Rhizobium etli, Prokaryotic nitrogen fixation: a model system for the analysis of a biological process.* (Triplett, E.W. ed.). Horizon Scientific Press.
- Deitsch KW, Moxon ER y Wellemis TE** (1997) Shared themes of antigenic variation and virulence in bacterial, protozoal, and fungal infections. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61: 281-93.
- Derr LK y Strathern J** (1993) A role for reverse transcripts in gene conversion. *Nature* 361: 170-173.
- Dover G** (2002) Molecular drive. *Trends Genet.* 18: 587-589.
- Drouin G** (2002) Characterization of the gene conversions between the multigene family members of the yeast genome. *J. Mol. Evol.* 55: 14-23.
- Haas R y Meyer TF** (1986) The repertoire of silent pilus genes in *Neisseria gonorrhoeae*: evidence for gene conversion. *Cell* 44: 107-15.
- Haas R, Veit S y Meyer TF** (1992) Silent pilin genes of *Neisseria gonorrhoeae* MS11 and the occurrence of related hypervariant sequences among other gonococcal isolates. *Mol. Microbiol.* 6: 197-208.
- Hernández-Salmerón JE y G Santoyo** (2011) Phylogenetic analysis reveals gene conversions in multigene families of rhizobia. *Genetics and Molecular Research.* 10 (3):1383-1392.
- Hicks JB, Hinnen A y Fink GR** (1979) Properties of yeast transformation. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 43: 1305-1313.
- Holliday R** (1964) A mechanism for gene conversion. *Genet. Res.* 5: 282-304.
- Hughes D** (2000) Co-evolution of the tuf genes links gene conversion with the generation of chromosomal inversions. *J. Mol. Biol.* 297: 355-364.
- Hurles ME** (2002) *Gene conversion.* Encyclopedia of life sciences. Nature Publishing Group.
- Jakupciak JP y Wells RD** (2000a) Genetic instabilities of triplet repeat sequences by recombination. *IUBMB Life* 50: 355-9.
- Jakupciak JP y Wells RD** (2000b) Gene conversion (recombination) mediates expansions of CTG-CAG repeats. *J. Biol. Chem.* 275: 40003-13.
- Khanna KK y Jackson SP** (2001) DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat. Genet.* 27: 247-54.
- Kobayashi I** (2002) *DNA double-strand break repair in bacteria.* Encyclopedia of life sciences. Nature Publishing Group.
- Lathe III WC y Bork P** (2001) Evolution of tuf genes: ancient duplication, differential loss and gene conversion. *FEBS Lett.* 502: 113-116.
- Liao D** (2000) Gene conversion drives within genic sequences: concerted evolution of ribosomal RNA genes in bacteria and archaea. *J. Mol. Evol.* 51: 305-17.
- Lindgren CC** (1953) Gene conversion in *Saccharomyces*. *J. Genet.* 51: 625-637.
- Liu Y y West SC** (2004) Happy Hollidays: 40th anniversary of the Holliday junction. *Nature Revs. Mol. Cell Biol.* 5: 937-946.
- Meselson MS y Radding CM** (1975) A general model for genetic recombination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 72, 358-361.
- Mitchell MB** (1955) Aberrant recombination of pyridoxine mutants of *Neurospora*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 41, 215-220.
- Norbury CJ y Hickson ID** (2001) Cellular responses to DNA damage. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 367-401.
- Ohno S** (1970) *Evolution by gene duplication.* pp. 160. Springer-Verlag, Berlin.
- O'Hoy KL, Tsilfidis C, Mahadevan MS, Neville CE, Barcelo J, Hunter AG y Korneluk RG** (1993) Reduction in size of the myotonic dystrophy trinucleotide repeat mutation during transmission. *Science* 259: 809-12.
- Orr-Weaver TL y Szostak JW** (1983) Yeast recombination: the association between double strand gap repair and crossing over. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80: 4417-4421.
- Orr-Weaver TL, Szostak JW y Rothstein RJ** (1981) Yeast transformation: a model system for the study of recombination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 78: 6354-6358.
- Restrepo BI y Barbour AG** (1994) Antigen diversity in the bacterium *B. hermsii* through "somatic" mutations in rearranged vmp genes. *Cell* 78: 867-76.
- Richardson C y Jasin M** (2000) Frequent chromosomal translocations induced by DNA double-strand breaks. *Nature* 405: 697-700.
- Rodríguez C y Romero D** (1998) Multiple recombination events maintain sequence identity among members of the nitrogenase multigene family in *Rhizobium etli*. *Genetics* 149: 785-794.
- Santoyo G and Romero D** (2005) Gene conversion and concerted evolution in bacterial genomes. *FEMS Microbiol. Rev.* 29:169-183.
- Santoyo G, Martínez-Salazar J, Rodríguez C, Romero D** (2005) Gene conversion tracts associated with crossovers in *Rhizobium etli*. *J.*

- Bacteriol.* 187:4116-4126.
- Sawyer S** (1989) Statistical tests for detecting gene conversion. *Mol. Biol. Evol.* 6: 526-538.
- Segovia L, Young JP y Martínez-Romero E** (1993) Reclassification of American *Rhizobium leguminosarum* biovar *phaseoli* type I strains as *Rhizobium etli* sp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 43: 374-7.
- Serkin CD y Seifert HS** (1998) Frequency of pilin antigenic variation in *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Bacteriol.* 180: 1955-1958.
- Stahl F** (1994) The Holliday junction on its thirtieth anniversary. *Genetics* 138: 241-246.
- Szostak J, Orr-Weaver T, Rothstein R y Stahl F** (1983) The double-strand-break repair model for recombination. *Cell* 33: 25-35.
- Whitehouse HLK** (1982) *Genetic recombination: understanding the mechanisms*. John Wiley & Sons.
- Wiese C, Pierce AJ, Gauny SS, Jasin M y Kronenberg A** (2002) Gene conversion is strongly induced in human cells by double-strand breaks and is modulated by the expression of BCL-x(L). *Cancer Res.* 62: 1279-83.
- Zhang JR y Norris SJ** (1998) Genetic variation of the *Borrelia burgdorferi* gene *vlsE* involves cassette-specific, segmental gene conversion. *Infect. Immun.* 66: 3698-704.