

### 3. El gen de resistencia natural a parásitos intra celulares en el bovino

Feng J, Li Y, Hasad M, Schurr E, Gros P, Adams LG, Templeton JW. *Bovine Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 (Nramp 1) Gene*.

*Gen Res* 956-964. 1996 6: 956-964

En el modelo murino la resistencia o susceptibilidad a parásitos intracelulares como *Mycobacterium bovis*, *Leishmania donovani* y *Salmonella typhimurium* está determinado por un gen situado en el cromosoma 1 denominado Bcg, Lsh o Ity respectivamente; anteriormente se pensaba se trataba de un paquete de genes, pero recientemente se determinó que es el mismo gen, el cual codifica para una proteína denominada proteína asociada al macrófago para resistencia natural (Nramp), esta se expresa en células del sistema fagocítico mononuclear. Se han encontrado homólogos de este gen en otras especies como humanos, porcinos, aves y ratas.

Durante la fase temprana de la infección, el macrófago es la célula responsable de expresar el gen que codifican una proteína de membrana con 10 dominios transmembrana (TM), cuya función es concentrar productos de oxidación del oxido nítrico, mediando la actividad citocidal o citostática contra los parásitos ingeridos o que infectan al macrófago.

Recientemente se determinó que el fenotipo resistente (R) o susceptible (S), al *Mycobacterium* por desafío *in-vivo* se debe a que en el TM2 se encuentre el aminoácido Gly<sup>105</sup> (Glicina en la posición <sup>105</sup>) o el aminoácido Asp<sup>105</sup> (Aspártico en la posición <sup>105</sup>), respectivamente.

En bovinos; Feng y colaboradores (1996) identificaron el gen Nramp 1, homólogo al Nramp murino, el cual presenta un codón iniciador ATG en la posición del nucleótido 73 desde el extremo 5', seguido por 1.644 nucleótidos y un codón terminal TGA para un total de 1.720 nucleótidos. Esta secuencia codifica una proteína altamente hidrofóbica, de 548 aminoácidos con un peso molecular de 596 Kda, que se localiza en la membrana del macrófago. De acuerdo con la secuencia obtenida se predice que se organiza con 12 dominios TM, posee cuatro sitios intracelulares de fosforilación para proteína quinasa C sobre las serinas en posición 37,51, 114 y 269, un sitio

de glicosilación extracelular altamente hidrofílico localizado entre los TM 7 y 8, un sistema intracelular de transporte de productos de oxidación de 20 aminoácidos localizado entre los TM 8 y 9, el extremo amino terminal presenta un grupo SH<sub>3</sub> de anclaje altamente hidrofílico localizado en la superficie interna de la membrana y el extremo carboxilo terminal está ubicado en el citoplasma.

La proteína Nramp 1 bovina, según Feng y colaboradores, tiene una homología de 86,9% con la Nramp murino y 88,6% con la Nramp humana, la porción localizada entre los TM 1 y 8 tiene un 96% y 99% de similitud entre la Nramp 1 bovina con la murina y humana respectivamente; además, las tres especies conservaron el sitio de glicosilación extracelular entre los TM 7 y 8. La región más conservada en las tres especies está localizada entre los TM 8 y 9 que es un 100% idéntica entre el humano y el bovino y tiene un 98,2% de identidad entre el bovino y el murino. Las tres especies conservaron el sistema de transporte de productos de oxidación localizado entre estos dos TM. Las diferencias más notables fueron localizadas en los extremos terminales de la proteína, el amino terminal poseía una identidad del 57,4% entre murino y bovino y 66% de identidad entre el humano y bovino; el extremo carboxilo terminal tiene una identidad del 57,6% y 69,6% entre murino - bovino y humano - bovino, respectivamente.

En este mismo trabajo Feng y colaboradores demostraron que este gen está localizado en el autosoma 2 del ganado *Bos taurus* y es conservado en el autosoma 2 del *Homo sapiens* y el autosoma 1 del *Mus musculus*; además, que está presente en las células del pulmón y del sistema fagocítico mononuclear del bovino y es expresado principalmente por los macrófagos.

Colaboración de:  
Albeiro López Herrera, Z., MV.