

12 DE FEBRERO DE 2001

La comparación de genomas aclarará la función génica

Las sorprendentes semejanzas e increíbles diferencias entre los genomas de seres humanos, moscas de la fruta, gusanos, plantas y levaduras, constituyen un valioso hallazgo científico que puede llevarnos a una comprensión sin precedentes sobre cómo funcionan los genes, según lo expresado por Gerald M. Rubin del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI).

En un artículo de *News and Views*, publicado en el número del 15 de febrero de 2001, de la revista *Nature*, Rubin, vicepresidente de investigación biomédica del HHMI y líder del Proyecto Genoma de *Drosophila* de Berkeley, resumió algunos de los beneficios que se pueden obtener al comparar los genomas de vertebrados, invertebrados y plantas. El artículo es parte de una colección de artículos publicados por *Nature* que discute las implicancias de secuenciar el genoma humano.

"Durante la mayor parte de mi carrera, se podía planear los experimentos en un fin de semana, pasar seis meses haciéndolos y luego interpretar los resultados en un fin de semana. Ahora, se puede hacer un experimento en un fin de semana y pasarse seis meses pensando en lo que significan los resultados."

— Gerald M. Rubin

El punto de partida obvio para comparar los genomas de diversas especies, escribe Rubin, es el número total de genes. "He aquí una verdadera sorpresa: el genoma humano contiene probablemente entre 25.000 y 40.000 genes, sólo cerca del doble del número necesario para hacer una mosca de la fruta, un gusano o una planta", escribió Rubin. Se logra una cierta complejidad creciente en vertebrados gracias a un uso más frecuente de "maduración por corte y empalme alternativa", donde los segmentos de genes que codifican para proteínas se empalman de una manera tal que un solo gen puede producir varias moléculas de ARN mensajero, y de tal modo producir una mayor variedad de proteínas. Sin embargo, esto no parece suficiente para

explicar las grandes diferencias de complejidad que existen entre las especies, dijo Rubin.

En una entrevista en la que Rubin discutía el artículo de *Nature*, dijo: "Notamos por primera vez esta falta de correlación entre el número y complejidad de genes, cuando descubrimos que la mosca de la fruta sólo tiene el doble número de genes que las levaduras. Sin embargo, una mosca de la fruta es un animal complicado, con comportamientos complejos y ritmos circadianos. Puede volar y no estrellarse contra las paredes, y parece tener más del doble de complejidad que una levadura unicelular.

"Una buena analogía es que estos genes son como un juego LEGO, juego de ladrillos para niños. Con el mismo sistema simple de unidades, se podría construir un modelo completo a escala del Vaticano o se podría construir una cabaña", dijo Rubin.

"Por ejemplo, un cerebro humano es mucho más complejo que el cerebro de la mosca de la fruta. Pero si se compara una célula nerviosa individual de la mosca de la fruta con una célula nerviosa humana, realmente no son tan diferentes. El cerebro humano es mucho más capaz porque tiene más órdenes de magnitud de células, interconectadas de formas muy complejas", dijo Rubin.

En el artículo de *Nature*, Rubin también observó que el 90 por ciento de unidades estructurales, o dominios, que se pueden identificar en las proteínas humanas, también se encuentran en las proteínas de la mosca de la fruta y del gusano. A pesar de esto, más de un tercio de las proteínas de levaduras, moscas de la fruta, gusanos y humanos no presentan ninguna semejanza importante a través de las especies. Estas proteínas pueden tener funciones similares pero estructura diferente; o pueden tener funciones específicas en cada especie, escribió Rubin. O puede ser que tengan un mecanismo evolutivo desconocido para mantenerse, que sea independiente de su secuencia.

"Hemos tenido muchas sorpresas en biología a lo largo de los años", dijo. "Y probablemente todavía haya muchas nuevas al acecho".

Rubin asegura que uno de los métodos claves para comprender la función de los segmentos individuales de ADN será comparar genes de especies muy relacionadas. "El concepto es simple: es más probable que los segmentos que tienen una función conserven su secuencia durante la evolución, a que lo hagan los segmentos no funcionales", escribió. "Así que es probable que los segmentos de ADN que se conservan entre las especies tengan funciones importantes".

"De esta forma la naturaleza realiza los mismos tipos de experimentos que hacen los científicos en el laboratorio", dijo en una entrevista. "Así como los investigadores alteran genes y exploran los cambios en la función, la evolución ha hecho lo mismo, y lo único que tenemos que hacer es analizar los efectos".

Pero comprender cómo se regula la expresión génica es mucho más difícil que analizar la estructura del gen, escribió Rubin. Aunque se han identificado las regiones reguladoras de los genes, escribió, "las proteínas que controlan la expresión génica, gracias al reconocimiento de regiones reguladoras, a menudo detectan características en las secuencias que se le escapan a los mejores algoritmos computacionales, y pueden utilizar la información que reciben gracias a los contactos con otras proteínas, lo que es difícil de modelar.

"Las proteínas son simplemente más listas que las computadoras", escribió. Sin embargo, expresó su confianza en que tales problemas serán solucionados.

"A medida que los métodos para comparar secuencias continúen mejorando", escribió, "podremos aprender más sobre las características evasivas del genoma, tales como genes que codifican ARN que no codifican para proteínas, el inicio de la replicación del ADN y los elementos genéticos que controlan la estructura del cromosoma".

Rubin comentó que "se está comenzando a descubrir que cuando se comparan especies muy relacionadas, se encuentran segmentos de ADN que están conservados a lo largo de la evolución y, por lo tanto, se asume que tienen cierta función. Pronto tendremos una lista de estos segmentos conservados y una larga lista de funciones que sabemos existen; y comenzaremos a comprender cómo se correlacionan estas dos listas".

Rubin dijo que el progreso se acelerará cuando los investigadores aprendan a manejar la gran cantidad de datos que se genera con la investigación genómica. "Durante la mayor parte de mi carrera, se podía planear los experimentos en un fin de semana, pasar seis meses haciéndolos y luego interpretar los resultados en un fin de semana. Ahora, se puede hacer un experimento en un fin de semana y pasarse seis meses pensando en lo que significan los resultados", dijo. "Aunque estamos alcanzando una barrera dado que sólo usamos el cerebro humano para interpretar los datos, yo diría que es una oportunidad para que se desarrollen nuevas metodologías", dijo.