

01 DE NOVIEMBRE DE 06

Los becarios internacionales de investigación de 2006 del Instituto Médico Howard Hughes de Latinoamérica y Canadá

Luis G. Brieba de Castro, Ph.D. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional Ciudad de México, México

Luis Brieba de Castro, recientemente nombrado becario internacional de investigación del HHMI, realiza investigación para entender cómo el ADN que se encuentra fuera del núcleo de las células produce proteínas. Ese ADN, llamado ADN mitocondrial, se encuentra en pequeñas estructuras celulares llamadas mitocondrias. Las mutaciones en el ADN mitocondrial han sido relacionadas con varias condiciones médicas hereditarias, entre las que se encuentran algunas formas de pérdida de la audición y de la visión.

Los científicos saben que el ADN mitocondrial se hereda solamente de la madre, pero no entienden todavía completamente los mecanismos básicos del metabolismo del ácido nucleico ni cómo daños en el ADN se relacionan con las enfermedades. Brieba de Castro espera poder encontrar las respuestas que podrían conducir a intervenciones genéticas para corregir ciertos desórdenes hereditarios. Siguiendo estudios anteriores sobre la replicación del ADN de un bacteriófago, que es un tipo de virus que infecta bacterias, él está trabajando en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* para explorar cómo funciona el ADN de las mitocondrias.

Brieba de Castro utiliza una amplia gama de técnicas de laboratorio para estudiar la ADN mitocondrial, incluyendo cristalografía de rayos X. Está investigando qué sucede en los sitios adonde las cadenas de ADN se rompen y está estudiando los procesos implicados en el montaje de grandes complejos proteicos durante y después de la replicación del ADN.

Miguel L. Concha, M.D., Ph.D. Universidad de Chile Santiago, Chile

Los lados izquierdo y derecho del cerebro procesan la información de forma diferente, y el neurocientífico Miguel Concha, desea saber por qué. El recientemente nombrado becario internacional de investigación del HHMI retornó a su Chile natal después de trabajar con Steve Wilson, conocido neurólogo de University College, en Londres, para continuar investigando por qué los dos lados del cerebro se desarrollan de forma distinta y el porqué de su importancia.

Concha utiliza el pez cebra como modelo para su investigación. Usando el tejido embrionario de los lados izquierdo y derecho del cerebro del pez cebra, intenta determinar qué genes controlan el desarrollo neuroanatómico. También está investigando vías de señalización para entender el papel que estas cascadas moleculares desempeñan en el desarrollo de los mecanismos que diferencian los lados izquierdo y derecho del cerebro.

También está estudiando los cerebros de distintos vertebrados para entender el desarrollo asimétrico en un contexto evolutivo –dónde y cómo divergieron los mecanismos del desarrollo del cerebro de las especies–.

Diego de Mendoza, Ph.D. Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario, CONICET Rosario, Argentina

Las bacterias Gram-positivas –que causan muchas enfermedades humanas, que van desde leves trastornos estomacales hasta casos fatales de envenenamientos por comidas– tienen paredes celulares compuestas, en parte, de ácidos grasos llamados lípidos. Diego de Mendoza, becario internacional de investigación del HHMI desde 2002, ha pasado varios años examinando cómo las bacterias sintetizan los compuestos que constituyen esas membranas lipídicas.

Su interés actual se centra en las vías de señalización celular implicadas en el proceso. Espera, una vez que identifique todos los pasos de esta cadena molecular, poder interrumpir el proceso con antibióticos que tengan como blanco de ataque un paso específico.

Su laboratorio publicó recientemente en *EMBO Journal* que la molécula malonil-CoA controla la función de FapR que es una molécula que controla la expresión de muchos de los genes implicados en la síntesis de lípidos. de Mendoza ahora está trabajando para evitar que FapR funcione adecuadamente en el patógeno alimentario llamado *Listeria monocytogenes*.

A. Belén Elgoyhen, Ph.D. Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular, CONICET Buenos Aires, Argentina

Belén Elgoyhen, becaria internacional de investigación del HHMI desde 1997, estudia la estructura y función de partes de las minúsculas células

ciliadas del oído interno que permiten que los seres humanos puedan entender el habla o la música. Esas células ciliadas ubicadas en la cóclea, pieza del oído interno, son realmente las extremidades de los receptores de los nervios que transforman las ondas acústicas en señales eléctricas que el cerebro puede procesar, de forma muy semejante a la que una computadora descifra señales numéricas.

En esta parte del sistema auditivo, las células nerviosas retransmiten la señales que entran a las células ciliadas usando el neurotransmisor químico acetilcolina. Los receptores de la superficie de las células ciliadas que detectan la presencia de acetilcolina son moléculas complicadas, compuestas por varias subunidades. Elgoyhen descubrió un gen que codifica para una de las subunidades cuando era estudiante postdoctoral de Steve Heinemann, del Instituto Salk.

Como becario internacional de investigación del HHMI, ha continuado caracterizando mediante estudios genéticos las varias subunidades de estos receptores. Al estudiar las células ciliadas de la cóclea de ratones modificados genéticamente, espera aprender cómo estos receptores contribuyen a la audición y al sentido del equilibrio.

A. Carlos Frasch, Ph.D. Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, Universidad Nacional de General San Martín Buenos Aires, Argentina

Carlos Frasch es parte del equipo científico que publicó las secuencias del genoma de tres especies importantes de tripanosomas en una edición especial de la revista *Science* publicada en julio de 2005. Estos parásitos unicelulares son responsables de varias enfermedades humanas debilitantes y a veces fatales, tales como la enfermedad del sueño y la enfermedad de Chagas, que son frecuentes en países tropicales. Sus genomas tienen el interés de los científicos porque albergan una vía para posibles curaciones y porque sirven como forma para explorar la diversidad genética.

Los tripanosomas han desarrollado a lo largo de la evolución esquemas elaborados para evadir los sistemas inmunes de sus anfitriones. Frasch examina uno de estos esquemas: el mecanismo del parásito para expresar un repertorio grande de distintas moléculas de superficie, un truco que puede explicar su capacidad de evadir las defensas del anfitrión como si fuera un camaleón.

Becario internacional de investigación del HHMI desde 1997, Frasch actualmente explora esto y otros mecanismos de modulación de expresión génica en tripanosomas. Espera que el entender los trucos genéticos del parásito conduzca a nuevas formas de tratar o de prevenir la enfermedad.

Fernando A. Goldbaum, Ph.D. Fundación Instituto Leloir Buenos Aires, Argentina

Fernando Goldbaum desea descubrir los secretos de la brucelosis, infección bacteriana que causa una fiebre debilitante que afecta a seres humanos, quienes pueden infectarse al beber leche sin pasteurizar. El organismo infecta a muchas especies de animales que pastan. En la Argentina natal de Goldbaum, la brucelosis infecta a casi el 10 por ciento del ganado y está ampliamente distribuida en el bisonte del Parque Nacional Yellowstone de los EE.UU..

En animales, la brucelosis puede causar infertilidad y abortos. Según el Ministerio de Agricultura de los EE.UU., los intentos de erradicarla y las pérdidas de ganado han costado miles de millones de dólares en todo el mundo. Goldbaum, jefe del laboratorio de inmunología estructural y molecular de la Fundación Instituto Leloir, en Buenos Aires, intenta comprender mejor la forma en la que funciona la *Brucella*, que es la bacteria que causa la brucelosis.

Goldbaum ha sido becario internacional de investigación del HHMI desde 2002 y estudia el proceso del metabolismo de riboflavina en *Brucella* para determinar la forma en la que el mismo se relaciona con la virulencia de la bacteria. La riboflavina es una molécula esencial para la actividad catalítica; muchas enzimas dependen de ella para funcionar correctamente. Goldbaum caracterizó recientemente la estructura de una de estas enzimas. Goldbaum espera que una comprensión profunda del metabolismo de la *Brucella* lleve a nuevas formas de prevenir la diseminación de la brucelosis.

Lea Harrington, Ph.D. Ontario Cancer Institute Toronto, Canada

Lea Harrington, a newly named HHMI international research scholar, is working to understand how the length of telomeres—sequences of DNA at the tips of chromosomes—influences susceptibility to cancer. Without a means to replace them, telomeres shorten with each cell division, exposing the chromosome to potential degradation.

The enzyme telomerase replenishes telomeres; however, it is almost completely shut off in normal adult cells. Many cancer cells have figured out a way to reactivate telomerase, allowing tumors to keep growing. As a result, telomere/telomerase interactions have become a focus of cancer researchers.

In her lab at the Ontario Cancer Institute, Harrington investigates telomere maintenance and its effects on genome stability and cancer susceptibility. Working in mice, her lab has identified two of the protein components of mammalian telomerase. They are testing the interaction of these components within cells, trying to determine at what stage each helps to perpetuate cell growth. They are also working in yeast to identify novel genes whose

deletion exacerbates the loss of telomerase activity. Harrington hopes to determine if these genes play a role in the maintenance of telomere integrity and length in mammals.

Luis R. Herrera Estrella Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional Irapuato, Mexico

Las plantas quedan atascadas al lugar donde echan raíces. Este simple hecho presenta un desafío para el desarrollo: ¿Cómo prosperan las plantas si tienen la desgracia de arraigarse en ambientes que no son óptimos?

Luis Herrera Estrella, asociado extranjero de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, ha demostrado que la escasez de fósforo, alimento esencial, activa cambios en la división celular y en la diferenciación celular. También ayuda a modificar la estructura de las raíces para poder buscar mejor ese alimento en el suelo. Pero poco se sabe sobre la forma en la que las plantas detectan la disponibilidad de fósforo y regulan su propio desarrollo de forma correspondiente.

Continuando el trabajo que ha realizado desde 1991 como becario internacional de investigación del HHMI, Herrera Estrella está buscando los genes involucrados en el sistema de percepción de fósforo y las vías de señalización que controlan el desarrollo del sistema de raíces en *Arabidopsis thaliana*, pequeña planta con flores. *Arabidopsis*, que es parte de la familia de la mostaza, no tiene ningún fin agrícola, pero su pequeño genoma, ya secuenciado, la ha convertido en un modelo científico ideal para estudiar plantas. Herrera Estrella ha identificado formas mutantes de *Arabidopsis* que no pueden detectar la disponibilidad de fósforo.

Philip Hieter, Ph.D. University of British Columbia Vancouver, Canada

"Synthetic lethality" is the molecular biology equivalent of drinking and driving: Mutations in two different genes individually may cause no harm, but in combination, may be fatal. Philip Hieter, a yeast expert and newly named HHMI international research scholar, plans to use the concept of synthetic lethality to fight cancer. He is looking for gene mutations that might lethally pair with the gene mutations found in tumor cells, causing the tumors to die. Nearby healthy cells, which lack mutations in one of the "partner" genes, would be unharmed.

Hieter will study genetic mutations in yeast to find the pairs he seeks. The principle of evolutionary conservation means that humans and yeast have genes in common, and the same mutations that can lead to human cancers can be studied more easily in yeast.

Using a technique called RNA interference (RNAi), which allows researchers to selectively turn off genes in human cells by duping them into destroying the gene's messenger RNA before it can produce a protein, Hieter will systematically combine and shut off the various pairs of genes first discovered in yeast, seeking to distinguish lethal and nonlethal pairings that might be used to selectively kill cancer cells.

Timothy R. Hughes, Ph.D. University of Toronto Toronto, Canada

A newly named HHMI international research scholar, Timothy Hughes likens genomes to a software program that contains its own instructions for installation. The challenge for scientists is to understand those instructions.

The instructions on a strand of DNA include not only genes, but also regulatory elements that tell the cell when to turn those genes on. Fortunately, many of those instructions are conserved, meaning they are the same in different species, so by comparing genomes, it is possible to narrow down the possible combinations of genes and regulatory mechanisms.

Taking advantage of that evolutionary fact, Hughes is comparing vertebrate genomes in search of regulatory elements. He will place genes on chips called microarrays that can contain hundreds of different pieces of DNA. Then he will test hundreds of regulatory elements on the genes to see which ones turn on gene expression. Using computational data analysis to analyze the results, Hughes hopes to create evolutionary trees of genes and regulatory elements that show conserved and divergent gene expression "instructions." His work should enhance understanding of how vertebrate transcriptional regulatory networks work and how they have evolved.

Alberto R. Kornblihtt, Ph.D. Universidad de Buenos Aires Buenos Aires, Argentina

Un gen no significa una proteína. De hecho, distintos procesos moleculares, incluyendo un fenómeno conocido como maduración por corte y empalme alternativa, puede hacer que un gen codifique una amplia gama de proteínas.

Alberto Kornblihtt, quien ha sido premiado con la beca internacional de investigación del HHMI dos veces, se encuentra trabajando para comprender las vías que regulan tanto la maduración por corte y empalme alternativa como la conversión de ADN en ARN (primer paso en la construcción de una proteína a partir de su molde genético), y la forma en la que esas vías pueden mutar y causar enfermedades humanas. Su trabajo previo demostró que aproximadamente el 25 por ciento de los genes humanos contienen múltiples regiones de maduración por corte y empalme alternativas. Estudios adicionales demostraron que estas regiones pueden comunicarse entre sí para producir proteínas con combinaciones específicas de las secuencias que

sirven como ladrillos de construcción, conocidas como exones.

Kornblihtt se centrará ahora en el mecanismo o mecanismos de interrelación y lo que hace que tengan lugar en las células humanas. También investigará la forma en la que las células cambian los patrones de maduración por corte y empalme alternativa en respuesta al daño en el ADN causado por la irradiación ultravioleta.

M. Fatima Leite, Ph.D. Federal University of Minas Gerais Belo Horizonte, Brazil

Calcium is necessary not just to build strong bones and teeth: it is crucial for cellular signaling as well. Fatima Leite, a newly named HHMI international research scholar, wants to find out to what degree cell growth is stimulated by calcium signals in the nucleus, and how that growth is regulated.

Calcium signals respond to hormones, growth factors, neurotransmitters, and sensory systems, all of which are important for organ development and carcinogenesis. Leite plans to capitalize on her experience regenerating liver cells to test whether the calcium signaling pathway in the nucleus is necessary for organ development.

Using small interfering RNAs to silence genes, she will determine whether growth factors induce the release of the calcium ion in the nucleus. Then she plans to use microarrays, which are large sets of DNA molecules spotted onto a solid matrix (such as a microscope slide), to screen for any resulting alterations in protein expression.

Freda D. Miller, Ph.D. Hospital for Sick Children Toronto, Canada

In the ever-changing landscape of stem cell research, scientists have discovered a more accessible source of cells that may be equally useful for studying neurodegenerative diseases. Freda Miller, a newly named HHMI international research scholar, discovered the cells, called skin-derived precursors (SKPs).

Isolated from rodent and human skin, SKPs exhibit properties similar to embryonic neural crest stem cells, those able to differentiate into a host of nervous system cells. But, while neural crest stem cells only differentiate in early development, Miller found that SKPs maintain the ability to differentiate into adulthood.

A senior scientist at the Hospital for Sick Children in Toronto, Miller plans to characterize the physiological role of SKPs in skin maintenance and repair. She also wants to assess the potential of these cells as therapies for

neurological diseases. Using cultured SKPs transplanted into the skin and the neural crest of embryonic chicks, she will map the fate of progeny cells. By isolating SKPs from two patient populations, she hopes to determine whether human SKPs can be used to identify the causes and potential therapies for many neurological diseases.

Pedro L. Oliveira, Ph.D. Federal University of Rio de Janeiro Rio de Janeiro, Brazil

Bloodletting is no longer common medical practice, but blood-sucking organisms are still important to science. Pedro Oliveira hopes they will provide a window into the evolution of defenses against oxidative stress, which occurs when free radicals produced by normal biochemical processes damage cells. Understanding how bloodsuckers such as mosquitoes, ticks, and the so-called kissing bug evolved to avoid oxidative stress, researchers will be one step closer to understanding how a species becomes a vector for disease.

Heme, the iron-containing component of hemoglobin, is a compound that can hurt as well as help cells. It regulates protein function by controlling stress-related gene expression, but it also promotes oxidative damage. With his second HHMI international research award, Oliveira wants to learn how blood-feeders such as mosquitoes or ticks avoid oxidative damage while ingesting large amounts of heme. He recently identified a unique heme-degradation pathway in the kissing bug *Rhodnius prolixus*, a blood-sucking insect that transmits Chagas disease.

Oliveira, who first won an HHMI international research award in 2000, now plans to characterize the defenses against heme toxicity for four blood-sucking organisms: the kissing bug, mosquitoes, ticks, and a worm called *Schistosoma mansoni*. Understanding how heme controls gene expression and antioxidant production will enable researchers to determine how these defenses are regulated.

Raúl A. Padrón, Ph.D. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas Caracas, Venezuela

A medida que los investigadores descubren los mecanismos moleculares que controlan la contracción muscular, se hace más probable poder desarrollar tratamientos de trastornos cardíacos genéticos tales como la cardiomiopatía hipertrófica familiar (CHF), que a menudo causa muerte prematura. Raúl Padrón, becario internacional de investigación del HHMI desde 1997, es uno de los que se encuentra a cargo de dilucidar los mecanismos moleculares que funcionan en el músculo cardíaco sano y enfermo.

El músculo cardíaco está compuesto por filamentos gruesos y finos que se deslizan entre sí para producir la contracción celular. En estudios anteriores, Padrón y sus colegas reconstruyeron las docenas de moléculas de la proteína miosina que componen la superficie de los filamentos gruesos de una célula muscular. Después de que él y sus colegas determinaron su estructura, pudieron demostrar la forma en la que los filamentos gruesos se desactivan en el músculo relajado, abriendo el camino hacia la comprensión de la forma en la que el calcio activa los movimientos musculares a nivel molecular, una pregunta que él y su laboratorio explorarán durante los próximos cinco años.

Ahora Padrón espera llegar al corazón de las causas de una cardiomiopatía específica. Desea determinar la forma en la que mutaciones específicas hacen que los mecanismos moleculares de activación muscular funcionen incorrectamente, llevando al tipo de hipertrofia ventricular media de la CHF. Padrón intercambiará filamentos normales de tejido muscular por filamentos mutados en el laboratorio, para explorar los defectos estructurales y funcionales causados por las mutaciones.

Javier F. Palatnik, Ph.D. Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario, CONICET Rosario, Argentina

La *Arabidopsis thaliana* es el equivalente botánico al ratón de laboratorio. A pesar de tener sólo 5 cromosomas, el genoma de la planta tipo mostaza contiene 25.000 genes, aproximadamente el número estimado de genes del genoma humano. También al igual que el genoma humano, la *Arabidopsis* contiene pequeños pedazos de ADN que codifican para microARNs –que por mucho tiempo se pensó eran basura genética– que en realidad pueden resultar ser reguladores importantes la expresión génica. Por lo tanto, al igual que el ratón, *Arabidopsis* es un modelo excelente para estudiar genética.

Con la utilización de *Arabidopsis*, el biólogo de desarrollo vegetal Javier Palatnik descubrió recientemente la forma en la que los microARNs controlan la forma de la planta al inactivar a ARNs mensajeros más grandes. Palatnik ha sido nombrado becario internacional de investigación del HHMI recientemente.

Ahora planea estudiar la función de los microARNs de *Arabidopsis* que han sobrevivido miles de años, mientras que también planea buscar microARNs con funciones recientemente especializadas. Su objetivo es determinar la forma en la que los microARNs regulan una gran cantidad de funciones vegetales. Palatnik inactivará y sobreexpresará los microARNs para lograr una mejor comprensión de la forma en la que estas secuencias cortas de ARN ejercen este notable control sobre la expresión génica.

Armando J. Parodi, Ph.D. Fundación Instituto Leloir Buenos Aires, Argentina

El plegamiento de proteínas puede asemejarse a una forma compleja y bioquímica de papiroflexia, pero los errores pueden tener consecuencias serias. Más de 20 enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad priónica, son el resultado directo de proteínas mal plegadas que se depositan en formas anormales, tales como placas.

No se comprende bien la forma en la que estas proteínas se convierten en restos malformados. Las proteínas tienen una tendencia inherente a agregarse, pero medidas específicas de control de calidad han evolucionado en el retículo endoplásmico, ubicación intracelular inicial del material que eventualmente será secretado, para proteger las proteínas recientemente sintetizadas contra esta capacidad de agregarse natural. Armando Parodi, asociado extranjero de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, identificó recientemente el mecanismo que evita que glicoproteínas plegadas incorrectamente salgan del retículo endoplásmico.

Continuando su trabajo como becario internacional de investigación del HHMI desde 1997, Parodi ahora desea caracterizar las proteínas que eluden los dispositivos de control de calidad del retículo endoplásmico y que forman agregados peligrosos de todos modos. Además, espera determinar la forma en la que las concentraciones de iones calcio en el retículo endoplásmico afectan la eficacia del control de calidad.

Alexandre A. Peixoto, Ph.D. Oswaldo Cruz Foundation Rio de Janeiro, Brazil

Mosquitoes and other blood-sucking insects are deadly disease vectors that infect more than 700 million people worldwide each year. Molecular biologist Alexandre Peixoto, an HHMI international research scholar since 2002, conducts research into the genetics behind these insects' circadian rhythms, in hopes that what he learns will lead to the development of new and more effective control measures.

Peixoto previously studied circadian rhythms in the sand fly species primarily responsible for spreading leishmaniasis, a debilitating disease affecting thousands of people in South America. Peixoto now will focus his research on the genetics of the mosquito's circadian clock. He will compare diurnal and nocturnal species to examine the molecular basis of their behavioral differences. He will also study the effects of blood-feeding and infection on the regulation of the mosquito circadian clock.

Using gene-silencing tools such as RNA interference (RNAi), he will then examine what happens to circadian rhythms once clock genes are turned off. By combining evolutionary and behavioral analyses of closely related mosquito species, he hopes to be able to investigate the genetic basis of differences in the circadian clocks of related species.

Dana J. Philpott, Ph.D. University of Toronto Toronto, Canada

Human cells are equipped with an enviable surveillance system. If bacteria and viruses breach the barriers erected to prevent them from entering the body, the pathogenic invaders are often recognized by their telltale cellular components—called pathogen-associated molecular patterns. Honed through evolution, the ability of cellular receptors to recognize such patterns is the core of the body's innate immune system.

There are two primary types of pattern recognition receptors: toll-like receptors, anchored in the membrane, and nod-like receptors, found in the cell's cytoplasm. Dana Philpott recently discovered a string of amino acids that two of the nod-like receptors recognize as components of the bacterial cell walls—cluing them in to the presence of an intruder.

As a new HHMI international research scholar, Philpott hopes to determine how these receptors inside the cell are activated by these cell wall patterns. She hopes to understand the role of these two receptors by linking the mechanisms that activate them to the signaling necessary for immune response to infection.

Richard A. Rachubinski, Ph.D. University of Alberta Edmonton, Canada

Richard Rachubinski has recently identified some of the proteins that enable cells to pass on their peroxisomes when they replicate. Peroxisomes are specialized organelles that help metabolize lipids and rid cells of toxic substances such as hydrogen peroxide.

Eukaryotic cells, which are cells that have a membrane-bound nucleus, have evolved molecular mechanisms that permit the efficient transmission of the individual types of organelles from mother cell to daughter cell at the time of cell division. While the molecular mechanisms underlying the inheritance of organelles such as the Golgi apparatus, endoplasmic reticulum, mitochondria, and vacuoles have become more clearly defined and better understood, little is known about the inheritance of peroxisomes. Approximately half of the mother cell's organelles must also be inherited by the daughter cell, because organelles cannot be synthesized anew.

During his second term as an HHMI international research scholar, Rachubinski will continue his search for novel proteins involved in peroxisome inheritance, using multidimensional live-cell video microscopy. Working in yeast, he will screen libraries of fluorescently tagged proteins to identify novel peroxisome proteins. He also plans to use genetic and biochemical approaches to search for and isolate protein complexes from the peroxisome membrane controlling peroxisome division and inheritance.

Ranulfo Romo, M.D., D.Sc. Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México Ciudad de México, México

Ranulfo Romo, neurólogo y asociado extranjero de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, desea comprender la forma en la que el cerebro traduce la información sensorial para ayudar a tomar decisiones. Para descubrirla, estudia el procesamiento sensorial en monos.

Durante un subsidio de investigación internacional anterior del HHMI, Romo mostró que el tocar la piel de un mono con un objeto vibrante hacía que las neuronas especializadas del cerebro descargaran. La descarga de esas neuronas –ubicadas en una región del cerebro conocido como la corteza somatosensorial primaria– se relacionaba directamente con la capacidad del animal de notar qué tan rápido vibraba el objeto. Su estudio, publicado en el número de diciembre de 2005 de la revista *Nature Neuroscience*, indicó que el cerebro interpreta señales sensoriales de forma diferente, dado que la capacidad de concentración de un animal cambia con el transcurso del tiempo.

Actualmente, Romo desea comprender la dinámica que utiliza el cerebro para transformar la información sensorial en acciones de toma de decisión. A medida intentará determinar las operaciones precisas dentro de los circuitos del cerebro necesarias para la percepción, continuará estudiando a los monos con objetos vibrantes. Romo planea investigar la forma en la que esta entrada sensorial desencadena la actividad en las áreas del cerebro responsables de procesar la información proveniente de la piel y de los músculos, así como las involucradas en el razonamiento y la resolución de problemas.

Marcelo Rubinstein, Ph.D. Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular, CONICET Buenos Aires, Argentina

Los receptores químicos del cerebro que responden al neurotransmisor dopamina ayudan a regular el movimiento, la emoción, la motivación y el placer. Cuando estos receptores no funcionan correctamente, pueden llevar al desarrollo de enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés) y adicción a drogas. Sin embargo, poco se sabe sobre las funciones específicas que desempeñan en las regiones del cerebro que procesan el placer y las recompensas.

El laboratorio de Marcelo Rubinstein en el Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular, parte del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), estudia la forma en la que los receptores de dopamina D2 y D4 contribuyen al movimiento con un propósito determinado, al aprendizaje, a comportamientos emocionales y a respuestas a drogas que estimulan el sistema nervioso central.

Con la utilización de ratones alterados genéticamente y una serie de estudios de comportamiento, ahora planea investigar la función de los receptores D2 y D4 en comportamientos complejos tales como la atención, la impulsividad, la percepción del tiempo y la recompensa. Rubinstein ha sido becario internacional de investigación del HHMI desde 1997.

Michael A. Rudnicki, Ph.D. Ottawa Health Research Institute Ottawa, Canada

The stem cells of adult skeletal muscle, known as satellite cells, normally lie quietly, awaiting their instructions. But once called to action, they quickly respond to stress or injury, forming muscle precursor cells that help regenerate damaged tissue.

Michael Rudnicki is interested in the molecular mechanisms that regulate these stem cells during embryonic development and tissue regeneration. An HHMI international research scholar since 2002, Rudnicki has conducted extensive studies into embryonic muscle development and the function of stem cells in adult skeletal muscle. His laboratory identified a protein produced by the gene *Pax7* as the one responsible for copying DNA information to help define the outcome of satellite cells.

Rudnicki now believes that PAX7 molecularly enforces these outcomes by chemically marking the sites of later gene expression in muscle tissue. By studying PAX7'S behavior in muscle cell precursors in mice, he hopes to further tease out the molecular functions of this gene.

Michael W. Salter, M.D., Ph.D. Hospital for Sick Children Toronto, Canada

Chronic pain is a common condition once considered a simple response to injury or disease. Scientists such as Michael Salter now recognize that chronic pain is actually a group of nervous system disorders produced and maintained by a variety of abnormal cell-signaling processes. The kinds of cell signaling that cause us to feel chronic pain can occur not only in nerve cells in the brain and spinal cord, but also in the glial cells that are interwoven with the nerve cells. Pain can also arise from abnormal interactions between these two types of cell.

Salter, a professor of physiology, plans to use his first HHMI international research award to better understand these processes and to develop tools that could interfere with or correct abnormal signaling. He will employ molecular, biochemical, electrophysiological, behavioral, and genetic techniques.

The tools he hopes to develop to regulate pain signaling could form the basis for new chronic pain medications. And, because these cell-signaling pathways are fundamental to several processes within the central nervous

system, the findings could have implications beyond chronic pain, to broad areas of central nervous system function and dysfunction.

Alejandro F. Schinder, Ph.D. Fundación Instituto Leloir Buenos Aires, Argentina

Los mecanismos que explican la forma en la que las células maduran y se integran en el cerebro adulto siguen sin comprenderse bien. El neurocientífico Alejandro Schinder planea probar la hipótesis de que los neurotransmisores –sustancias químicas que envían mensajes de una célula nerviosa a otra– regulan la forma en la que las células nerviosas maduran. También examinará si los mensajes enviados por células nerviosas que se originan en adultos exhiben propiedades funcionales distintas, marcándolas de forma diferente a las células nerviosas formadas durante el desarrollo temprano.

Al aplicar retrovirus a células nerviosas recién nacidas, planea manipular sus genes para estudiar la forma en la que los neurotransmisores afectan su maduración en el cerebro adulto. También medirá la salida de las células que maduran en el cerebro adulto, algo que no se ha estudiado anteriormente.

Schinder, que es jefe de laboratorio en la Fundación Instituto Leloir, la cual es financiada de forma privada, es premiado por primera vez con la beca internacional de investigación del HHMI.

Alejandro F. Schinder, Ph.D. Leloir Institute Foundation Buenos Aires, Argentina

The mechanisms that explain how cells mature and integrate in the adult brain remain poorly understood. Neuroscientist Alejandro Schinder plans to test the hypothesis that neurotransmitters—chemicals that send messages from one nerve cell to another—regulate how nerve cells mature. He will also examine whether the messages sent by adult-born nerve cells exhibit distinct functional properties, marking them as different from nerve cells formed during early development.

By applying retroviruses to newborn nerve cells, he plans to manipulate their genes to study how neurotransmitters affect their maturation in the adult brain. He will also measure the output of the cells that mature in the adult brain, which has never been studied before.

Schinder, who is a chief of laboratory at the privately funded Leloir Institute Foundation, is a first-time recipient of an HHMI international research scholar award.

Erwin Schurr, Ph.D. McGill University Montreal, Canada

Tuberculosis and leprosy are mycobacterial infections that affect and kill millions of people each year. Erwin Schurr, a newly appointed HHMI international research scholar, wants to identify the genetic factors that predispose people to these infections.

Schurr will look for the genetic determinants that govern a person's tendency to develop a beneficial immune response against tuberculosis and leprosy by measuring the extent of protective skin lesions following injection of heat-killed bacilli. He also will investigate the genetics of reversal reaction type1 (RR1)—a spontaneous reaction that can increase immunity to disease but also causes nerve damage. RR1 is the main cause of nerve damage in leprosy.

Schurr will study patients from countries where tuberculosis and leprosy are highly prevalent to determine the genetic risk factors for insufficient immunity against these diseases. The genetic risk factors for RR1 will be tested using data collected from two study populations from India and Vietnam.

Eric Alan Shoubridge, Ph.D. McGill University Montreal, Canada

Mitochondria are the tiny powerhouses that fuel cells by converting nutrients to energy and performing other specialized tasks. Human geneticist Eric Shoubridge is interested in what happens when the powerhouse breaks down.

An HHMI international research scholar since 2002, Shoubridge, and colleagues in his laboratory, have obtained the first evidence in a mouse model suggesting that genes within the cell nucleus control how variants of mitochondrial DNA segregate in reproductive and tissue cells. He now plans to clone the genes involved. His research suggests that the organization of mitochondrial DNA plays a key role in the process, and he has found that a protein called Tfam serves as the primary organizer of mitochondrial DNA.

Now, using genetic mapping techniques, he plans to identify potential genes whose expression directs the segregation of mitochondrial DNA. Then he wants to investigate their function in a mouse model. In addition, using biochemical approaches, he will investigate the details of the structural and functional organization of the mitochondrial genome. He hopes these two approaches will intersect, leading to a fundamental understanding of the molecular determinants of mitochondrial DNA organization, segregation, and expression.

Nahum Sonenberg, Ph.D. McGill University Montreal, Canada

Long-lasting memory requires messenger RNA (mRNA) translation—the process by which a cell's protein-making machinery reads mRNA and translates it into the amino acid sequence of the protein.

Nahum Sonenberg, an HHMI international research scholar since 1997, has been investigating the role of translation in cancer, learning, and memory. His laboratory has demonstrated that two regulators involved in translation—the repressor 4E-binding protein 2 and the enzyme GCN2—play important roles in the brain's ability to learn and to store memory.

He now wants to understand the mechanism by which translation affects or controls the plasticity of the synapse, which is the junction between nerve cells. He will study the enzyme mTOR—a protein kinase that regulates translation and cell division—by creating mice that lack mTOR in the part of the brain responsible for learning and memory. Similar experiments will be conducted on the translation protein eIF2. He also plans to study the roles of mTOR and eIF2 in the development of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease.

Peter St George-Hyslop, M.D., D.Sc. University of Toronto Toronto, Canada

Humans have two distinct genes that code for presenilin proteins. Mutated forms of these genes can lead to early-onset Alzheimer's. Peter St George-Hyslop, an HHMI international research scholar since 1997, is focusing on how these mutations lead to neurodegeneration in Alzheimer's disease. He has recently shown that the presenilin proteins interact with several other cellular proteins to form a high-molecular-weight protein complex, and that presenilin protein mutations alter the function of this complex.

St George-Hyslop thinks that this alteration may be central to the mechanism by which presenilin mutations cause Alzheimer's disease. He also is searching for additional genes that cause susceptibility to Alzheimer's. In a paper published in the April 27, 2006, issue of the journal *Nature*, St George-Hyslop identified a protein called TMP21 that reins in the activity of molecules that make another protein that prevents normal brain function in people with Alzheimer's disease.

Now, he wants to better define the molecular structure of active and precursor presenilin complexes, to help determine the most effective ways to intervene and prevent the damage they do. St George-Hyslop will use a combination of laboratory tools and cell biology to find the parts of the protein complexes that interact and identify the areas where chemical reactions occur.

Natalie C.J. Strynadka, Ph.D. University of British Columbia Vancouver, Canada

Antibiotic resistance has become a major clinical problem worldwide. Natalie Strynadka, an HHMI international research scholar since 2000, uses x-ray techniques to identify the crystal structure of bacterial proteins, as well as other biophysical analysis tools, to study the structure and function of proteins that play key roles in antibiotic resistance and the ability of bacteria to cause disease.

She has made significant progress in understanding the structure and function of the type III secretion system (T3SS)—a needle-like apparatus of approximately 20 proteins that bacteria use to penetrate human host cell walls and cause infection. Strynadka recently determined the high-resolution crystal structures of a number of proteins constituting the T3SS.

Building on this work, she plans to further examine the protein-protein interactions that drive bacterial infection, utilizing the high-resolution x-ray structures of these complexes as a template to design novel antimicrobial agents.

Michael D. Tyers, Ph.D. Samuel Lunenfeld Research Institute Toronto, Canada

Researchers can now explore what actually happens inside a cell when disease strikes, and they can search for the genes that cause disease—cancer, for example. Michael Tyers, a first-time HHMI international research scholar, will use this new knowledge to create a large collection of small molecules, or drugs, that alter gene functions, providing a means to control the behavior of normal and diseased cells. He will make these small molecules available to scientists around the world, to use in looking for ways to alter the genetic mutations that cause illness or in trying to find agents to combat viral, bacterial, and fungal infections.

Tyers will begin by testing the effect of 5,000 selected bioactive small molecules on *Saccharomyces cerevisiae*, or baker's yeast. Small molecules that can either change normal cellular functions or kill cells that have specific genetic mutations will be collected in a comprehensive "Chemical Genetic Matrix" of drug-gene interactions. Tyers will then test the effects of selected combinations of these small molecules on yeast and human cells to identify cocktails that kill infective agents or cancer cells, but not human host cells.

Baker's yeast is an ideal model organism for these studies because its genes can be manipulated and screened against compound libraries far more easily and cost-effectively than in human cells. Also, this yeast is related to pathogenic yeast, so toxic combinations of compounds may provide a basis for novel anti-infective agents. The principles discovered in these studies

should help forge new approaches to drug discovery.

André Veillette, Ph.D. Clinical Research Institute of Montreal Montreal, Canada

Rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, type 1 (insulin-dependent) diabetes, and HIV/AIDS are all disorders of the immune system. Like many immune system diseases, even when they aren't fatal, these conditions can destroy a person's quality of life.

André Veillette, a first-time HHMI international research scholar, is exploring the role of a family of molecules called serum amyloid P (SAP), which are found in normal immune cells, such as T and B lymphocytes in the blood. Veillette's research has revealed that SAP family molecules regulate the immune system by playing matchmaker and helping molecules called signaling lymphocyte activating molecules produce chemical reactions inside the cell that turn lymphocyte immune activities on and off.

He will use mice and state-of-the-art biochemical techniques to increase his understanding of the way the immune system keeps itself in balance. Along the way, he hopes to learn more about immune system dysfunctions, including autoimmune diseases and immunodeficiency diseases, and identify new ways to treat these disorders.

Jean-Philippe Vielle-Calzada, Ph.D. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional Irapuato, México

Jean-Philippe Vielle-Calzada está intentando comprender la forma en la que una planta con flores puede formar semillas en ausencia de reproducción sexual.

Las células reproductivas, tales como el espermatozoide y el óvulo en mamíferos, también se llaman gametos. Normalmente, los gametos masculinos y femeninos en plantas con flores se combinan para formar una semilla que se convierte en una planta nueva, pero a veces las células que no tienen una identidad reproductiva –llamadas células somáticas– crean semillas por sí solas sin ser fertilizadas por los gametos masculinos.

Vielle-Calzada, becario internacional de investigación del HHMI desde 2002, desea descubrir la forma en la que una célula somática da lugar a un embrión vegetal sin experimentar la formación o fertilización de gametos. Cree que pequeños ARNs y factores de remodelación de cromatina desempeñan una función importante en este proceso. La cromatina consiste en una combinación de proteínas que empaqueta y condensa el ADN dentro del núcleo celular. Antes de que la célula pueda dividirse, la cubierta de cromatina alrededor del ADN se debe abrir, o ser remodelada, para que el

ADN pueda enviar sus instrucciones al resto de la célula.

Vielle-Calzada analizará los efectos que tienen distintos factores de remodelación de cromatina sobre la capacidad de los gametos femeninos de vegetales de producir semillas por sí mismos. También planea estudiar la estructura genética de gametos antes y después de que comiencen a dividirse para crear una semilla. Utilizará esta información para determinar si los embriones vegetales se desarrollan de forma diferente si heredan sus genes de un gameto femenino solamente o de una combinación de material genético femenino y masculino. El investigador cree que la respuesta a esta pregunta tiene un potencial único de afectar áreas biológicas tales como la clonación animal o la regeneración de miembros.

Alejandro J. Vila, Ph.D. Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario, CONICET Rosario, Argentina

La resistencia a antibióticos se está convirtiendo en un problema en aumento para el control de enfermedades infecciosas. Crisis de salud pública están emergiendo por todo el mundo ya que los antibióticos no pueden matar cepas peligrosas de bacterias. Alejandro Vila, becario internacional de investigación del HHMI desde 2002, está investigando los mecanismos de resistencia a una familia de antibióticos llamados antibióticos betalactámicos, que incluyen las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenems.

A pesar de todo el progreso realizado en el diseño de antibióticos durante las seis décadas que han transcurrido desde la introducción de la penicilina, la resistencia a los betalactámicos ahora es un problema clínico serio, particularmente en infecciones después de cirugías, en infecciones intrahospitalarias y en pacientes inmunosuprimidos. El mecanismo de resistencia más frecuente es la generación de betalactamasas, enzimas bacterianas que destruyen a estos antibióticos. La forma más reciente de betalactamasas son las metalobetalactamasas (MBLs). Son enzimas que contienen zinc y que son extremadamente activas contra todos los antibióticos betalactámicos, y no pueden ser detenidas por ninguna droga actual.

Vila es un experto en la estructura y función de metaloproteínas. Ahora planea analizar la estructura de cada subclase de MBLs e identificar el mecanismo que utilizan para destruir los antibióticos. Buscará características comunes en las MBLs que podrían ayudar a los científicos a crear drogas para inhibirlas. También explorará la forma en la que evolucionaron, lo que podría ayudar a predecir e inutilizar mecanismos de resistencia futuros.

Yu Tian Wang, Ph.D. University of British Columbia Vancouver, Canada

As people age, short- and long-term memory loss and difficulty learning can interfere with employment and social functioning and herald the beginning of old age. Yu Tian Wang, an HHMI international research scholar since 2002, may have found one of the keys to preserving memory and learning for people as they age, as well as those with brain diseases that cause impairment of thinking and memory.

Since good brain function depends on how efficiently nerve impulses can travel between brain cells, Wang studies the chemical receptors on brain cell surfaces that receive these impulses and pass them through the tiny gap between nerve cells called the synapse. He discovered that several molecules in the brain help the AMPA-type glutamate receptor to efficiently deliver and securely anchor into the membrane that covers the surface of neurons. This increases the number of receptors available to catch and relay nerve impulses and thereby to strengthen their transmission.

Wang, who holds the Heart and Stroke Foundation of British Columbia & Yukon Chair in Stroke Research at the University of British Columbia, is using a combination of molecular biology and electrophysiology techniques to explore this process. He hopes his work will lead to new therapies to improve memory and learning.

Pablo Wappner, Ph.D. Fundación Instituto Leloir Buenos Aires, Argentina

El uso pobre del oxígeno puede interferir con la habilidad del cuerpo de desarrollarse correctamente y de repararse a sí mismo, y puede llevar a apoplejías, a otras enfermedades por falta de oxígeno (isquemia) e incluso al cáncer.

Pablo Wappner, quien es becario internacional de investigación del HHMI por primera vez, ha estado observando la forma en la que el oxígeno controla la expresión génica de las células. Ha descubierto que una proteína llamada factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1, por sus siglas en inglés), que retransmite instrucciones génicas del núcleo al resto de la célula, desempeña una función importante en el metabolismo del oxígeno. La actividad de HIF-1 está regulada por varios mecanismos celulares, y Wappner está explorando algunos de ellos.

Planea investigar la forma en la que HIF-1 afecta el desarrollo, utilizando la mosca de la fruta *Drosophila* como modelo. La mosca es un modelo perfecto para tales estudios porque se reproduce rápidamente, permitiendo que los científicos observen varias generaciones de transmisión génica en un corto plazo.

Richard W. Wozniak, Ph.D. University of Alberta Edmonton, Canada

Understanding how cells divide and grow is central to the work of every scientist in biology, biochemistry, microbiology, and medicine. Richard Wozniak, a newly named HHMI international research scholar, is trying to learn more about this process by examining the ways molecular traffic through the nuclear envelope (NE)—the membrane around the cell nucleus—regulates events in the cell's life cycle.

The NE keeps the genes and chromosomes of the nucleus separate from the cytoplasm in the body of the cell. It is honeycombed by nuclear pore complexes (NPCs), which are holes in the membrane that allow the vast array of molecules necessary for healthy cellular metabolism to pass through the membrane in both directions. To exercise some control over this process, the NPCs employ traffic cops called karyopherins, or kaps. Kaps escort multiple cargos backward and forward through the NPCs, including molecules from the cytoplasm that tell genes in the nucleus that it is time to replicate and begin the process of cell division, and RNA messengers from the genes that tell the cytoplasm how to manufacture proteins and other essential molecules.

Wozniak is planning to study the NPCs of yeast cells to learn more about how changes inside the NPCs control the transport of molecules into and out of the nucleus, and how this transport process regulates cell division and growth.

Jeffrey L. Wrana, Ph.D. Samuel Lunenfeld Research Institute Toronto, Canada

Signaling mechanisms tell our cells when to divide and when to stop dividing, and if they don't function properly, cancer can develop. Jeffrey Wrana, an HHMI international research scholar since 2002, believes that much can be learned about how cancer and other diseases develop by studying larger signaling networks outside the cell.

Researchers have studied extensively local signaling pathways, such as Wnt and TGF β , two molecules that orchestrate development, but little is known about the structure and properties of the larger networks. Wrana is investigating the global networks that affect morphogens, molecules that tell developing organs what size and shape they should become. Wnt and TGF β pathways send signals to morphogens, and since those pathways intersect at several points, Wrana thinks they are probably part of a global network.

He will use computational tools to identify the global networks that regulate the Wnt and TGF β pathways and discover how they regulate cell behavior through morphogens. He will also look at how alterations in local signaling pathways and a global signaling network associated with breast cancer contribute to the development of this disease.

Marcelo J. Yanovsky, Ph.D. Instituto de Investigaciones Fisiológicas y Ecológicas Vinculadas a la Agricultura, CONICET Buenos Aires, Argentina

Todos los organismos vivos, de bacterias a seres humanos, tienen un reloj interno que los hace despertar, volverse activos, alimentarse y dormir en un horario fijo de 24 horas llamado ritmo circadiano. Aunque los ritmos circadianos responden y se adaptan a la luz y a la temperatura, Marcelo Yanovsky, becario internacional de la investigación del HHMI por primera vez, está particularmente interesado en los mecanismos internos de control que tienen los organismos para los ritmos circadianos, que son ciclos de retroalimentación molecular llamados osciladores circadianos endógenos.

Los ritmos circadianos producen patrones claros de ondas de actividad cerebral, de producción de hormonas, de regeneración celular y de otras actividades biológicas críticas. La interrupción de ellos puede tener importantes efectos nocivos en la salud, que van desde los trastornos por cambios de horarios (jet lag) hasta el desorden bipolar y la enfermedad cardiovascular.

Yanovsky desea entender cómo los osciladores circadianos internos regulan los procesos fisiológicos que controlan y cómo esos reguladores interactúan con los ciclos de luz y temperatura que ajustan los ritmos circadianos diariamente. Está utilizando plantas para sus estudios porque dependen de la luz del sol para el crecimiento y el desarrollo –y mucho se sabe sobre cómo procesan y utilizan la luz como fuente de información para sincronizar procesos fisiológicos con cambios diarios y estacionales en su ambiente–. Yanovsky está estudiando genes específicos del “reloj” y patrones más generales en genomas que producen ritmos circadianos.