

14 DE MAYO DE 04

Investigadores acorralan nuevos genes de cilios

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han combinado capacidad intelectual y poder computacional para identificar una multitud de genes nuevos que controlan la formación de minúsculos cilios semejantes a pelos que recubren las superficies de muchos órganos de una amplia variedad de criaturas.

Estos genes se consideran importantes debido a la ubicuidad de los cilios, que son críticos para estructuras sensoriales y de transporte ubicadas a lo largo del cuerpo humano -incluyendo el cerebro, la nariz, los oídos, los ojos, el pulmón, los riñones y el esperma-.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes [Charles S. Zuker](#), publicaron sus resultados en el número del 14 de mayo de 2004, de la revista *Cell*. Zuker y sus colegas de la Universidad de California, en San Diego, colaboraron para realizar los estudios con un coautor del Instituto Max Planck de Bioquímica, en Alemania.

"Realizamos el análisis computacional durante dos meses para descubrir genes que hubiéramos podido aislar luego de siete u ocho años de exámenes genéticos."

- Charles S. Zuker

Según Zuker, los genes de cilios que identificaron pueden resultar ser importantes para comprender las causas de las enfermedades genéticas que involucran a los cilios. "Existen muchos trastornos genéticos que producen síndromes muy complejos, que afectan tejidos que parecen no tener relación entre sí", dijo Zuker. "Por ejemplo, hay trastornos que afectan las retinas, los riñones y los pulmones de una persona. Los médicos clínicos han comenzado a darse cuenta de que lo que estos órganos tienen en común es que todos tienen células ciliadas".

“Ahora que hemos ampliado de forma masiva el número de genes candidatos que pueden ser estudiados para encontrar mutaciones en estos trastornos, es mucho más probable que se identifiquen los defectos genéticos culpables”, dijo.

La amplia comparación genómica de especies que realizaron los científicos fue inspirada por un descubrimiento realizado por el primer autor del artículo, Tomer Avidor-Reiss, dijo Zuker. “Descubrió que los genes que había aislado de forma laboriosa en moscas de la fruta que eran responsables de la formación de los cilios requeridos para los sentidos de la audición y el equilibrio estaban altamente conservados en casi todos los organismos ciliados para los cuales se habían secuenciado los genomas. Pero estaban ausentes en todos los que no tenían ningún cilio. Tomer tuvo la brillante idea de proponer que realizáramos comparaciones a gran escala de los genomas completos de tales organismos para rápidamente identificar nuevos genes involucrados en la formación de cilios”.

Los investigadores vieron la oportunidad y decidieron comparar los genomas de ocho organismos, incluyendo los que habían conservado cilios en su anatomía y los que habían perdido las estructuras durante la evolución. Los organismos ciliados incluyen al ser humano, la mosca de la fruta, el gusano redondo, las algas y organismos que producen la malaria y la enfermedad del sueño. Los organismos sin cilios incluían la planta de la mostaza, la levadura y un tipo de ameba.

“Fue un proceso que se podría llamar de `sustracción in silico””, dijo Zuker sobre el análisis computacional que realizaron. “En esencia, examinamos los genomas de forma tal que los de los organismos no ciliados se pudieran restar de los genomas de los ciliados”. El resultado, dijo Zuker, fue un grupo de genes que incluía a los genes asociados a la formación de cilios.

Utilizando varias formas de su estrategia de sustracción genómica computacional, los investigadores identificaron genes comunes a todos los organismos ciliados, así como los que están restringidos a subtipos particulares de cilios. Estos subtipos incluyen los que son móviles -por ejemplo los que se encuentran en el esperma y los pulmones- y los de un tipo llamado “compartimentalizados” que son estructuras claves en órganos sensoriales, incluyendo los sentidos de la visión, de la audición y del olfato. Los investigadores identificaron un total de 187 genes conservados y relacionados con los cilios, a partir de más de 150.000 genes analizados.

Para confirmar que los genes que revelaron sus estudios fueran, en efecto, importantes para la formación de cilios, examinaron la colección buscando la presencia de genes que se sabía participan en la formación de cilios. Encontraron que la gran mayoría de genes conocidos se encontraban entre los que fueron descubiertos en su estudio.

Para demostrar que los nuevos genes descubiertos por su método computacional realmente funcionaban biológicamente en la construcción de cilios, los investigadores se centraron después en un grupo de seis genes compartimentalizados conocidos como “genes del segmento exterior”, u OSEGs (por sus siglas en inglés). Específicamente, realizaron experimentos para probar que estos genes eran expresados en neuronas sensoriales en la mosca de la fruta, y que eran necesarios para la normal formación de cilios en esas células. Zuker y sus colegas también mostraron que las proteínas producidas por los genes funcionaban como “transportadores de carga” que transportan las moléculas necesarias para la formación y la función de los cilios.

Zuker observó que esta estrategia genómica comparativa podría acelerar de forma perceptible el descubrimiento genético. “Pensamos que este análisis nos ahorró varios años de trabajo”, dijo. “Realizamos el análisis computacional durante dos meses para descubrir genes que hubiéramos podido aislar luego de siete u ocho años de exámenes genéticos”.

“La técnica es además bastante generalizable”, dijo Avidor-Reiss. “Todo lo que se necesita es un proceso biológico que esté conservado en los genomas de suficientes especies como para que pueda ser comparado y que se haya perdido mediante selección en otras especies”.