

## LOS GENES DE UNA MEDUSA FLUORESCENTE NOS AYUDAN A INTERPRETAR EL EFECTO DE LAS MUTACIONES

**Estudiando más de 50.000 variaciones de un gen de medusa, investigadores del Centro de Regulación Genómica en Barcelona han dibujado un retrato detallado de cómo los cambios en ese gen afectan a su función. El estudio, que se ha llevado a cabo en colaboración con científicos en Rusia, los Estados Unidos, Israel y España, se publica hoy en la revista *Nature*.**

Fruto de la combinación de las cuatro letras que forman el ADN, los genes son las 'recetas' que las células utilizan para crear moléculas como las proteínas, que son los cimientos de la vida.

Los cambios en un gen pueden afectar a las características de un organismo. Por ejemplo, las variaciones vinculadas a los genes de la pigmentación afectan al color del pelo o de los ojos en los humanos, mientras cambios en otros genes pueden causar enfermedades como la fibrosis quística o el cáncer. A mayor escala, los cambios genéticos son el motor de la evolución, dando lugar a las diferencias ya sean grandes o pequeñas entre especies a lo largo del tiempo.

Hasta ahora, los investigadores tendían a estudiar los cambios que se dan en una única letra del código genético (mutaciones), observando el efecto de dicha alteración en la proteína resultante. Pero, en la vida real, los organismos acumulan muchos cambios y variaciones del ADN a lo largo de sus genes, que pueden asimismo interactuar al mismo tiempo y afectar de forma conjunta en el resultado.

Ahora, el profesor de investigación ICREA y jefe del grupo de Genómica Evolutiva en el Centro de Regulación Genómica (CRG), Fyodor Kondrashov y su equipo han analizado miles de versiones de un gen de una medusa\*. Se han fijado en un gen en particular que codifica para la proteína verde fluorescente, que es una proteína muy utilizada por la comunidad científica como herramienta para marcar con fluorescencia estructuras en la célula y así observarlas a través del microscopio. Kondrashov y colaboradores han analizado el efecto de una, dos o múltiples mutaciones en los niveles de fluorescencia de las proteínas resultantes. Los resultados de su investigación se publican online hoy y en papel en el ejemplar del 19 de Mayo de prestigiosa revista *Nature*.

En lugar de examinar miles de medusas, los científicos han generado mutaciones en una versión del gen de la proteína verde fluorescente y se han transferido a una bacteria en el laboratorio, que produce una proteína fluorescente alterada cuando crece. Algunos cambios no afectan al nivel de fluorescencia de la proteína, en cambio otros lo atenúan e incluso se deshacen del cualquier brillo.

Gracias a los avances en secuenciación genómica, que es la tecnología que permite a los científicos 'leer' el código genético, Kondrashov y su equipo han sido capaces de descubrir con exactitud qué cambios aparecen en cada una de las versiones alteradas del gen que codifica para la proteína verde fluorescente y relacionar esta información con los cambios en el brillo de la fluorescencia en la proteína resultante. Sorprendentemente, encontraron que

algunas combinaciones de mutaciones consiguen un efecto más pronunciado en la fluorescencia que lo que habrían predicho al analizar cada cambio por separado.

Finalmente y gracias al diseño de un modelo por ordenador, los científicos fueron capaces de construir lo que evolutivamente se llama 'paisaje adaptativo' y mapear cómo las diferentes mutaciones y combinaciones en los cambios del gen de la proteína verde fluorescente interactúan para afectar al brillo de la proteína resultante (ver el vídeo que ilustra este paisaje\*\*\*). Los cambios genéticos que aparecen en los 'picos' producirían brillo fluorescente mientras que los que aparecen en los bordes no.

“El paisaje adaptativo es un concepto abstracto que simplifica e ilustra nuestra idea sobre cómo las características de un organismo vienen de su composición genética subyacente,” explica Kondrashov. “Ésta es la primera vez que alguien genera datos reales que representen gráficamente este concepto, observando las combinaciones de los cambios genéticos y no solo teniendo en cuenta las mutaciones por separado y de forma individual”.

El investigador postdoctoral y primer autor del trabajo Karen Sarkisyan, afirma, “Nos sorprendimos mucho cuando finalmente tuvimos la oportunidad de observar cómo suceden las interacciones entre mutaciones. Tampoco esperábamos observar que la mayoría de mutaciones que a título individual son ligeramente dañinas, al combinarse pudieran llegar a destruir la fluorescencia por completo.”

Kondrashov considera que es un primer paso hacia la comprensión de cómo los cambios en el ADN (el genotipo) de un organismo se combinan para afectar a sus rasgos, características e incluso enfermedades (el fenotipo).

Y concluye, “Nuestra investigación de alguna manera nos permite avanzar hacia ser capaces de predecir los efectos de diferentes combinaciones de mutaciones. Si podemos comprender y dibujar paisajes adaptativos para genes, células y, algún día incluso organismos completos podríamos saber mucho más sobre biología – qué combinación de mutaciones causan el cáncer u otras enfermedades, o los cambios evolutivos que dan lugar a una característica como la trompa en los elefantes.”

## **Sobre Fyodor Kondrashov: del joven que dejó los estudios al científico de prestigio**

Aun viniendo de un largo linaje de científicos, es sorprendente descubrir que Fyodor Kondrashov consiguió una posición al frente del laboratorio de Genómica Evolutiva en el Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona a los 29 años, justo cuando al terminar su doctorado. Es incluso más sorprendente saber que este estuista ruso fracasó en sus estudios de secundaria y era reacio a continuar con la profesión familiar.

“Mi historia no es demasiado apropiada y no debe ser ningún ejemplo a seguir para los jóvenes aspirantes a científicos porque tengo la sensación de haberme equivocado en todo” explica. “Nací en la antigua Unión Soviética y llegué a América cuando tenía 11 años. Dejé los estudios de secundaria, porque pensé que era una pérdida de tiempo y no quería seguir a mis padres en lo de hacer investigación.” Pero, de algún modo el encanto del laboratorio lo captivó, y acabó trabajando con el gran biólogo evolutivo ruso-americano Eugene Koonin en el Centro Nacional para la Información en Biotecnología de los Institutos de Salud Norteamericanos (NIH National Center for Biotechnology Information). “Trabajar en el laboratorio de Koonin fue realmente divertido, publicamos grandes trabajos,” ríe Kondrashov. “Entonces es cuando me di cuenta que quizá debería hacer un doctorado.”

No fue bien. Después de no ponerse en serio con un curso de estadística, dejó el programa de doctorado en la UC Davis. En ese momento parecía que su carrera como investigador se truncaba de nuevo y llegaba a su fin – incluso llegó a ganar dinero como traductor de terribles culebrones rusos al inglés – pero la salvación científica llegó en forma de beca del NSF para la Universidad de California en San Diego. Interesado en cualquier oportunidad para explorar Rusia, se hizo cargo de proyectos de trabajo de campo en el helado Ártico, monitorizando una especie amenazada de ave llamada correlimos cuchareta mientras publicaba artículos científicos sobre evolución molecular.

Una vez acabado el doctorado, su búsqueda por una posición de jefe de grupo lo trajo al CRG en 2008. “Buscaba conocer nuevos idiomas y culturas,” cuenta Kondrashov. “Pero cuando vine a Barcelona y ví el fantástico mercado de la Boqueria, ¡quedé prendado! ¡Puedes imaginar cómo me sentí viniendo de los Estados Unidos donde parece que los tomates sean de plástico, al ver todos aquellos increíbles productos!”

Fyodor no sólo disfruta de la comida, “Me gusta participar en proyectos en los que contribuyes activamente en su desarrollo, y ese es un sentimiento que no consigues en instituciones con larga tradición y ya establecidas. Éstas seguirán funcionando bien contigo o sin tí – Yale no va a ser distinta porque formes parte de ella, para lo bueno y para lo malo, pero en el CRG yo puedo marcar la diferencia. Contamos con estudiantes universitarios locales – contribuimos a la comunidad estando aquí, lo cual es una sensación fantástica”.

En los últimos ocho años su carrera ha prosperado mucho, dando lugar a importantes publicaciones en las revistas científicas más prestigiosas. Kondrashov también cuenta con una distinción del Programa de Jóvenes Investigadores de la European Molecular Biology Organization (EMBO), actualmente es uno de los Howard Hughes Medical Institute International Early Career Scientist, es profesor de investigación ICREA y tiene una ayuda Starting Grant del prestigioso Consejo Europeo de Investigación (ERC).

Crítico honesto de la actitud del Gobierno ruso hacia la ciencia, Kondrashov ha publicado diversas opiniones y declaraciones atacando la pésima gestión de la administración en respecto a la gestión de la investigación y las infraestructuras científicas.

“La ciencia en Rusia está completamente mal gestionada,” se queja. “No hay una buena infraestructura y un sistema basado en la experiencia. A veces puedes conseguir una pequeña ayuda pero la gran cantidad de burocracia y papeleo hacen que no valga la pena. La falta de reforma del sistema es un desastre pero el Gobierno actual no está capacitado, de modo que quizá lo mejor será que no hagan nada. Mi filosofía es trabajar con las generaciones más jóvenes.”

Aun con los problemas políticos, Kondrashov siente fuertes lazos con Rusia y con la responsabilidad de ayudar a las nuevas generaciones de científicos que ahora crecen allí. Él es el director científico de la School of Molecular and Theoretical Biology para jóvenes estudiantes. Esta iniciativa, que actualmente cuenta con el apoyo de la Zimin Foundation, persigue ayudar a jóvenes estudiantes rusos con talento y ofrecerles formación científica.

Las cuatro últimas ediciones de la escuela las impulsó la Dynasty Foundation, aunque esta fundación actualmente está cerrada. “La idea detrás de este proyecto es que a los chicos y chicas – en especial aquellos con talento – les motiva mucho más la ciencia real que las charlas y clases magistrales. Por eso les proponemos trabajar codo con codo con científicos en proyectos reales. Es absolutamente fantástico, lo mejor de mi vida,” explica entusiasmado.

Aunque había decidido alejarse de los pasos de su familia, Kondrashov no solo los está siguiendo sino que interactúa activamente con ellos – incluso comparte algún trabajo científico con su abuela. Su padre, Alexey Kondrashov, es un biólogo evolutivo que parte su tiempo entre La Universidad de Michigan y Moscú, que aparece a menudo en los trabajos de su hijo y viceversa. “Es como tener un servicio de atención telefónica en genética de poblaciones, lo cual me es muy útil!” bromea.

**Notas:**

\*El gen de la proteína verde fluorescente viene de la especie de medusa norteamericana *Aequorea victoria*.

\*\*Video representación del paisaje adaptativo descrito en este trabajo disponible aquí:

<https://www.dropbox.com/sh/5gtgnqngzvk0au8/AABlpaBmB5Yzp2ipX1rTjQV5a?dl=0>

**Referencia:**

Sarkisyan Karen S. et al. ‘Local fitness landscape of the green fluorescent protein’ Nature. May 2016. <http://dx.doi.org/10.1038/nature17995>

**Financiación:**

Esta investigación ha contado con el apoyo de HHMI International Early Career Scientist Program (55007424), EMBO Young Investigator Programme, el Ministerio de Economía y Competitividad MINECO (BFU2012-31329), Centro de Excelencia Severo Ochoa 2013-2017 (SEV-2012-0208), Secretaria d’Universitats i Recerca del Departament d’Economia i Coneixement de la Generalitat (2014 SGR 0974), Russian Science Foundation (14-25-00129), y el European Research Council (FP7/2007-2013, ERC grant agreement, 335980\_EinME).

**Para más información y entrevistas:**

Centro de Regulación Genómica (CRG) – Oficina de prensa - Laia Cendrós  
e-mail: [laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu) - Tel. +34 93 316 0237 - Móvil +34 607 611 798