

ELS GENS D'UNA MEDUSA FLUORESCENT ENS AJUDEN A INTERPRETAR L'EFECTE DE LES MUTACIONS

Estudiant més de 50.000 variacions d'un gen de medusa, investigadors del Centre de Regulació Genòmica a Barcelona han dibuixat un retrat detallat de com els canvis en aquest gen afecten la seva funció. L'estudi, que s'ha dut a terme en col·laboració amb científics a Rússia, els Estats Units, Israel i Espanya, es publica avui a la revista *Nature*.

Fruit de la combinació de les quatre lletres que formen l'ADN, els gens són les 'receptes' que les cèl·lules utilitzen per crear molècules com les proteïnes, que són els fonaments de la vida.

Els canvis en un gen poden afectar les característiques d'un organisme. Per exemple, les variacions vinculades als gens de la pigmentació afecten el color dels cabells o dels ulls en els humans, mentre canvis en altres gens poden causar malalties com la fibrosi quística o el càncer. A major escala, els canvis genètics són el motor de l'evolució, donant lloc a les diferències ja siguin grans o petites entre espècies al llarg del temps.

Fins ara, els investigadors tendien a estudiar els canvis que es donen en una única lletra del codi genètic (mutacions), observant l'efecte d'aquesta alteració en la proteïna resultant. Però, en la vida real, els organismes acumulen molts canvis i variacions de l'ADN al llarg dels seus gens, que poden així mateix interactuar al mateix temps i afectar de manera conjunta en el resultat.

Ara, el professor d'investigació ICREA i cap del grup de Genòmica Evolutiva al Centre de Regulació Genòmica (CRG), Fyodor Kondrashov i el seu equip han analitzat milers de versions d'un gen d'una medusa*. S'han fixat en un gen en particular que codifica per a la proteïna verda fluorescent, que és una proteïna molt utilitzada entre la comunitat científica com a eina per marcar amb fluorescència estructures en la cèl·lula i observar-les a través del microscopi. Kondrashov i col·laboradors han analitzat l'efecte d'una, dues o múltiples mutacions en els nivells de fluorescència de les proteïnes resultants. Els resultats de la seva investigació es publiquen avui online i en paper en l'exemplar del 19 de Maig de la prestigiosa revista *Nature*.

En comptes d'examinar milers de meduses, els científics han generat mutacions en una versió del gen de la proteïna verda fluorescent i s'han transferit a un bacteri al laboratori, que produeix una proteïna fluorescent alterada quan creix. Alguns canvis no afecten el nivell de fluorescència de la proteïna, en canvi altres ho atenuen i fins i tot es desfan de qualsevol rastre de brillantor.

Gràcies als avenços en seqüenciació genòmica, que és la tecnologia que permet als científics 'llegir' el codi genètic, Kondrashov i el seu equip han estat capaços de descobrir amb exactitud quins canvis apareixen en cadascuna de les versions alterades del gen que codifica per la proteïna verda fluorescent i de relacionar aquesta informació amb els canvis en la brillantor de la fluorescència en la proteïna resultant. Sorprenentment, van trobar que algunes combinacions de mutacions aconseguen un efecte més pronunciat en la fluorescència que el que haurien predit en analitzar cada canvi per separat.

Finalment i gràcies al disseny d'un model per ordinador, els científics van ser capaços de construir el que evolutivament es diu 'paisatge adaptatiu' i mapar com les diferents mutacions i combinacions en els canvis del gen de la proteïna verda fluorescent interactuen per afectar a la lluentor de la proteïna resultant (veure el vídeo que il·lustra aquest paisatge**). Els canvis genètics que apareixen en els 'pics' produïrien brillantor fluorescent mentre que els que apareixen a les vores no.

"El paisatge adaptatiu és un concepte abstracte que simplifica i il·lustra la nostra idea sobre com les característiques d'un organisme vénen de la seva composició genètica subjacent," explica Kondrashov. "Aquesta és la primera vegada que algú genera dades reals que representin gràficament aquest concepte, observant les combinacions dels canvis genètics i no només tenint en compte les mutacions per separat i de forma individual".

L'investigador postdoctoral i primer autor del treball Karen Sarkisyan, afirma, "Ens vam sorprendre molt quan finalment vam tenir l'oportunitat d'observar com succeeixen les interaccions entre mutacions. Tampoc esperàvem observar que la majoria de mutacions que, a títol individual són lleugerament perjudicials, en combinar-se poguessin arribessin a destruir la fluorescència per complet."

Kondrashov considera que és un primer pas cap a la comprensió de com els canvis en l'ADN (el genotip) d'un organisme es combinen per afectar els seus trets, característiques i fins i tot malalties (el fenotip).

I conclou, "La nostra investigació d'alguna manera ens permet avançar cap a ser capaços de predir els efectes de diferents combinacions de mutacions. Si podem comprendre i dibuixar paisatges adaptatius per a gens, cèl·lules i, algun dia fins i tot organismes complets, podríem saber molt més sobre biologia - quina combinació de mutacions causen el càncer o altres malalties, o els canvis evolutius que donen lloc a una característica com la trompa en els elefants."

Sobre Fyodor Kondrashov: del jove que va deixar els estudis al científic de prestigi

Tot i venint d'un llarg llinatge de científics, és sorprenent descobrir que Fyodor Kondrashov va aconseguir una posició al capdavant del laboratori de Genòmica Evolutiva al Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona als 29 anys, just quan va acabar el seu doctorat. És fins i tot més sorprenent saber que aquest entusiasta rus va fracassar en els seus estudis de secundària i era reticent a continuar amb la professió familiar.

"La meua història no és massa apropiada i no ha de ser cap exemple a seguir per als joves aspirants a científics perquè tinc la sensació d'haver-me equivocat en tot" explica. "Vaig néixer a l'antiga Unió Soviètica i vaig arribar a Amèrica quan tenia 11 anys. Vaig deixar els estudis de secundària, perquè vaig pensar que era una pèrdua de temps i no volia seguir als meus pares en això de fer recerca." Però, d'alguna manera l'encant del laboratori el va captivar, i va acabar treballant amb el gran biòleg evolutiu rus-americà Eugene Koonin al Centre Nacional per a la Informació en Biotecnologia dels Instituts de Salut Nord-americans (NIH National Center for Biotechnology Information). "Treballar en el laboratori de Koonin va ser realment divertit, van publicar grans treballs," riu Kondrashov. "Llavors és quan em vaig adonar que potser hauria de fer un doctorat."

No va anar bé. Després de no prendre's seriosament un curs d'estadística, va deixar el programa de doctorat a la UC Davis. En aquell moment semblava que la seva carrera com a

investigador es truncava de nou i arribava a la seva fi - fins i tot va arribar a guanyar diners com a traductor de terribles culebrotos russos a l'anglès - però la salvació científica va arribar en forma de beca de la NSF per la Universitat de Califòrnia a San Diego. Interessat en qualsevol oportunitat per explorar Rússia, es va fer càrrec de projectes de treball de camp en el gelat Àrtic, monitoritzant una espècie amenaçada d'au anomenada territ becplaner mentre publicava articles científics sobre evolució molecular.

Un cop acabat el doctorat, la seva recerca per una posició de cap de grup el va portar al CRG el 2008. "Buscava conèixer nous idiomes i cultures," explica Kondrashov. "Però quan vaig venir a Barcelona i vaig veure el fantàstic mercat de la Boqueria, en vaig quedar enamorat! Pots imaginar com em vaig sentir venint dels Estats Units on sembla que els tomàquets siguin de plàstic, en veure tots aquells increïbles productes!"

Fyodor no només gaudeix del menjar, "M'agrada participar en projectes en els quals contribueixes activament en el seu desenvolupament, i aquest és un sentiment que no aconseguixes en institucions amb llarga tradició i ja establertes. Aquestes seguiran funcionant bé amb tu o sense tu - Yale no serà diferent perquè en formis part, cosa que es bona i dolenta alhora, però al CRG jo puc marcar la diferència. Comptem amb estudiants universitaris locals - contribuïm a la comunitat estant aquí, la qual cosa és una sensació fantàstica".

En els últims vuit anys la seva carrera ha prosperat molt, donant lloc a importants publicacions en les revistes científiques més prestigioses. Kondrashov també compta amb una distinció del Programa de Joves Investigadors de l'European Molecular Biology Organization (EMBO), actualment és un dels Howard Hughes Medical Institute International Early Career Scientist, és professor d'investigació ICREA i té un ajut Starting Grant del prestigiós Consell Europeu de Recerca (ERC).

Crític honest de l'actitud del Govern rus cap a la ciència, Kondrashov ha publicat diverses opinions i declaracions atacant la pèssima gestió de l'administració en respecte a la gestió de la recerca i les infraestructures científiques.

"La ciència a Rússia està completament mal gestionada," es queixa. "No hi ha una bona infraestructura i un sistema basat en l'experiència. A vegades pots aconseguir una petita ajuda però la gran quantitat de burocràcia i paperassa fan que no valgui la pena. La manca de reforma del sistema és un desastre però el Govern actual no està capacitat, de manera que potser el millor serà que no facin res. La meva filosofia és treballar amb les generacions més joves."

Fins i tot amb els problemes polítics, Kondrashov sent forts lligams amb Rússia i amb la responsabilitat d'ajudar les noves generacions de científics que ara creixen allà. Ell és el director científic de la School of Molecular and Theoretical Biology per a joves estudiants. Aquesta iniciativa, que actualment compta amb el suport de la Zimin Foundation, persegueix ajudar a joves estudiants russos amb talent i oferir-los formació científica.

Les quatre últimes edicions de l'escola les va impulsar la Dynasty Foundation, encara que aquesta fundació actualment està tancada. "La idea darrere d'aquest projecte és que als nois i noies - especialment aquells amb talent - els motiva molt més la ciència real que les xerrades i les classes magistrals. Per això els proposem treballar de costat amb científics en projectes reals. És absolutament fantàstic, el millor de la meva vida", explica entusiasmat.

Encara que havia decidit allunyar-se dels passos de la seva família, Kondrashov no només els està seguint sinó que interactua activament amb ells - fins i tot comparteix algun treball científic amb la seva àvia. El seu pare, Alexey Kondrashov, és un biòleg evolutiu que reparteix

el seu temps entre la Universitat de Michigan i Moscou, que apareix sovint en els treballs del seu fill i viceversa. "És com tenir un servei d'atenció telefònica en genètica de poblacions, la qual cosa m'és molt útil!" fa broma.

Notes:

* El gen de la proteïna verda fluorescence ve de l'espècie de medusa nord-americana *Aequorea victoria*.

** Vídeo representació del paisatge adaptatiu descrit en aquest treball disponible aquí: <https://www.dropbox.com/sh/5gtgnqzvk0au8/AABlpaBmB5Yzp2ipX1rTjQV5a?dl=0>

Referència:

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

Finançament:

Aquesta investigació ha comptat amb el suport de HHMI International Early Career Scientist Program (55007424), EMBO Young Investigator Programme, el Ministeri d'Economia i Competitivitat MINECO (BFU2012-31329), Centre d'Excel·lència 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), i l'European Research Council (FP7 / 2007-2013, ERC grant agreement, 335980_EinME).

Per a més informació i entrevistes:

Centre de Regulació Genòmica (CRG) - Oficina de premsa - Laia Cendrós
correu electrònic: laia.cendros@crg.eu - Tel. +34 93 316 0237 - Mòbil +34 607.611.798