

24 DE MARZO DE 2000

## La secuenciación del genoma de *Drosophila* se ha terminado

La mosca de la fruta común, *Drosophila melanogaster*, ha sido el caballito de batalla de los laboratorios de biología y genética durante los últimos 90 años. Actualmente, el genoma completo de *Drosophila* ha sido secuenciado gracias a la colaboración que involucra a investigadores del grupo del proyecto genoma de *Drosophila*, dirigidos por el vicepresidente del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Gerald Rubin, en la Universidad de California, en Berkeley, y a los investigadores dirigidos por J. Craig Venter en Celera Genomics Corporation.

La secuencia del genoma de *Drosophila* fue publicada en el número del 24 de marzo de 2000, de la revista *Science*. Los investigadores informan que han secuenciado entre el 97 y el 98 por ciento del genoma y, quizás, el 99 por ciento de los 13.600 genes estimados. Los datos de la secuencia estarán disponibles para los científicos de todo el mundo a través del Genbank, base de datos de secuencias genéticas de los Institutos Nacionales de la Salud.

---

"Si se les da a las personas las herramientas eficaces para deducir de las funciones de los genes, el trabajo se puede hacer de forma masiva y paralela."

— Gerald M. Rubin

---

En un editorial que acompaña al artículo en *Science*, Thomas Kornberg, de la Universidad de California, en San Francisco, y el investigador del HHMI en la Universidad de Stanford, Mark Krasnow, informan que la secuencia de *Drosophila* será un "recurso crítico" para la investigación en genética, biología y medicine.

Con el correr de los años, *Drosophila* ha sido uno de los sistemas modelo más influyentes para los genetistas. "La conservación de los procesos biológicos entre moscas y mamíferos, amplía la influencia de *Drosophila* para la salud humana", escriben Kornberg y Krasnow. "Cuando se aísla el homólogo de *Drosophila* de un gen mamífero importante pero mal entendido, se puede aplicar a su caracterización todo el arsenal de técnicas genéticas del sistema *Drosophila*".

El proyecto de secuenciación de *Drosophila* fue iniciado en 1991 cuando Rubin y el investigador del HHMI en la Institución Carnegie, Allan Spradling decidieron, dice Rubin, que era el momento correcto para comenzar un proyecto del genoma de la mosca. En mayo de 1998, el Proyecto Genoma de *Drosophila* de Berkeley llevaba uno de los tres años de subsidio del NIH y se había terminado de secuenciar el 20 por ciento, y en ese momento Venter le propuso a Rubin lo que llama Rubin llama "una oferta demasiado buena para rechazar".

Venter proponía que su compañía recién formada, Celera, secuenciara el genoma de *Drosophila* gratis, utilizando una polémica técnica polémica conocida como "whole genome shotgunning". La técnica requiere que el ADN de *Drosophila* se reparta en tres millones de clones al azar, con los extremos cohesivos. Estos clones son, entonces, secuenciados por máquinas de secuenciación de ADN automatizadas; en Celera, unos 300 secuenciadores, cada uno de un costo de 300.000 dólares. Entonces, una poderosa estructura computacional se pone en marcha para montar la secuencia completa del genoma, en un proceso similar a la reconstrucción de un rompecabezas.

Venter formó Celera con el respaldo de PE Corporation (antes conocida como Perkin Elmer Corporation), que produce las máquinas de secuenciación de ADN, para la aventura comercial de secuenciar el genoma humano para el 2001, varios años antes de la fecha proyectada para la terminación por el Proyecto Genoma Humano internacional. A pesar de que Venter prometía que los datos estarían a disposición de los investigadores, también apostaba a que Celera podría hacer dinero licenciando a la industria farmacéutica para que mire, anticipadamente, los datos de la secuenciación.

El genoma de *Drosophila*, dice Mark Adams, vicepresidente de Celera para los programas genómicos, sería "una prueba del precepto" de la estrategia de "whole genome shotgun". "Parecía una buena idea hacer un organismo de tamaño mediano, en el cual había un gran interés científico", dice, "y en el cual ya hubiera mucha buena información disponible en términos de datos de mapas y de secuencias, que podíamos utilizar para validar la estrategia".

A pesar de que Rubin dice que tenía cierta preocupación a cerca del trabajo con Celera, de todas formas, estaba encantado con la propuesta. "Cualquiera que me ayudara a conseguir la secuencia de *Drosophila*, era mi amigo", dice Rubin. "Ofrecían hacer todo este trabajo en colaboración y no esperaban recibir ningún dinero por el mismo".

"Celera comenzó la secuenciación en el pasado mes de abril y terminó de recoger de los datos en bruto, a principios de septiembre. "Desde entonces", dice Rubin, "hemos estado poniendo todas las piezas juntas, lo cual no es trivial. Es el gran desafío de la metodología de "whole genome shotgun".

El genoma terminado ya parece ser notablemente revelador. De los 289 defectos genéticos que se sabe causan enfermedades en seres humanos, dice Rubin, han encontrado homólogos en *Drosophila* para el 60 por ciento, y para

el 70 por ciento de los genes implicados en muchos cánceres humanos. Entre los genes que se han identificado ya están los homólogos en *Drosophila* de los genes implicados en la enfermedad de Parkinson, y el homólogo de *Drosophila*, buscado por mucho tiempo, del gen supresor tumoral p53, que está involucrado en un sinnúmero de cánceres humanos.

La mayor sorpresa que surgió del proyecto de secuenciación de *Drosophila*, dice Rubin, es que las moscas tienen solamente el doble número de genes de levaduras. "Una levadura es un hongo simple, una única célula", dice Rubin, "pero las moscas sólo necesitan el doble de los genes para hacer un animal que puede volar sin estrellarse contra las paredes, que tiene tejidos, nervios, músculos, memoria y otras clases de comportamientos complicados como ritmos circadianos. El mensaje que nos deja es que la complejidad más alta en animales como moscas y seres humanos surge sin necesidad de agregar muchas nuevas piezas. Se pueden construir con las mismas partes; con más de las mismas partes organizadas; organizado las piezas de la misma manera que un superordenador, se puede construir a partir de un manojito de PCs de escritorio conectadas en paralelo".

Rubin ve que el genoma cambia drásticamente el paso de su investigación. Con menos de 15.000 genes en *Drosophila* y unos 5.000 investigadores trabajando en el organismo en todo el mundo, dice, "eso es un ser humano por cada tres genes. Si se les da a las personas las herramientas eficaces para deducir de las funciones de los genes, el trabajo se puede hacer de forma masiva y paralela". Por otra parte, la secuencia completa de *Drosophila* le permite a los investigadores ver una multiplicidad de genes simultáneamente para entender las complejas vías de transducción de señales que regulan los procesos celulares. "Allí es donde el proyecto del genoma, realmente, entra en juego", dice. "Nos permite conocer todos los genes, de forma tal que podemos mirarlos a todos de una vez y ver qué están haciendo".

En el Hospital Princess Margaret, en Toronto, el investigador Tak Mak dice que ha estado trabajando para entender las vías de transducción de señales implicadas en la formación del cáncer. "La forma más fácil de entenderlas sería una cierta clase de examen genético". Como resultado, ha dedicado recientemente un tercio de su laboratorio a la genética de *Drosophila*, en anticipación a la publicación de la secuencia. "Hará que la genética de *Drosophila* sea relativamente sencilla", dice.

La siguiente pregunta es si la técnica de "whole genome shotgun" funcionará de una forma tan impresionante para el genoma humano. Adams, de la compañía Celera, dice que el trabajo de *Drosophila* es obviamente alentador y que ha comenzado el trabajo de secuenciación humana, y dice que debiera "comenzar a parecerse a un genoma" hacia el final del año. Rubin dice, "en *Drosophila* funcionó mejor de lo que la mayoría de la gente esperaba. Pienso que funcionará para los seres humanos. No obstante, los problemas son más complejos para los seres humanos, así que tendremos que esperar y ver que sucede".