



Valencia, martes 5 de abril de 2022

Un nuevo método permite estudiar cómo se organizan las funciones biológicas a nivel celular

- Investigadoras del CSIC crean un sistema computacional para analizar cómo se coordinan los genes para crear la variedad celular que constituye los tejidos
- El trabajo permite estudiar las bases moleculares de la complejidad de los organismos, algo fundamental para entender patologías del desarrollo y procesos tumorales



El método utiliza tecnologías de secuenciación de molécula única y mediciones a nivel de células independientes. / Pixabay

El ser humano tiene 24.000 genes, casi los mismos que el gusano nemátodo *Caenorhabditis elegans*. Sin embargo, a diferencia de los gusanos, los genes humanos tienen una gran diversidad de funciones biológicas a partir de este número limitado de genes. Para estudiar este proceso, un grupo de investigadoras del Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones

Científicas (CSIC) y la Universitat de València (UV), ha desarrollado un método computacional que permite, por primera vez, desentrañar cómo la diversidad funcional de los genes se organiza para lograr formar distintos tipos celulares. El método, que utiliza tecnologías punteras de secuenciación de molécula única y mediciones a nivel de células independientes, ha sido publicado en [Nature Communications](#).

El trabajo ha sido desarrollado por el grupo liderado por la profesora del CSIC en el I2SysBio **Ana Conesa**. Su objetivo era investigar un nuevo método computacional para estudiar la coordinación en el procesamiento alternativo del ARN mensajero a nivel de célula única. El procesamiento alternativo (*splicing*) es un mecanismo de diversificación que permite que, a partir de un único gen, puedan producirse varias moléculas mensajeras distintas, denominadas isoformas. Las isoformas de un mismo gen contienen instrucciones para fabricar proteínas que son ligeramente diferentes, permitiendo así una gran diversidad de funciones biológicas a partir de un número muy limitado de genes.

“La complejidad de isoformas tiene que ver con la complejidad de los seres vivos”, explica Ana Conesa. “Organismos complejos como los seres humanos son lo que tienen más isoformas distintas. Además, la diversidad de isoformas contribuye a determinar los tipos celulares que forman los tejidos. Los mismos genes pueden expresar unas isoformas en un tipo de células y otras isoformas en otro tipo de células”, revela.

La tecnología actual permite estudiar la expresión de genes en cada célula con gran precisión y resolución, pero genera un gran volumen de datos que requiere de algoritmos complejos para su análisis. Este estudio se centra en analizar cómo las diferentes isoformas de los genes se coordinan para definir los diferentes tipos celulares. “Nuestro método de análisis computacional permite distinguir las diferencias funcionales entre isoformas del mismo gen, pudiendo ver qué cambios suponen para la estructura de la proteína resultante y cuantificar su expresión en cada célula”, destaca **Ángeles Arzalluz**, investigadora del I2SysBio y primera autora del estudio.

Además, este nuevo sistema permite asociar los cambios en la intensidad de expresión de las diferentes isoformas a propiedades biológicas de las células, como la identidad de un determinado tipo celular o su función dentro del organismo. Asimismo, las investigadoras pudieron agrupar isoformas con un mismo patrón de expresión, creando redes de regulación y observando sus propiedades funcionales similares.

Conocer el desarrollo de procesos tumorales

“Hemos aplicado estas técnicas para entender la coordinación de isoformas en la definición de diferentes tipos de células neuronales, y hemos visto que las neuronas tienen isoformas más largas y de más carga funcional que otros tipos celulares, así como mecanismos reguladores para expresarse conjuntamente”, explica Arzalluz. “Nuestros resultados indican que la identidad de las células neuronales no depende solo de los genes que se expresan en ellas, sino también de la combinación de isoformas”, concluye.

Este es el primer método que consigue realizar una agrupación de isoformas en redes de regulación a nivel de una única célula y comprender su impacto funcional, destacan

las investigadoras. Esto es posible gracias a técnicas estadísticas en cuyo desarrollo colaboran **Sonia Tarazona** y **Pedro Salguero**, del departamento de estadística e investigación operativa aplicadas y calidad de la Universitat Politècnica de València (UPV). El método ha generado la primera red de co-expresión de isoformas para un conjunto de siete tipos de celulares neuronales.

“Los estudios de célula única son muy útiles para el entendimiento de patologías del desarrollo y procesos tumorales, donde el conocer la composición celular de los tejidos es fundamental”, asegura Ana Conesa. “Sin embargo, los estudios actuales raramente analizan las diferentes isoformas de los genes. Nuestra metodología puede ayudar a estudiar estos procesos patológicos a un nivel de resolución molecular no abordado hasta ahora”, puntualiza.

Angeles Arzalluz-Luque, Pedro Salguero, Sonia Tarazona, Ana Conesa. **acorde: unraveling functionally-interpretable networks of isoform co-usage from single cell data. Nature Communications.** DOI: doi.org/10.1101/2021.05.07.441841.

CSIC Comunicación / Comunitat Valenciana