

ALGORITMOS GENÉTICOS

Análisis de algunas teorías genéticas

40

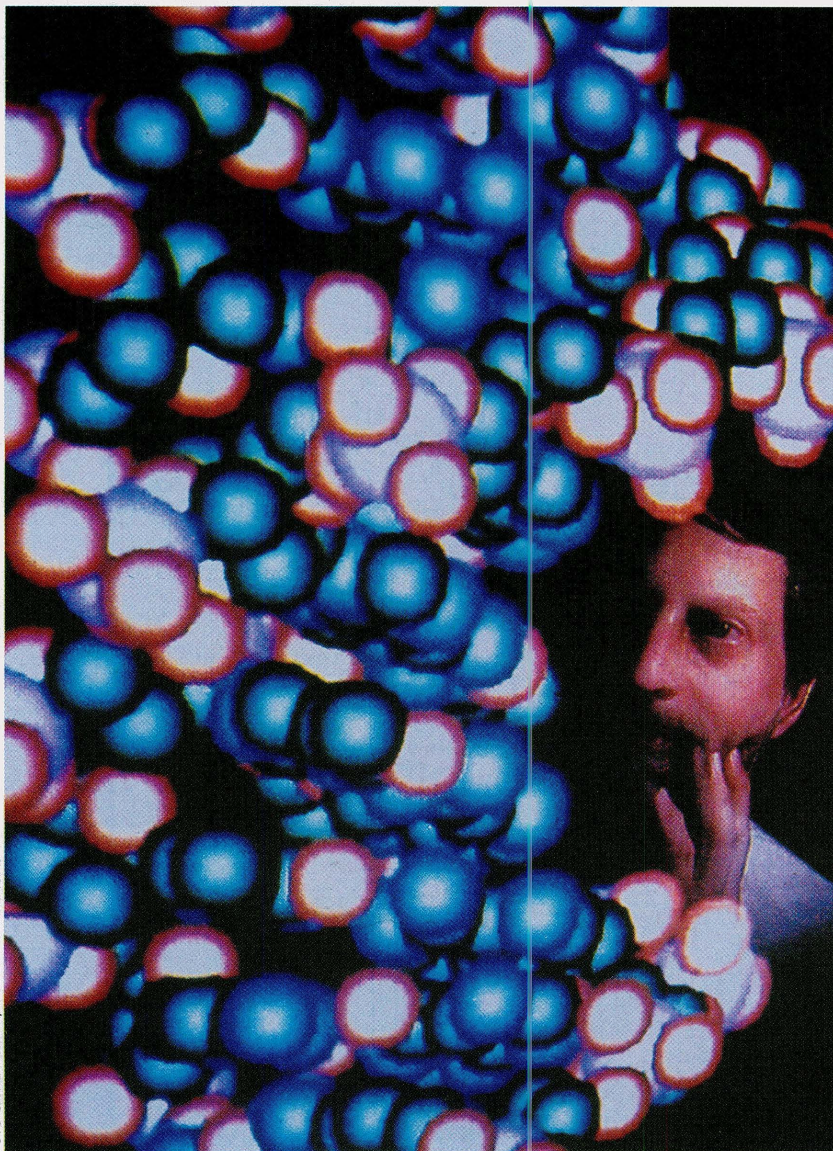


FOTO CAMILA COSTA / ARCHIVO COLCIENCIAS

Investigador principal:
Mario Augusto Góngora

La motivación inicial para desarrollar un proyecto de este tipo fue la de estudiar la teoría de genética del desarrollo utilizando métodos de computación avanzados. En muchas otras disciplinas (como por ejemplo en la teoría de la aerodinámica, para el diseño de vehículos o aviones) la simulación utilizando computadores ha sido una herramienta muy poderosa para su estudio y el avance en el estado del arte. En biología se ha utilizado la informática como herramienta de organización de datos y, en algunos casos, aplicado a datos de experimentación en laboratorio, para el análisis de estos; pero para el estudio de la teoría, en el área particular de teoría de genética, no se han desarrollado simulaciones que sirvan para la investigación del tema.

Por eso, en el proyecto titulado "Análisis de algunas teorías de genética del desarrollo mediante Algoritmos Genéticos", se realizó la aplicación de la computación evolutiva al análisis de sistemas biológicos. Se propuso, entonces, el desarrollo de un sistema basado en Algoritmos Genéticos (AG) para analizar dos teorías específicas y determinar la relación entre la información genética contenida en el DNA y las características del individuo resultante a partir de dicha información (también llamado correlación genotipo – fenotipo).

EL PROYECTO

Con la participación de los investigadores Mario Augusto Góngora Florián, PhD. María Clemencia Rodas Pérez, MSc y Carolina Soto Quintero, Ing. Electrónica del Departamento de Electrónica, Facultad de Ingeniería de la Pontificia Universidad Javeriana y el respaldo financiero de Colciencias, este Proyecto trabajó datos de estudios existentes sobre algunas teorías genéticas y, utilizando un sistema de programación evolutiva, desarrolló un sistema que simulara la teoría en el computador.

Un algoritmo de programación evolutiva permite al computador buscar por si solo soluciones a un problema, teniendo algunos datos como ejemplo; es decir: a partir de ejemplos con soluciones conocidas, puede buscar una función genérica que pueda simular el proceso en cuestión. Luego, se debe validar la simulación presentándole al sistema datos de ejemplos que no habían sido vistos antes, y comprobando que para esos casos también entregue los resultados esperados.

En las dos teorías de genética del desarrollo consideradas se hizo una revisión teórica profunda con el fin de determinar los procesos críticos que han sido demostrados experimentalmente, analizarlos mediante un sistema de simulación por computador y comparar los resultados.

La primera teoría estudiada fue el efecto que tienen algunas mutaciones del gen SRY (Región determinante del Sexo en el cromosoma Y), en el fenotipo sexual del individuo. Este gen se cree que es el directo responsable del desarrollo de las características sexuales masculinas.

La simulación de esta primera teoría se realizó utilizando datos de una gran cantidad de reportes clínicos sobre pacientes con problemas de mutaciones en el gen SRY. Se correlacionaron las secuencias del DNA de las diferentes mutaciones del gen, con sus respectivos efectos en las características sexuales de los pacientes.

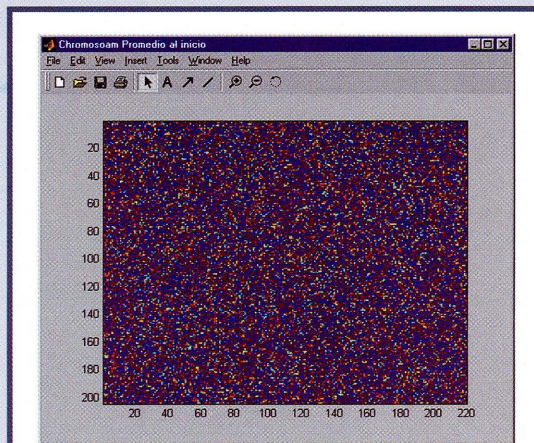
Utilizando un programa evolutivo, se encontró una función de transformación que relaciona la secuencia del gen SRY con los fenotipos sexuales estudiados clínicamente. Esta "función de correlación" puede tomar una secuencia de DNA correspondiente a una mutación del gen SRY, y simular los efectos en las características sexuales del individuo que esta mutación tendría.

Este hallazgo confirma la hipótesis inicial del proyecto en la que se planteaba que era posible establecer y/o describir la correlación existente entre las secuencias de DNA en SRY (normales y mutadas) y los resultados en el desarrollo del organismo (correlación genotipo-fenotipo).

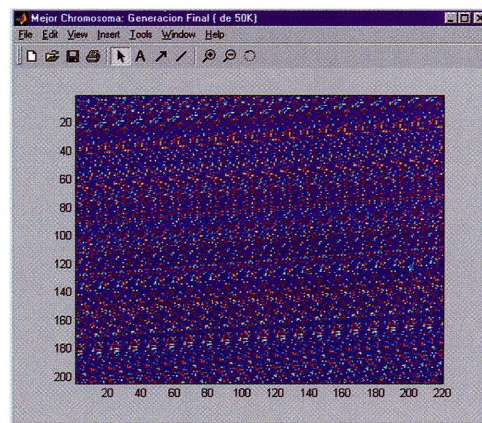
Una vez desarrollada esta "función de correlación", se pudo comprobar su correcto funcionamiento utilizando datos de validación, en los que se observó que el modelo era adecuado también para predecir algunas mutaciones no incluidas en el desarrollo de la simulación, presentando en promedio una precisión del 87% en la predicción correcta de los resultados.

Se realizaron varias pruebas (ejecuciones independientes) de la "evolución" de las "funciones de correlación". Todas las "funciones de correlación" encontradas mediante los programas de computación evolutiva fueron analizadas, re-

presentando su patrón como una "firma" gráfica. De acuerdo a las semejanzas vistas en todas las "firmas" de los "mejores" resultados de múltiples ejecuciones independientes, se pudo confirmar que los Algoritmos Genéticos –AG– evolucionaron hacia una solución coherente.



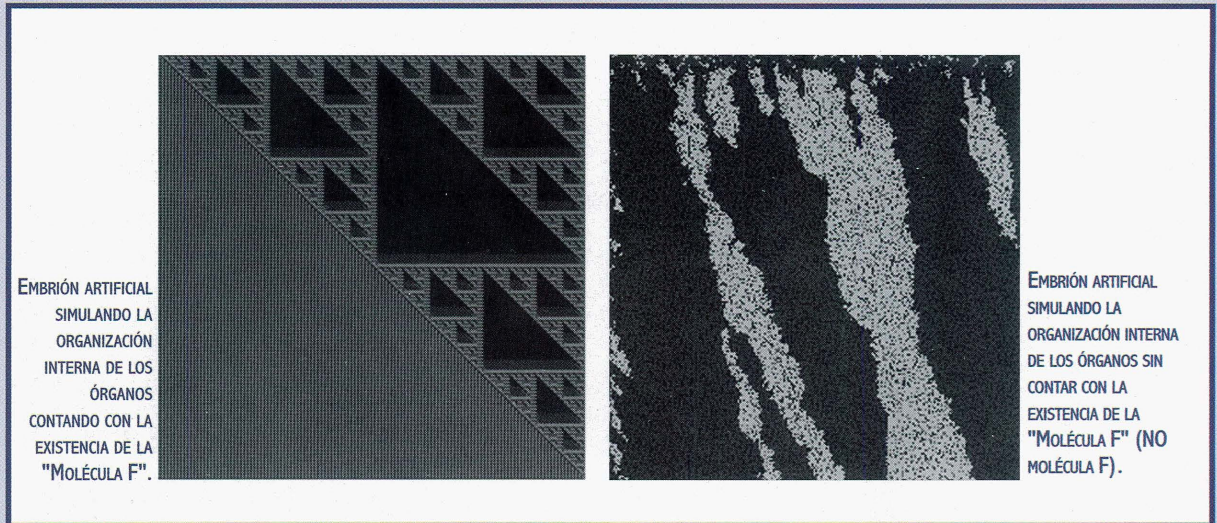
"FIRMA" ELECTRÓNICA DEL SISTEMA ("FUNCIÓN DE CORRELACIÓN") DEL GEN SRY ANTES DE REALIZAR LA EVOLUCIÓN DEL SISTEMA.



"FIRMA" ELECTRÓNICA DEL SISTEMA DE ("FUNCIÓN DE CORRELACIÓN") DEL GEN SRY DESPUÉS DE REALIZAR LA EVOLUCIÓN DEL SISTEMA, ESTE SISTEMA PARTICULAR TENIA UNA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LOS SÍNTOMAS DEL 87%.

La segunda teoría considerada en el proyecto fue la propuesta por Brown y Wolpert que plantea la existencia de una molécula quiral denominada "Molécula F", la cual se encargaría de establecer la distribución celular durante el desarrollo del embrión y que definiría la asimetría Izquierda / Derecha (AID) característica de los organismos multicelulares

EL PROYECTO



EMBRIÓN ARTIFICIAL
SIMULANDO LA
ORGANIZACIÓN
INTERNA DE LOS
ÓRGANOS
CONTANDO CON LA
EXISTENCIA DE LA
"MOLECULA F".

EMBRIÓN ARTIFICIAL
SIMULANDO LA
ORGANIZACIÓN INTERNA
DE LOS ÓRGANOS SIN
CONTAR CON LA
EXISTENCIA DE LA
"MOLECULA F" (NO
MOLECULA F).

(ilustrando esto en un ser humano, el hecho de tener el corazón a la izquierda, el hígado a la derecha, etc.). Se pudieron simular resultados equivalentes al situs solitus (ordenación normal de la asimetría) y al situs inversus (asimetría coherente pero invertida, es la imagen reflejada del patrón normal) en colonias de células artificiales, al encontrar la presencia de patrones diferentes a cada lado de la línea media, y con un grado marcado de organización y grado de pertenencia claros.

No solo se demostró la validez de la teoría acerca de la existencia y acción de la "Molécula F", también se pudieron observar los efectos de no tenerla, y los resultados de esta simulación fueron muy congruentes con las patologías genéticas como el isomerismo (los individuos afectados poseen dos lados izquierdos o dos lados derechos en su organismo, hay duplicación de algunos órganos y pérdida de otros) y la heterotaxia (localización al azar de los órganos con discordancia entre los mismos). Ya que en estas patologías, particularmente en la heterotaxia ocurre una organización aleatoria de los órganos internos semejante a lo observado en simulaciones sin la molécula.

Para el caso de esta teoría, la simulación fue muy significativa ya que potencialmente puede reemplazar experimentación en seres vivos, que en este caso particular tiene graves problemas éticos con las consecuencias para los individuos que resultan de los experimentos. Desarrollar individuos con situs inversus produce problemas leves, pero desarrollar casos de heterotaxia o isomerismo produce deformaciones graves que implican necesariamente sufrimiento y muerte muy prematura de los organismos afectados; esto sin contar con los casos posiblemente peores de resultados de experimentos fallidos. Particularmente a esto último, sobre los experimentos fallidos, la simulación digital ha mostrado claves sobre los efectos de no tener un mecanismo que defina la AID, la cual no ha podido ser reproducida completamente mediante otros sistemas incluyendo la experimentación biológica.

Se demostró entonces que las simulaciones en computador pueden ser de gran utilidad en el estudio de teorías ge-

néticas. Los resultados fueron muy alentadores y además se abrieron las puertas a nuevas técnicas para el análisis de sistemas biológicos. Se identificaron varios aspectos que se deben tener en cuenta para mejorar los resultados del estudio de estas teorías particulares, así como otros aplicables de manera más general.

Además se demostró que la programación evolutiva, es una herramienta muy poderosa para el análisis de procesos y sistemas biológicos que no ha sido utilizada en todo su potencial.

Fue particularmente relevante a los objetivos iniciales el haber comprobado las hipótesis presentadas, lo que abre las puertas a la factibilidad de realizar estudios más profundos, con el conocimiento que estas técnicas de análisis son válidas y poderosas.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se puede concluir que en algunos casos la experimentación biológica tiene pocas ventajas sobre la simulación digital. Por un lado, la literatura lo demuestra con los reportes de experimentos en los cuales se determina que un mecanismo del desarrollo se comporta de manera distinta en diferentes especies. Por otra parte, estas simulaciones han demostrado que pueden encontrarse analogías importantes entre los experimentos computacionales y las observaciones biológicas. Por ello se podría especular que cada vez se obtendrán mejores conclusiones haciendo "experimentos computacionales" para complementar u orientar la experimentación biológica. Esto no quiere decir que se puedan reemplazar por completo los experimentos en seres vivos, pero si se pueden minimizar y realizar después de haber ejecutado simulaciones previas.

SITUS SOLITUS: ordenación normal de la asimetría.

SITUS INVERSUS: asimetría coherente pero invertida, es la imagen reflejada del patrón normal.

ISOMERISMO: los individuos afectados poseen dos lados izquierdos o dos lados derechos en su organismo, hay duplicación de algunos órganos y pérdida de otros.

heterotaxia: localización al azar de los órganos con discordancia entre los mismos.