

06 DE MAYO DE 2004

## Estudio descubre porciones claves del genoma humano

Cientos de porciones de ADN “ultraconservadas” a través de cientos de millones de años de evolución podrían ser esenciales para la maquinaria de la vida. Los investigadores han encontrado precisamente las mismas secuencias en los genomas de seres humanos, ratas y ratones; secuencias que son entre un 95 y un 99 por ciento idénticas a éstas también se pueden encontrar en los genomas de pollo y de perro.

La mayoría de estas regiones ultraconservadas no parecen codificar para proteínas, pero podrían tener, en cambio, una función reguladora. La teoría de la evolución sugiere que estas secuencias podrían ser tan importantes para la biología mamífera que incluso pequeños cambios en las mismas comprometerían la aptitud del animal.

---

"Lo que me parece más interesante es que las regiones ultraconservadas que hemos identificado representan innovaciones evolutivas que deben haber sucedido en algún momento del desarrollo de los vertebrados."

— David Haussler

---

Los investigadores conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes David Haussler, en la Universidad de California en Santa Cruz, publicaron sus resultados en Internet el 6 de mayo de 2004, en *Science Express*, la versión digital de la revista *Science*. El autor principal del artículo fue Gill Bejerano del laboratorio de Haussler. Otros coautores del artículo fueron John Mattick y sus colegas de la Universidad de Queensland, en Australia.

“Es extraordinariamente apasionante pensar que existen estos elementos ultraconservados, muchos de los cuales están cerca de genes bien estudiados, que no fueron observados previamente por la comunidad científica dado que no teníamos datos comparativos que destacaban estas regiones”, dijo Haussler. “El verdadero crédito se debe a los prodigiosos trabajos realizados para secuenciar múltiples genomas, que nos han dado esta enorme oportunidad, abriéndonos los ojos para que podamos ver estos elementos

genómicos muy inusuales”, dijo.

Según Haussler, los investigadores comenzaron a realizar sus análisis cuando estudios iniciales indicaron regiones importantes de secuencias conservadas de ADN. “Cuando comparamos los genomas del ser humano y de ratón, encontramos que cerca del cinco por ciento de cada uno de éstos presentaba una cierta clase de selección evolutiva que preservaba parcialmente la secuencia”, dijo. “Esto nos entusiasmó porque sólo cerca del 1.5 por ciento del genoma humano codifica para proteínas. De modo que el cinco por ciento era cerca de tres veces lo que se podía esperar del modelo estándar del genoma, en el cual básicamente el 1.5 por ciento codifica para proteínas, con un poco de información reguladora en los costados y el resto ADN no funcional o “chatarra””.

“Estos resultados iniciales sugirieron que gran parte del genoma estaba realizando una cierta clase de función reguladora o estructural -haciendo algo importante además de la codificación de proteínas-”, dijo Haussler.

Cuando la secuencia del genoma de rata estuvo disponible, los investigadores decidieron buscar los casos más extremos de conservación entre las tres especies mamíferas. Buscaron largas porciones de ADN, por lo menos 200 pares de bases seguidas, que fueran idénticas entre seres humanos, ratas y ratones. Estadísticamente, la probabilidad de que una secuencia de esta longitud no tuviera modificaciones por azar en los tres genomas era infinitesimalmente pequeña.

Los resultados, dijo Haussler, fueron asombrosos. La comparación de los tres genomas reveló 481 de tales elementos que llamaron “ultraconservados”. “Lo que realmente nos sorprendió fue que las regiones conservadas se extendieran a tantas bases. Encontramos regiones de hasta casi 800 bases donde no había absolutamente ningún cambio entre el ser humano, el ratón y la rata”.

A pesar de que 111 de estos elementos ultraconservados se superponían con genes que se sabe codifican para proteínas, 256 no presentaron ninguna evidencia de que se superpusieran con genes y no se pudo concluir si otros 114 estaban relacionados con genes. En los 111 que se superponían con genes, porciones relativamente pequeñas estaban realmente en regiones codificantes. Muchos estaban en las regiones que no se traducen del ARN mensajero transcrito del gen o en regiones que maduran por corte y empalme antes de que el mensaje se traduzca a proteína.

Las regiones ultraconservadas se encontraron a menudo superpuestas con genes que codificaban para proteínas específicas involucradas en la unión al ARN y en la regulación de su maduración por corte y empalme. “Se sabe que uno de estos genes regula su propia maduración por corte y empalme para incluir o no incluir una sección ultraconservada, dependiendo de las condiciones. También existe evidencia de la ‘intercomunicación’ reguladora con otro miembro de la misma familia genética, de acuerdo a lo que se sabe hasta ahora. Quizás realicemos más estudios para ver si estos elementos ultraconservados que se superponen con genes de procesamiento de ARN son en parte redes autorreguladoras de la actividad de procesamiento de ARN”.

dijo Haussler.

En cuanto a la función de las regiones conservadas que no se superponen con genes, dijo Haussler, “hay indicios de que podrían estar involucradas en la regulación de la transcripción, pero si este es el caso, la forma en la que funcionan es un total misterio. Lo que resulta más interesante y emocionante de estos resultados es que plantean más interrogantes de los que contestan”.

Por ejemplo, dijo Haussler, muchos de los elementos conservados que no forman parte de genes, aún así tienden a agruparse en ciertos lugares de los cromosomas. Estos grupos se encuentran frecuentemente al lado o alrededor de genes que son conocidos por su función en la regulación de la actividad de otros genes en el desarrollo embrionario. Sin embargo, los elementos conservados en el grupo pueden estar hasta un millón de bases de distancia del gen. “El hecho de que los elementos conservados estén merodeando alrededor de los genes más importantes del desarrollo sugiere que tienen una cierta función en la regulación del proceso de desarrollo y diferenciación”, dijo Haussler, “aunque a menudo están lejos del gen mismo”.

“Lo que realmente nos sorprendió fue que cuando incluimos el genoma de pollo en esta comparación, descubrimos que casi todas estas regiones todavía mostraban niveles asombrosamente altos de conservación”, dijo. “En 29 de los casos era del 100%. A pesar del hecho de que el antepasado común de pollos, roedores y seres humanos se cree vivió hace cerca de 300 millones de años”, dijo.

Sin embargo, los investigadores encontraron que estas regiones están significativamente menos conservadas en el genoma del pez llamado fugu. Y cuando extendieron sus comparaciones a los genomas aún más antiguos de la ascidia, la mosca de la fruta y el gusano redondo, no encontraron mucha evidencia de estos elementos conservados. La ascidia presenta una médula espinal simple en estadios tempranos de su ciclo vital, y de este modo se relaciona más con los vertebrados que las moscas o los gusanos.

“Lo que me parece más interesante es que las regiones ultraconservadas que hemos identificado representan innovaciones evolutivas que deben haber sucedido en algún momento del desarrollo de los vertebrados, porque vemos tales porciones grandes que ya no tienen equivalente en peces y casi nada en ascidia. Deben haber evolucionado bastante rápidamente mientras nuestros antepasados todavía estaban en el océano, con un poco más de evolución cuando los animales comenzaron a colonizar la tierra; después de eso se deben haber esencialmente congelado evolutivamente.

“Esto sugiere que éstas fueron innovaciones fundacionales que fueron muy importantes para las especies, y dado que los elementos conservados son diferentes entre sí, sugiere que cada uno fue importante de un cierto modo en particular. Es posible que otras innovaciones en otros elementos que interaccionan hayan creado tantas dependencias que estos elementos fundacionales no pudieron sufrir más mutaciones sin que se interrumpiera algo vital”, dijo Haussler.

Además del hecho de que el objetivo de los elementos ultraconservados que no codifican continúa siendo desconocido, dijo Haussler, los investigadores tampoco comprenden el mecanismo molecular de la acción que requiere que se preservaran tan fielmente. “Un importante interrogante es qué mecanismo molecular requeriría una conservación de centenares de bases tan implacable”, dijo. “Aún existe la posibilidad de que estas regiones no sean tan vitales para el funcionamiento del organismo, pero que de hecho cambien muy lentamente por una alguna otra razón, tal como falta de susceptibilidad a mutaciones, o “hiperreparación”. Pero es incluso más difícil imaginar un mecanismo para eso”.

Futuros estudios, dijo Haussler, involucrarán no sólo comparaciones más detalladas de los elementos conservados, sino también estudios de laboratorio que exploren su funcionalidad.