

01 DE DICIEMBRE DE 2004

## Se le da vida al genoma de un mamífero ancestral



**Image Title:** Estoy realizando este proyecto por curiosidad científica, dijo el investigador del HHMI, David H. Haussler. Deseo saber en detalle molecular cómo evolucionamos a partir de una criatura de tipo musaraña, peluda y nocturna, y ahora es el momento de descubrirlo. - Tim Archibald

Un grupo de investigadores ha reconstruido con notable exactitud parte del genoma del antepasado común de todos los mamíferos placentarios, pequeña criatura de tipo musaraña que hace más de 80 millones de años rondó los bosques de lo que ahora es Asia. Al comparar secuencias de ADN de 19 especies de mamíferos existentes, entre los que se encuentran los seres humanos, los investigadores han reconstruido un gran segmento de ADN en la especie de la cual surgieron todos los mamíferos placentarios de hoy. Estiman que la reconstrucción tiene una precisión del 98 por ciento.

El proyecto, que fue conducido por David Haussler, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, en la Universidad de California, en Santa Cruz, basó el trabajo de reconstrucción en una región del genoma que cubre cerca de 1.1 millones de bases que flanquean el gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés). Se ha secuenciado esa región del genoma de una gran cantidad de especies como

parte de un programa comparativo de secuenciación que fue conducido por los Institutos Nacionales de la Salud. Los coautores del artículo, el cual será publicado en el número de diciembre de 2004 de la revista *Genome Research*, son Mathieu Blanchette, de la Universidad McGill, Eric Green, del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, y Webb Miller, de la Universidad del Estado de Pensilvania.

---

## "Suenan inverosímil. Pero hay suficiente información como para reconstruir el genoma ancestral basándose en los mamíferos que viven en la actualidad."

— David Haussler

---

Cuando los genetistas escuchan que la mayoría del ADN del genoma de una especie extinta por muchos millones de años se puede reconstruir con una precisión del 98 por ciento, “se caen de espaldas”, dijo Haussler. “Suenan inverosímil. Pero hay suficiente información como para reconstruir el genoma ancestral en base a los mamíferos que viven en la actualidad. Sólo necesitamos secuenciar los genomas de los mamíferos que viven”. El genoma ancestral reconstruido ofrecerá una posición ventajosa e inestimable desde la cual se podrá observar el funcionamiento de la evolución.

Según dice Rasmus Nielsen, genetista que se encuentra en la Universidad de Cornell y que está familiarizado con el trabajo, el artículo va a llamar la atención con seguridad. “Se pensaba anteriormente que nunca conoceríamos realmente el aspecto de nuestros antepasados a nivel genético, pero lo vamos a conocer”, dijo. “Y ahora que sabemos es posible, pienso que presenciaremos muchos más intentos de realizarlo”.

Los trabajos realizados con el objetivo de extraer ADN de fósiles han sido generalmente decepcionantes porque las moléculas de ADN se rompen con el tiempo. “El ADN antiguo se descompone más rápidamente de lo que quisieran [los escritores de ciencia ficción]”, dijo Haussler. Después de un máximo de cerca de 50.000 años, las secuencias de ADN típicamente están demasiado fragmentadas como para que se ensamblen. Los genetistas, por lo tanto, han recurrido a una técnica llamada “estudios paleogenómicos [computarizados]” para deducir las secuencias de ADN de organismos pasados.

Todos los mamíferos placentarios que viven hoy descienden de una especie primitiva que vivió decenas de millones de años antes de la desaparición final de los dinosaurios. Esta especie experimentó una diversificación rápida, dividiéndose en los linajes evolutivos que han llevado a los mamíferos placentarios de hoy. Como todas estas especies descienden de una especie ancestral común, todos han heredado secuencias específicas de ADN de ese antepasado.

La reconstrucción de la secuencia de ADN de este antepasado se puede comparar con lo que sería sacar conclusiones sobre el primer automóvil mediante la observación de los muchos y distintos tipos de automóviles que existen hoy. A pesar de que los modelos de automóvil han cambiado y se han diversificado con el paso del tiempo, comparten características que estaban presentes en su antepasado conceptual: cuatro neumáticos de goma, un parabrisas y un motor de combustión interna, por ejemplo.

El desafío para Haussler y sus colegas fue determinar la forma en la que la secuencia de ADN del antepasado común cambió en cada uno de los linajes evolutivos que llevaron a los mamíferos actuales. Esta tarea no es tan complicada cuando los nucleótidos individuales cambian en un linaje particular, porque el nucleótido original se conserva a menudo en otros linajes. Es mucho más difícil cuando porciones de ADN se han insertado o eliminado en los genomas de especies particulares.

“El ADN va y viene”, dijo Haussler. “Parte del ADN se elimina y el ADN nuevo se inserta. El rastreo de la historia de estas inserciones y deleciones es esencial”.

El equipo de investigación de Haussler construyó un programa computacional que buscaba cambios individuales en nucleótidos e inserciones y deleciones en las secuencias de ADN de varias especies mamíferas, entre las que se encuentran el cerdo, el caballo, el gato, el perro, el murciélago, el ratón, el conejo, el gorila, el chimpancé y el ser humano. “Aunque este proyecto duró cerca de dos años, estábamos construyendo sobre una sólida fundación realizada por muchos otros investigadores durante una escala de tiempo mucho más larga”, dijo Haussler. Lo que aprendieron lo incorporaron en un programa que proporciona una simulación detallada de la evolución del ADN en estos linajes mamíferos. Al realizar simulaciones repetidas, pudimos probar la exactitud de su método de reconstrucción de ADN.

“Era muy pesimista al principio porque pensaba que no íbamos a poder hacer una reconstrucción muy buena [del genoma ancestral]”, dijo el primer autor Blanchette, quien era estudiante postdoctoral en el laboratorio de Haussler cuando se comenzó a trabajar en el proyecto. Pero el equipo de investigación pudo estimar la exactitud de la reconstrucción, utilizando simulaciones y comparaciones entre especies existentes, y se sorprendieron al encontrar que las tasas de exactitud tenían un promedio de cerca del 98 por ciento. “Buscamos cuidadosamente errores en el programa para ver el motivo por el cual la exactitud era tan alta, pero no pudimos encontrar ninguno”, dijo Blanchette. Las comparaciones realizadas mediante la utilización de ADN de especies adicionales, que no fueron utilizadas en la reconstrucción misma, confirmaron la alta exactitud.

La técnica funciona particularmente bien para los mamíferos placentarios, porque la radiación rápida de linajes después de la época del antepasado común produjo muchas versiones distintas de la secuencia original que pueden ser comparadas. En el caso de los antepasados comunes con menos

especies descendientes vivientes, las comparaciones serían más difíciles, como también sería el caso si el proceso de especiación estuviera disperso durante un periodo de tiempo más largo que en el caso de los mamíferos placentarios.

El conocimiento sobre el genoma del antepasado común de los mamíferos placentarios crea enormes oportunidades científicas, según dice Haussler. Lo más importante es que revela la forma en la que las secuencias de ADN han cambiado en cada uno de los linajes que llevaron a una especie mamífera actual. “Se puede sentir al ADN evolucionando”, dijo Haussler, quien ha ayudado a construir un buscador que compara secuencias de ADN nucleótido a nucleótido entre múltiples especies (<http://genome.ucsc.edu>). “Se puede ver dónde se insertó el ADN, dónde se eliminó, dónde sucedieron las sustituciones y dónde no sucedieron a lo largo de la trayectoria evolutiva hacia los seres humanos”.

Por ejemplo, aunque actualmente existen datos sobre la secuencia de ADN de sólo ocho especies en la región *FOXP2* del genoma en la base de datos Santa Cruz, comparaciones más extensas de esa región efectuadas durante los estudios independientes realizados por Svante Paabo y sus colegas muestran claramente que los cambios en *FOXP2* podrían haber contribuido a la evolución del habla fluida en el linaje humano, dijo Haussler. “El nucleótido es C por más de 300 millones de años, y de repente es A, sólo en el linaje humano”, dijo. “Se puede ver. Eso es lo interesante de documentar estos eventos dramáticos que pueden cambiar la naturaleza de un organismo durante un período de tiempo evolutivo”.

Pero dado que la base de datos Santa Cruz incluye información extensa acerca de ocho especies para todos los genes, a lo largo del genoma, no sólo para regiones especiales y bien estudiadas del genoma, como *FOXP2* o *CFTR*, Haussler dijo que debería ser una herramienta apasionante para los investigadores. “Ahora todos los investigadores de todo el mundo pueden hacer análisis evolutivos en los genes en los que están más interesados”, dijo.

La herramienta ya está resultando ser valiosa para el grupo de Haussler, que ha realizado comparaciones de especies modernas con su antepasado común, y ha revelado diferencias en las tasas de cambio genético entre linajes. Por ejemplo, cerca del 22 por ciento del genoma humano consiste en nuevas inserciones de ADN que han ocurrido después de la época del antepasado común, y en el ADN restante cerca del 9 por ciento de las bases han experimentado cambios. En roedores, alrededor del 55 al 60 por ciento de nucleótidos son nuevos cuando se los compara con el antepasado común -tasa aumentada de cambio de ADN que resulta en parte del tiempo de generación más corto de roedores pero que también parece deberse a otros factores-. Haussler dijo que el desarrollo reciente de nuevas metodologías matemáticas, tales como las creadas por el investigador del HHMI, Philip Green, de la Universidad de Washington, deberían ayudar mucho en la comprensión de la forma en la que los patrones sutiles de mutación natural en el ADN contribuyen al cambio evolutivo en mamíferos.

Al examinar qué nucleótidos y secciones de ADN individuales han cambiado y cuáles han seguido siendo iguales, los genetistas pueden sacar conclusiones sobre qué partes de nuestro ADN son esenciales para el funcionamiento de la vida. “La evolución es nuestro laboratorio”, dijo Haussler. “Las regiones del genoma que tienen papeles funcionales muy importantes se encuentran bajo una selección negativa más fuerte, así que se observa una mayor conservación de ADN en estas regiones”.

Estas observaciones se aplican a las regiones de ADN que codifican para proteínas y a otras partes del genoma. Además del aproximadamente 1.5 por ciento del genoma humano que codifica para proteínas, varios otros porcentajes están muy conservados y deben desempeñar un cierto papel en la función del ADN. “Algún día, vamos a comprender qué están haciendo algunos de estos otros elementos que no codifican y que se encuentran ubicados en el medio de los intrones y adelante del inicio de transcripción de los genes”, dijo Haussler. “Pero la mayoría de esto es actualmente una incógnita”.

Haussler dijo que está seguro que beneficios médicos significativos aumentarán gracias a una mejor comprensión del genoma; este proyecto en particular fue motivado por pura curiosidad científica. “Deseo saber en detalle molecular cómo evolucionamos a partir de una criatura de tipo musaraña, peluda y nocturna, y ahora es el momento de descubrirlo”.