

10 DE AGOSTO DE 2001

## Mirando de cerca los “agujeros negros” del genoma

Los centrómeros de los cromosomas —considerados por algunos el equivalente genómico de los agujeros negros— pueden tener las respuestas a muchos interrogantes científicos, según dice el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Steven Henikoff. Por ejemplo, los estudios del centrómero pueden ayudar a entender la paradoja de que aunque el ADN centromérico evoluciona con una rapidez extraordinaria, sigue siendo lo suficientemente estable para realizar su tarea durante la división celular.

En un artículo de revisión publicado en el número del 10 de agosto de 2001, de la revista *Science*, Henikoff y sus colegas Kami Ahmad y Harmit S. Malik del Fred Hutchinson Cancer Research Center teorizan que la rápida evolución del ADN centromérico puede proporcionar un mecanismo por el cual las especies que recién evolucionan se hacen incompatibles genéticamente unas con otras de forma rápida.

---

"La metodología actual, en realidad, no permite secuenciar el ADN centromérico. De modo que nadie ha secuenciado los centrómeros del genoma humano, del genoma de mosca o el de ningún otro organismo complejo. Siguen siendo grandes agujeros negros de millones de bases de longitud, presentes en cada cromosoma."

— Steven Henikoff

---

Cada cromosoma posee un centrómero, que es el sitio en el cual se unen las cromátidas hermanas. Durante la mitosis y la meiosis, el par de cromátidas se separa, y el centrómero es el punto de unión de las fibras del huso, que tiran de cada cromosoma hacia los polos opuestos de la célula en división. “A pesar de que el centrómero es un locus en el cromosoma, es distinto a un gen, porque es un locus sobre el cual actúa el aparato de división celular”, dijo Henikoff.

Y a diferencia de los genes, que son fáciles de mapear y secuenciar, estudiar la estructura genética del centrómero ha resultado ser un callejón sin salida, debido a la estructura inusual del centrómero. “El centrómero ha permanecido enigmático desde que se descubrió que el ADN centromérico es altamente repetitivo”, dijo Henikoff. “La metodología actual, en realidad, no permite secuenciar el ADN centromérico. De modo que nadie ha secuenciado los centrómeros del genoma humano, del genoma de mosca o el de ningún otro organismo complejo. Siguen siendo grandes agujeros negros de millones de bases de longitud, presentes en cada cromosoma”.

La amplia variabilidad del ADN centromérico a lo largo de las diferentes especies ha hecho que algunos investigadores le resten importancia. Según Henikoff, el centrómero no debiera ser descartado tan fácilmente. “Algunos creen que la secuencia de ADN centromérico no es tan importante, dado que no se conserva a lo largo de la evolución”, dijo Henikoff. “Esa falta de conservación nos ha llevado a la paradoja del centrómero, en la que la herencia estable tiene lugar a pesar de la rápida evolución del ADN. Normalmente, se esperaría que los elementos de la maquinaria de segregación mitótica estén altamente conservados, al igual que otras máquinas celulares esenciales, tales como los ribosomas. Pero el interrogante central del ADN centromérico es por qué no ha encontrado una determinada secuencia óptima y se ha quedado con ella”.

Una clave de la herencia estable del centrómero se podría encontrar en las proteínas llamadas histonas, a las que todo el ADN del núcleo se debe asociar para que éste forme las estructuras tipo rosario, llamadas nucleosomas, que unen al ADN formando paquetes compactos. En el artículo de *Science*, Henikoff y sus colegas sugieren que la singularidad de la histona H3 del centrómero puede brindar a los investigadores información interesante sobre la evolución.

“A pesar que las histonas son cruciales, se piensa que son aburridas, dado que están altamente conservadas”, dijo Henikoff. “Dado que las histonas deben interactuar de forma confiable con el genoma entero, hay pocas diferencias entre los aminoácidos de estas proteínas vegetales y animales”. Las histonas centroméricas, sin embargo, han evolucionado de tal forma que son extremadamente diferentes en los distintos organismos.

“La idea que exploramos en la revisión de *Science* es que la histona centromérica y el ADN centromérico evolucionan rápidamente, pero de a pasos, dado que la histona debe interactuar con el ADN centromérico”, dijo Henikoff.

“El análisis de las histonas centroméricas ha revelado que estas parecen adaptarse constantemente a los cambios en el ADN centromérico. Estos cambios evolutivos ocurren en las partes de la histona que interactúan con el ADN”, dice Henikoff, “por lo que esto revela que la interacción con el ADN es lo que conduce la evolución de la proteína”.

Henikoff y sus colegas teorizan que esta evolución continua está siendo conducida por un tipo de competencia entre el ADN centromérico, que ocurre

en los óvulo durante la meiosis. Tres de los cuatro productos de la meiosis se desechan, y sólo uno sobrevive para convertirse en el núcleo del oocito. Los centrómeros “ganadores” son aquellos cuyos cromosomas pueden presentar aunque sea una leve ventaja en su orientación durante la meiosis, dijo Henikoff.

“Lo que es importante sobre este proceso competitivo entre los centrómeros, es que el mismo puede dar lugar a la fijación de los centrómeros ganadores. Este proceso puede ser deletéreo para el genoma del huésped, así que las histonas centroméricas evolucionarían para restaurar la paridad entre los centrómeros competidores”, dijo Henikoff. El juntar centrómeros e histonas incompatibles en híbridos llevaría a la esterilidad o inviabilidad. “El entender las bases de la esterilidad cuando se cruzan las especies ha sido un problema evolutivo enorme desde los tiempos de Darwin”, dijo. “La rápida evolución del ADN centromérico y de las histonas, y su incompatibilidad con las contrapartes en otras especies puede explicar este fenómeno. Podemos probar estas ideas analizando las histonas centroméricas en las especies emergentes”.