

05 DE OCTUBRE DE 2007

La evolución transforma el ADN “basura” en maquinaria genética

La evolución ha dominado el arte de convertir basura en tesoro -sin embargo, para los científicos, ser testigos de la transformación puede requerir un poco de paciencia-. En una nueva investigación genética, unos científicos han rastreado la evolución que tuvo, durante 170 millones de años, un pedazo de ADN basura hasta transformarse en su encarnación moderna como regulador importante del balance energético de mamíferos.

Dijeron que el descubrimiento sugiere que las regiones del genoma que antes se pensaba eran un basurero genético podrían en realidad ser una gran ferretería, ya que proporcionan los componentes que se pueden utilizar para desarrollar genes nuevos o nuevas especies.

"Pensamos que habíamos encontrado la punta del iceberg de un proceso evolutivo que comenzó hace alrededor de 200 millones de años, y nos fascinó la idea de sacar el iceberg completo de las profundidades."

— **Marcelo Rubinstein**

Los descubrimientos fueron publicados por el becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes Marcelo Rubinstein y sus colegas el 5 de octubre de 2007, en *PLoS Genetics*. Rubinstein se encuentra en el Instituto de Investigaciones de Ingeniería Genética y Biología Molecular del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la Argentina, y en la Universidad de Buenos Aires.

Los investigadores han sabido por mucho tiempo que todos los genomas están rociados extensamente con fragmentos de ADN derivados de elementos móviles que han saltado a lugares aleatorios del genoma. Por ejemplo, el Proyecto del Genoma Humano reveló que cerca del 45 por ciento de nuestro genoma consiste en secuencias derivadas de elementos móviles.

La opinión clásica ha considerado a las secuencias genómicas derivadas de elementos móviles como el ADN basura -que consiste en una gran acumulación de secuencias inútiles-, dijo Rubinstein. Sin embargo, trabajos

más recientes, entre los que se encuentran los descubrimientos de este artículo, están produciendo evidencia convincente de que estas secuencias proporcionaron la materia prima para la evolución de nuevas funciones génicas.

Rubinstein y sus colegas habían estado estudiando tal porción de ADN, llamada nPE2, que promueve la actividad de un gen llamado *POMC* (proopiomelanocortina). El gen *POMC* se expresa en células cerebrales y produce péptidos que regulan una variedad de comportamientos, entre los que se encuentran la ingesta de comida y la analgesia inducida por estrés.

Nuestros estudios demostraron que nPE2 está altamente conservado en mamíferos pero ausente en otros vertebrados, así que nos interesó abordar el estudio de sus orígenes evolutivos, dijo Rubinstein. Entonces encontramos que nPE2 tenía una secuencia muy similar a las secuencias presentes en los genomas de los marsupiales opossum y wallaby. Así que pensamos que habíamos encontrado la punta del iceberg de un proceso evolutivo que comenzó hace alrededor de 200 millones de años, y nos fascinó la idea de sacar el iceberg completo de las profundidades. De hecho, Rubinstein y sus colegas se dieron cuenta de que todas las secuencias similares se originaban a partir de una superfamilia de elementos móviles llamados elementos entremezclados cortos CORE (CORE-SINES). Los CORE-SINES son retroposones, lo que significa que la secuencia genética ha sido copiada antes de ser insertada en sitios nuevos del genoma.

Para revelar más sobre la historia evolutiva de nPE2, los investigadores compararon las secuencias de nPE2 de 16 especies mamíferas, entre las que se encuentran el ser humano, el perro, el ratón y el conejo. Encontraron que la secuencia promotora de nPE2 estaba altamente conservada. Creando versiones alteradas de la secuencia de nPE2 y probando su capacidad de incrementar la expresión génica en ratones transgénicos, demostraron que las regiones que eran críticas para la función de nPE2 eran las que estaban conservadas a lo largo de la evolución de forma más rigurosa. Rubinstein dijo que los descubrimientos indicaron que la función de nPE2 contribuyó a la aptitud evolutiva de todos los mamíferos, probablemente ajustando mejor la regulación central del balance energético.

Este trabajo demuestra, por primera vez, que un retroposon de esta superfamilia se insertó cerca del gen *POMC* en algún momento durante los últimos 170 millones de años; y después de sufrir un número limitado de mutaciones al azar, adquirió una función nueva y útil y se fijó en el genoma de un ancestro de todos los mamíferos, dijo Rubinstein.

Los resultados proporcionan evidencia clara de que los genes utilizan una colección de secuencias funcionales que son incorporadas en distintos momentos durante un proceso evolutivo que dura mucho tiempo, dijo Rubinstein. Las secuencias nuevas que incrementaron la aptitud evolutiva se fijaron en los genomas y continuaron viajando hacia el futuro junto con las secuencias funcionales más antiguas, dijo.

Los investigadores encontraron una gran cantidad de otros miembros de la superfamilia CORE-SINE que habían cambiado muy poco durante el tiempo evolutivo, lo que sugiere que la evolución de nPE2 de chatarra hasta ADN regulador no fue un evento único. De hecho, Rubinstein sospecha que millares de elementos funcionales actuales derivan de inserciones de retroposones —pero su historia evolutiva todavía debe desentrañarse—. Estamos comenzando a entender cómo los elementos insercionales, en lugar de ser inútiles o dañinos para los genomas, pueden ser beneficiosos.