

---

El genoma humano se formó por una batalla evolutiva consigo mismo

29/09/2014



Nuevos hallazgos de científicos de la Universidad de California (UC), Santa Cruz, Estados Unidos, sugieren que una carrera armamentística evolutiva entre elementos rivales dentro de los genomas de primates condujo la evolución de las complejas redes reguladoras que orquestan la actividad de los genes en cada célula del cuerpo humano.

Esta batalla fue entre las secuencias móviles de ADN conocidas como "retrotransposones" o "genes saltarines" y los genes que han evolucionado para controlarlos. Los investigadores de UC Santa Cruz han identificado, por primera vez, genes en los seres humanos que conforman las proteínas represoras para apagar genes saltarines específicos y trazaron la rápida evolución de los genes represores en el linaje de los primates.

Sus hallazgos, publicados en la edición de este domingo de 'Nature', muestran que durante el tiempo de evolución, los genomas de primates han sufrido repetidos episodios en los que mutaciones en genes saltarines les permitieron escapar de la represión, impulsando la evolución de nuevos genes represores, y así sucesivamente.

Por otra parte, los resultados de esta nueva investigación sugieren que los genes represores que originalmente se desarrollaron para apagar genes saltarines han llegado a desempeñar otras funciones de regulación en el genoma.

"Tenemos básicamente los mismos 20.000 genes codificadores de proteínas que una rana, sin embargo, nuestro genoma es mucho más complicado, con más capas de regulación génica. Este estudio ayuda a explicar cómo se produjo", explica la directora del estudio, Sofie Salama, investigadora asociada en el Instituto de Genómica de la Universidad de California Santa Cruz.

Se cree que los retrotransposones son restos de antiguos virus que infectaron a los animales tempranos e insertaron sus genes en el genoma mucho antes de que los humanos evolucionaran pero ahora sólo pueden replicarse a sí mismos en el genoma. Según el lugar en el que se inserta una nueva copia en el genoma, un evento saltarín puede alterar los genes normales y causar enfermedad.

A menudo, el efecto es neutro, simplemente añadiéndose al tamaño total del genoma. Muy rara vez el efecto puede ser ventajoso, ya que el ADN añadido puede ser en sí mismo una fuente de nuevos elementos reguladores que mejoran la expresión génica. Pero la alta probabilidad de efectos nocivos significa que la selección natural favorece la evolución de los mecanismos para prevenir eventos saltarines.

Los científicos estiman que los genes saltarines o "elementos de transposición" influyen en al menos el 50 por ciento del genoma humano y los retrotransposones son, con diferencia, el tipo más común. "Ha habido sucesivas oleadas de retrotransposones en la evolución de los primates, cuando un elemento de transposición cambió para volverse expresivo y replicarse en sí a lo largo del genoma hasta que algo lo apagó --detalla Salama--. Hemos descubierto un importante mecanismo por el cual el genoma es capaz de acabar con estos elementos móviles del ADN".

Los represores identificados en el nuevo estudio pertenecen a una gran familia de proteínas conocidas como "proteínas dedo de zinc KRAB", que son las de unión al ADN que reprimen la actividad del gen y constituyen la mayor familia de proteínas de genes que regulan en los mamíferos. El genoma humano tiene más de 400 genes para las proteínas dedo de zinc KRAB y alrededor de 170 de ellas han surgido desde que los primates se separaron de otros mamíferos.

Según Salama, estos hallazgos apoyan la idea de que la expansión de esta familia de genes represores se produjo en respuesta a las ondas de retrotransposones. "La forma en que este tipo de represor trabaja es uniendo una parte a una secuencia de ADN específica y otra parte a otras proteínas para reclutar todo un complejo de proteínas que crea un paisaje represivo en el genoma. Esto afecta a otros genes cercanos, por lo que ahora tiene una nueva capa potencial de regulación disponible para su posterior evolución", afirma.

Las proteínas dedo de zinc KRAB son objeto de intensa investigación para tratar de resolver sus muchos papeles reguladores en el genoma. La idea de que están involucradas en la represión de los genes saltarines no es nueva, puesto que estudios previos realizados por otros investigadores han demostrado que estas proteínas silencian genes saltarines en células madre embrionarias de ratón, pero hasta ahora nadie había sido capaz de demostrar que ocurre lo mismo en las células humanas.

El equipo de la Universidad de California Santa Cruz desarrolló un nuevo ensayo para probar si una proteína concreta de dedo de zinc KRAB podría apagar ciertos genes saltarines. Los primeros autores del estudio, el investigador postdoctoral Frank Jacobs y el estudiante graduado David Greenberg, probaron retrotransposones primates en células no primates empleando células madre embrionarias de ratón que contienen un solo cromosoma humano.

En el entorno de una célula de ratón, los genes saltarines que fueron reprimidos en las células de primates se volvieron activos. Posteriormente, Greenberg desarrolló un ensayo para probar proteínas con dedos de zinc individuales por su capacidad para desactivar un gen saltarín de primate en el ambiente celular de ratón. "Hicimos todas nuestras pruebas en células de ratón porque carecen de todas las proteínas dedo de zinc de primates, así que cuando se ponen retrotransposones de primates en una célula de ratón todos están activos", explica Salama.

Los resultados demostraron que dos proteínas humanas llamadas ZNF91 y ZNF93 se unen y reprimen dos clases principales de retrotransposones (conocidos como SVA y L1PA) que están actualmente o recientemente activos

---

en primates. El científico investigador asistente Benedicto Patena dirigió al estudiante graduado Ngan Nguyen en un análisis minucioso de los genomas de primates, incluyendo la reconstrucción de genomas ancestrales, que mostró que ZNF91 sufrió cambios estructurales hace entre 8 y 12 millones de años, lo que le permitió reprimir elementos SVA.

Experimentos con ZNF93, que cierra retrotransposones L1PA, ofrecieron un ejemplo llamativo de la lucha entre genes saltarines y represores. Los investigadores encontraron que, mientras que es bueno el cierre de muchos elementos L1PA, hay un subconjunto de un linaje recientemente evolucionado de L1PA que ha perdido una sección corta de ADN que incluye el sitio de unión ZNF93. Sin el sitio de unión, estos genes saltarines evaden la represión por ZNF93.

Curiosamente, cuando los investigadores pusieron la secuencia que falta de nuevo en uno de estos genes y la colocaron en una célula de ratón sin ZNF93, encontraron que era mejor para saltar. Así que, incluso aunque la secuencia ayude con la actividad de salto, perderla da al gen saltarín en los primates una ventaja por la que puede escapar de la represión por ZNF93.

"Es una parte de la guinda del pastel para los aficionados de la evolución molecular, ya que demuestra que ésta es una carrera sin fin --subraya Salama--. Las proteínas dedo de zinc KRAB son una rara clase de proteínas que se está expandiendo rápidamente y en evolución en los genomas de mamíferos, lo cual tiene sentido porque los elementos de transposición están en sí mismos continuamente evolucionando para escapar de la represión".

---