

17. Los Genomas como Textos Antiguos, Parte 3

[27 de Junio de 2013. Temas: Genética]

En este artículo comparamos la organización a gran escala de los genomas humano y de chimpancé para comprobar la hipótesis de que sean copias modificadas de un genoma ancestral.

Repaso: la comparación de los genomas como si fueran textos

En los dos últimos artículos de esta serie discutíamos qué características esperaríamos encontrar en las especies similares si éstas descendieran de una población ancestral común. Volviendo a la analogía de nuestro “libro copiado”, esperaríamos lo siguiente:

“Capítulos” y “párrafos” en el mismo orden: Las especies cercanamente emparentadas deberían tener grandes bloques de la secuencia de ADN en el mismo orden. Estos bloques podrían abarcar cromosomas enteros. Incluso en el caso de que encontremos partes reordenadas, el patrón general debe coincidir entre los dos genomas.

“Frasas” y “palabras” que coinciden entre sí: A nivel de los genes individuales, podríamos ver que utilizan la misma (o casi la misma) secuencia de ADN, incluso sin que haya necesidad biológica de ello.

“Errores tipográficos” compartidos entre ambos textos: si existen cambios en la secuencia (mutaciones) podríamos esperar que fueran compartidos en algunos casos, de haber sido copiados de un antecesor común, y que fueran únicos en otros, si se tratara de mutaciones nuevas surgidas después de que las dos especies se separaran.

En resumen, lo esperable es que los genomas de las especies que comparten una población antecesora común parezcan ser copias ligeramente modificadas una de la otra. Como hemos visto anteriormente, esta expectativa se reconoce fácilmente cuando comparamos distintas especies de moscas de la fruta. Con esta idea en mente, ya estamos listos para explorar la posibilidad de que nuestra propia especie surgiera a través de procesos de especiación, realizando la misma clase de comparaciones que con otras especies.

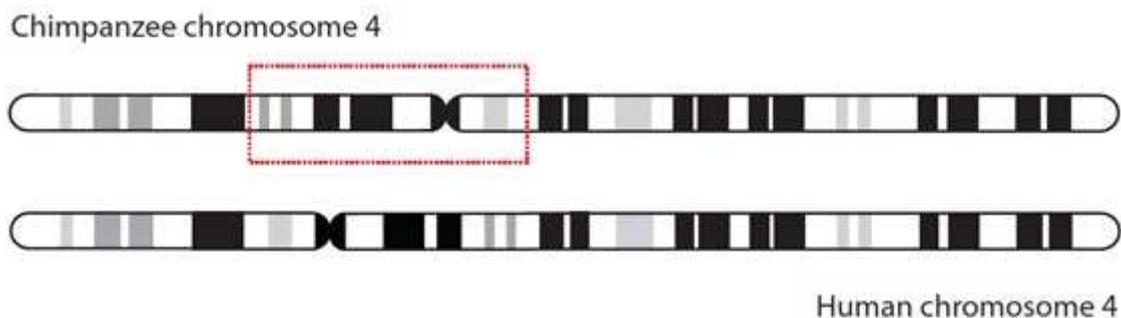
Comparar los genomas de primates a nivel de “capítulos”

La primera evidencia en favor de que los humanos comparten un antecesor con otras formas de vida es directa: hay otras especies con un genoma casi idéntico al nuestro; los genomas de los grandes simios o monos superiores, chimpancés, gorilas y orangutanes. Comparados con nuestro propio “libro”, los “libros” de estas especies coinciden a los niveles de capítulo y de párrafo: las tres especies tienen secuencias de ADN que tienen los mismos genes, en el mismo orden básico, que nosotros. Hay diferencias sutiles, desde luego; bloques de secuencia que han sido reorganizados

por rotura y unión posterior de los cromosomas, como era esperable, pero el patrón general queda claro.

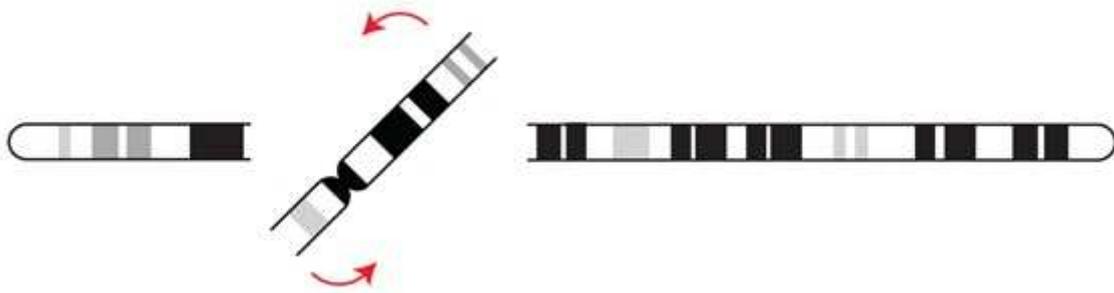
Esta coincidencia a gran escala entre nuestro genoma y los genomas de los homínidos o grandes simios (“great apes”) se conoce desde los años 1970, cuando los investigadores empezaron a comparar la estructura física de los cromosomas humano y de mono utilizando microscopios ópticos lumínicos. Entre el chimpancé y el hombre, la mayoría de los cromosomas coinciden con mucha precisión. En otras palabras, los dos genomas aparecen exactamente como se podría predecir si en realidad fueran copias ligeramente modificadas de un genoma ancestral. Los lectores interesados en ver el patrón de todo el genoma humano, de chimpancé, de gorila y de orangután, pueden referirse a las [figuras](#) de un artículo publicado en 1982.

A pesar de la abrumadora identidad entre la estructura de nuestro genoma y el de los homínidos (grandes simios), las diferencias deberían ser tales que hayan podido surgir a través de mecanismos conocidos si la interpretación correcta es la de la ascendencia compartida, la del antecesor común. Por ejemplo, algunos cromosomas humanos tienen una región en su secuencia que no encaja con la del cromosoma correspondiente en los chimpancés. Cuando estos cromosomas se tiñen con un colorante que se une al ADN, y se examinan con un microscopio óptico, el colorante forma un patrón de bandas que permite comparar las secuencias del cromosoma al nivel de organización de “capítulo”:



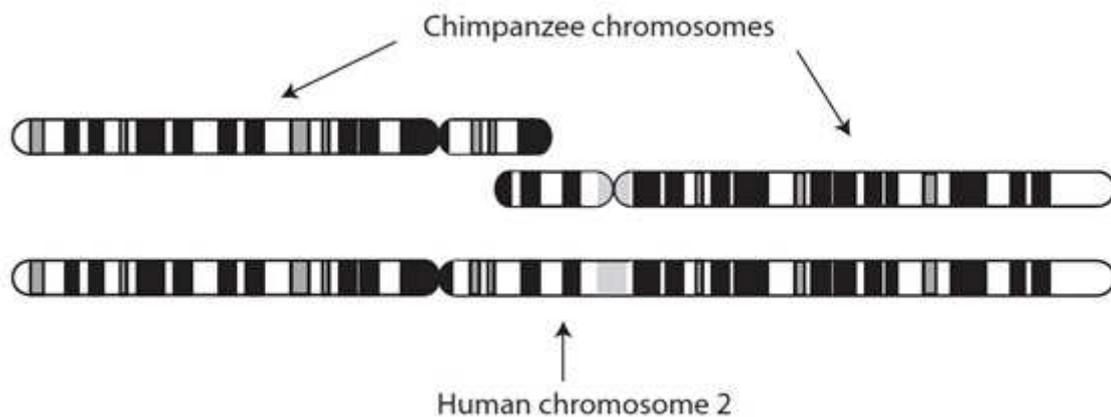
(Imagen basada en Yunis y Prakash, 1982)

En toda su longitud, estos dos cromosomas coinciden en su mayor parte, pero la zona enmarcada en rojo no lo hace. Sin embargo una inspección más detallada mostrará que, incluso dentro de esta región hay una coincidencia, solo que la secuencia está invertida entre los dos cromosomas. Este patrón ya ha sido bien explicado por lo que se conoce como *inversión* cromosómica (un tipo de mutación en la que el ADN se rompe y se vuelve a unir en dos puntos “dando la vuelta” a una sección del cromosoma):



Estos tipos de mutaciones son bastante comunes, y se han observado muchas veces en organismos de experimentación y en humanos, en los que un individuo puede tener esa mutación en uno de sus cromosomas. Mientras que los puntos de rotura de la inversión no destruyan un gen necesario, u originen algún otro problema, este tipo de mutaciones son relativamente inocuas para el individuo que las sufre. Al comparar el genoma humano con el del chimpancé, hay varias cromosomas que muestran evidencias de inversiones, y éstas contribuyen a las sutiles diferencias entre los dos genomas.

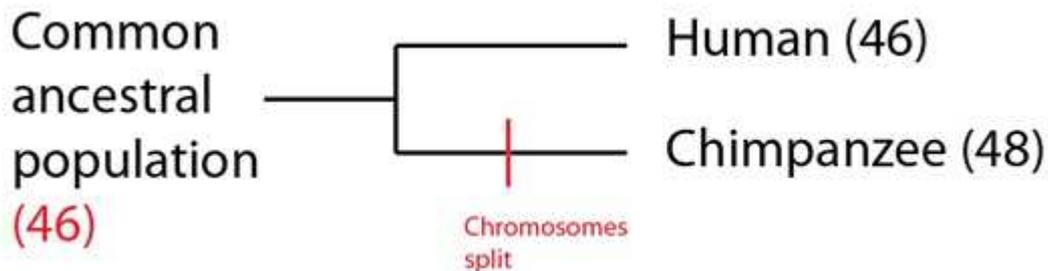
La mayor diferencia entre los humanos y los homínidos (“grandes simios”), a nivel de organización cromosómica, es una correspondencia entre un cromosoma del genoma humano, el cromosoma 2, y *dos* cromosomas de menor tamaño en los homínidos (“grandes simios”):



(Imagen basada en Yunis y Prakash, 1982)

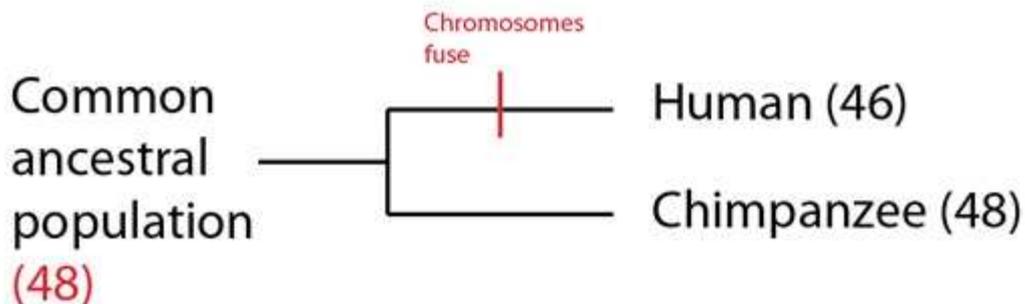
Esta diferencia es la que hace que los humanos tengan un número de cromosomas diferente que el de los chimpancés: los humanos tienen 23 pares, 46 cromosomas en total, mientras que los chimpancés tienen 24 pares, 48 en total. Este patrón sugiere inmediatamente una de dos posibilidades, si es que los humanos y los chimpancés comparten una población ancestral común. La primera opción es que un cromosoma se partiera en dos en un linaje, pero no en el otro. La segunda es que los dos cromosomas más pequeños se unieran para formar uno solo mayor en uno de los linajes. Recordando la analogía de los “errores tipográficos”, podemos representar estas dos opciones como sucesos únicos que alterarían un “texto” original. En la primera opción, la población

original tendría 46 cromosomas, y el linaje que lleva hacia los chimpancés habría sufrido una división cromosómica.



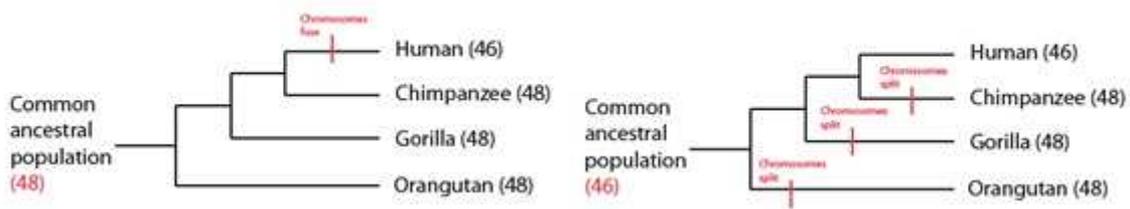
Población común (46) *ancestral* *Humana (46)*
Los cromosomas se dividen
Chimpancé (48)

La segunda opción es que la población original tuviera 48 cromosomas, y que hubiera habido una fusión en el linaje que conduce hacia los humanos:



Los cromosomas se fusionan
Población ancestral común (48) *Humana (46)*
Chimpancé (48)

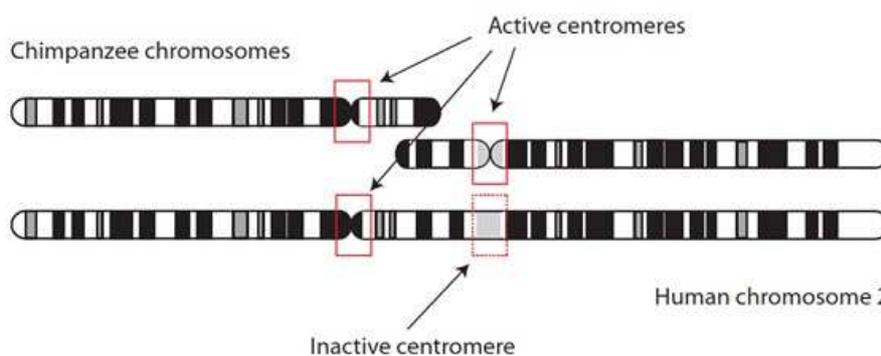
Ambos tipos de sucesos son posibles así que, en principio, a primera vista, no es posible decir cuál de los dos es más probable. Como hemos comentado ya, al hablar de los errores tipográficos al copiar libros, la forma más sencilla de determinar cuál era el texto original era revisar tantas copias como fuera posible. Los otros “grandes simios” (gorilas y orangutanes), también tienen los dos cromosomas más pequeños, o sea 48 en total, sugiriendo que ésta es la estructura original que presentaría la población común antecesora de los humanos y los “grandes simios”. Para explicar el patrón observado a través de la rotura cromosómica, este suceso, raro, tendría que haber sucedido en repetidas ocasiones, en varios linajes, y siempre en el mismo punto:



En consecuencia, la explicación más plausible es que el cromosoma humano 2 resultara de una fusión.

Puede que recordemos haber visto en el colegio de secundaria películas de células dividiéndose, en clase de Biología, con los cromosomas separándose en dos grupos. Esos cromosomas, al separarse, se dirigen a los polos de la célula en división por medio de una secuencia especial del ADN llamada *centrómero*. Esta secuencia permite que la maquinaria celular sujete el cromosoma y lo mueva. Cada cromosoma necesita un centrómero, porque si no la maquinaria celular no podría sujetarlo y tirar de él durante la división celular.

Esta observación hace una predicción: si de hecho el cromosoma 2 humano es el resultado de la fusión de dos cromosomas menores, tendría que tener dos centrómeros inmediatamente después de la fusión. Uno de los centrómeros probablemente dejaría de ser funcional por una mutación al poco tiempo, ya que dos serían redundantes. El cromosoma 2 humano sólo tiene un centrómero funcional, que coincide con el centrómero del menor de los dos cromosomas de chimpancé. Cuando el proyecto genoma secuenció el cromosoma 2 humano, se encontraron los restos mutados de un segundo centrómero precisamente en el mismo punto que se habría predicho que estaría si, de hecho, estos cromosomas fueran copias modificadas unos de otros:



Chimpanzee chromosomes
Active centromeres
Human chromosome 2
Inactive centromere

Centrómeros activos
Cromosomas de chimpancé
Cromosoma 2
Centrómero inactivo
humano

De paso sabemos también ahora que esta fusión cromosómica fue anterior al origen de nuestra propia especie, ya que el cromosoma 2 fusionado estaba presente ya en los homínidos de Denisova, una especie más cercana a la nuestra que la de los chimpancés. Esto indica que el proceso de fusión es un “error tipográfico” que nuestra especie comparte con otras especies cercanamente emparentadas. Trabajos recientes documentan también, [exhaustivamente](#), los eventos que dieron forma a esta región de nuestro genoma, para aquellos que estén interesados en una información más detallada.

Resumiendo

En conjunto, lo que observamos al comparar la estructura general del genoma humano con el de otros primates es que (a) nuestros genomas tienen, de hecho, las características que uno esperaría encontrar si fueran copias de un genoma ancestral compartido, y que (b) las diferencias que observamos son fácilmente explicables por mecanismos que nos son bien conocidos. Estas observaciones apoyan firmemente la hipótesis de que nuestra especie surgió a través de un proceso evolutivo.

En el siguiente artículo profundizaremos más allá del nivel de “capítulo” en la organización genómica, para ver si los datos de la secuencia detallada de los genes individuales también apoyan dicha hipótesis.

Referencias citadas:

Yunis, J.J. y O. Prakash. 1982. The origin of man: a chromosomal pictorial legacy. *Science* 215: 1525-1530.