

Ganar perdiendo en el genoma humano: ¿puede menos ser más durante la evolución?

Juan Antonio García Ranea

Investigador Ramón y Cajal. Departamento de Biología Molecular y Bioquímica. Universidad de Málaga.
ranea@uma.es

6

La idea errónea de que los organismos más complejos son los más evolucionados está fuertemente arraigada en la opinión científica general. Esto es así, porque incorrectamente asumimos que los organismos se adaptan mejor al medio incrementando sus funcionalidades, lo que conlleva, entre otras cosas, un incremento paralelo de su complejidad genética. Como la mejora adaptativa alcanzada mediante el incremento de variantes genéticas se desarrolla a través de un ciclo energéticamente caro e innovadoramente lento como es la duplicación génica, seguida de la divergencia mediante la acumulación de mutaciones, y la selección o fijación de las nuevas variantes génicas en la población, parece, por tanto, contrario al sentido común que una especie mejore su adaptabilidad mediante la lapidación de su herencia genética, perdiendo genes funcionales que tanto ha costado obtener en el largo ciclo creativo de mutación y selección, como se plantea en la hipótesis de que "menos es más" (1). Es por esta razón que la investigación genética se ha centrado más en los genes funcionalmente activos que en los pseudogenes, también denominados genes "desactivados" en este artículo, y que hace referencia a los genes que han perdido su capacidad de producir proteínas funcionales por mutación en el linaje hereditario de una especie.

No obstante, la reducción génica es un mecanismo de adaptación evolutiva muy utilizado, por ejemplo, por las bacterias, donde especies cercanas en la evolución muestran gran disparidad en su tamaño genómico y complejidad funcional (e.g. los generos *Buchnera* y *Escherichia*) (2). La falta de un conocimiento más profundo sobre el hipotético significado de la pérdida adaptativa de genes funcionales en la evolución de los genomas de mamíferos, explica la importancia de ciertos trabajos orientados a esta área de investigación como son los estudios de Zhu et al., 2007 (3). En este trabajo, los investigadores aplican un ingenioso método para la identificación sistemática de genes desactivados tras haberse mantenido funcionales en los últimos 75 millones de años en el linaje evolutivo de los humanos.

Como resultado de este estudio se llegaron a predecir computacionalmente un total de 26 genes inactivados recientemente tras haber permanecido funcionales durante millones de años desde su aparición en el genoma humano, así como un total de 16 pseudogenes previamente desconocidos. Este trabajo, además de completar estudios previos sobre la formación de pseudogenes en el genoma humano (4), contribuye significativamente a la mejor comprensión de este fenómeno genético tan particular, como es la pérdida adaptativa de la función de genes en organismos eucarióticos superiores, un área científica escasamente documentada hasta ahora.

La frecuencia de genes adaptativamente desactivados mostrada en este estudio es con bastante seguridad una sub-estimación de la incidencia real de este proceso evolutivo. Es importante tener en cuenta que la aplicación de un filtro selectivo muy conservativo y las limitaciones en la sensibilidad de los métodos aplicados en la detección de estos genes hace más probable la generación de falsos negativos. O sea, que pérdidas funcionales verdaderamente adaptativas de genes no sean detectadas por el sistema o que éstas sean descartadas por los filtros de selección.

La baja sensibilidad de los métodos de detección se explica por la dificultad de obtener pruebas fehacientes de eventos ventajosos de inactivación génica. La pérdida adaptativa de genes es difícil de demostrar puesto que el mismo efecto mutacional que lleva a la inactivación de un gen puede ser provocado por causas evolutivas completamente opuestas, como son, por un lado, la relajación de la selección sobre genes redundantes o prescindibles que llevan rápidamente a la creación de un pseudogen, y por el contrario la mejora de la adaptabilidad en respuesta a condiciones ambientales cambiantes como en los casos que nos ocupan. Por tanto, distinguir pérdidas funcionales adaptativas entre el cúmulo total de pseudogenes presentes en un genoma requiere disponer de evidencias adicionales que permitan probar una selección direccional. Esto último es claramente difícil de obtener puesto que desde el momento en que un gene es inactivado mediante selección adaptativa, comienza a acumular mutaciones a la misma tasa neutral con el que muta todo el fondo genómico incluyendo los pseudogenes que nunca fueron funcionales.

De todas formas, aunque la lista de genes selectivamente desactivados es probable que aumente en el futuro de la mano de mejoras en la sensibilidad de los métodos, o por el simple hecho de contar con un mayor número de genomas secuenciados con los que comparar, no cabe duda que éste va a ser siempre un mecanismo genético raro de adaptación evolutiva. Los datos con los que contamos actualmente apuntan a que la gran mayoría de los pseudogenes caracterizados son genes que murieron (se inactivaron mutacionalmente) justo en el momento o poco después de aparecer duplicados en el genoma (4, 5).

La menor frecuencia de desactivaciones adaptativas en comparación con las no-adaptativas responde seguramente al coste implícito en tal proceso evolutivo. La pérdida completa de una función, ligada a la desactivación y degeneración de un gen en todo un linaje filético, es un proceso muy difícil de revertir cuando las circunstancias vuelven a cambiar haciendo

que la restauración de dicha función pueda ser de nuevo ventajosa. Es por esta razón que sería esperable que la mayoría de genes que sufren desactivación funcional adaptativa probablemente se mantengan en las poblaciones como alelos recesivos (inactivos) co-existiendo con sus equivalentes funcionales en genomas diploides como el humano (con una copia en cada cromosoma). Ejemplos clásicos de este fenómeno son la alta frecuencia observada para algunos de los alelos recesivos relacionados con hemoglobinopatías en ambientes con alta incidencia de la malaria (6), donde la heterocigosis de un alelo recesivo y otro funcional produce una ligera mayor resistencia a la malaria sin causar hemopatías graves, mientras que los individuos homocigóticos de dos alelos recesivos incrementan su resistencia a la malaria a costa de sufrir anemia.

Las mutaciones que causan pérdida de función en un gen concreto son más probables que ocurran que aquellas mutaciones que confieren una mejora funcional, por la misma razón que es más probable romper un televisor tras propinarle una patada que aumentar su calidad de imagen. Por tanto, la desactivación funcional de un gen puede ser un mecanismo de rápida respuesta adaptativa a cambios en el patrón de la presión selectiva. Al menos 80 genes humanos fueron desactivados en los últimos 6-7 millones de años desde su separación de los chimpancés (4). Entre otras funciones, en este grupo de 80 genes desactivados en humanos encontramos una sobre-representación de funciones quimiorreceptoras y del sistema inmune. Esta pérdida de funciones es consistente con muchas de las diferencias observadas entre humanos y chimpancés en el sentido del olfato, la dieta, el comportamiento o la susceptibilidad a patógenos. Es posible que la inactivación de genes esté también detrás de otros cambios en *Homo sapiens* tras su separación de los chimpancés, tales como un mayor tamaño cerebral, el bipedalismo, o la capacidad del lenguaje. Por ejemplo, se especula que la reducción de los músculos maxilares, producido por la inactivación del gen humano de la miosina Myh16, probablemente ha permitido la expansión del cerebro humano (7).

El estudio de genes desactivados tras una larga vida funcional ahonda aún más en nuestro pasado evolutivo, dejando atrás el momento en el que nos

separamos de los primates, y retrayéndose 75 millones de años atrás hasta llegar a nuestro antepasado común con el perro, el ratón y otras especies de mamíferos (3). Igualmente, el grupo de funciones llevadas a cabo por estos genes veteranos en la evolución de los mamíferos y desactivados en humanos es muy variada. Encontramos genes implicados en la regulación hormonal, en el desarrollo de cerebelo o en la apoptosis, sugiriendo cambios en nuestra especie mediados por la desactivación funcional de dichos genes. Se sabe que alguno de estos genes ancestrales e inactivos en humanos son todavía funcionales en ratón, y otros sería esperable que fuesen funcionales en otras de las especies de mamíferos, incluyendo quizás algunos homínidos. Estas diferencias en los grupos de genes activados o desactivados según las especies es de particular importancia cuando se trata de usar animales próximos a nuestra especie como modelos experimentales en los que estudiar sistemas o procesos biológicos que puedan estar afectados en humanos por la inactivación específica de genes.

Nos encontramos al comienzo de un interesante viaje de descubrimientos en este campo de la genética con bastantes enigmas que resolver en el camino hacia una mejor comprensión de este fenómeno y sus implicaciones evolutivas. Nos intriga saber cómo genes largamente funcionales llegan a desactivarse dentro del genoma humano.

7



Bibliografía citada:

1. Olson MV. When less is more: gene loss as an engine of evolutionary change. *Am J Hum Genet* 64: 18-23, 1999.
2. Ranea JA. Genome evolution: micro(be)-economics. *Heredity* 96: 337-338, 2006.
3. Zhu J, Sanborn JZ, Diekhans M, Lowe CB, Pringle TH, Haussler D. Comparative genomics search for losses of long-established genes on the human lineage. *PLoS Comput Biol* 3: e247, 2007.
4. Wang X, Grus WE, Zhang J. Gene losses during human origins. *PLoS Biol* 4: e52, 2006.
5. Lynch M, Conery JS. The evolutionary fate and consequences of duplicate genes. *Science* 290: 1151-1155, 2000.
6. Ringelhan B, Hathorn MK, Jilly P, Grant F, Parniczky GA. A new look at the protection of hemoglobin AS and AC genotypes against plasmodium falciparum infection: a census tract approach. *Am J Hum Genet* 28: 270-279, 1976.
7. Stedman HH, Kozyak BW, Nelson A, Thesier DM, Su LT, Low DW, Bridges CR, Shrager JB, Minugh-Purvis N, Mitchell MA. Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. *Nature* 428: 415-418, 2004.