

El bueno, el malo y el mobiloma

Edgar Reyna Rosas

Pensar quiénes somos y qué tan diferentes somos de los demás organismos termina por hacernos creer que somos individuos inigualables y que todo gira alrededor nuestro, sin tomar en cuenta el tiempo y los seres que aparecieron antes y después en este mundo. Todo lo que se sabe hasta ahora hace evidente que sólo somos un pequeño eslabón en el desarrollo de la vida en la Tierra, sujeto a un sinfín de interacciones con su entorno. Además, ese eslabón que somos cada uno de nosotros, se modifica continuamente de manera casi imperceptible. Las interacciones tienen lugar con componentes bióticos o abióticos, con entes tan grandes como un elefante o con entidades tan diminutas como bacterias y virus, y muchas veces con más de uno de todos ellos a la vez. Algunas de estas interacciones pueden verse como pequeñas historias fantásticas que demuestran el increíble curso de la vida y su evolución.

La historia del humano que se convirtió en una matrioska genómica

Hace no mucho tiempo, por allá del 2012, hubo una persona que acudió con el oftalmólogo debido a una infección en el ojo, al parecer causada por agua contaminada con la que el paciente lavó su lente de contacto. Al analizar la muestra proveniente de la infección, el médico confirmó su sospecha: se trataba de

una queratitis causada por una ameba que comúnmente se encuentra en aguas contaminadas. En instituciones de salud de países desarrollados analizar genomas de microorganismos encontrados en pacientes es cosa rutinaria. Y en este caso el resultado dejó sorprendidos a todos: en el análisis del genoma del patógeno no sólo se identificó al sospechoso, sino que dentro de él existían ¡dos genomas más!, el de una bacteria y el de un virus, un megavirus para ser precisos (ver "Megavirus ¿El eslabón perdido?" en *Cienciorama*). Y ahí no acaba lo sorprendente de la historia, cuando se estudiaron los genomas en detalle, resultó que dentro del megavirus había un "virófago" llamado Sputnik 2, que es un virus capaz de infectar otros virus. Pero para poner la cereza a la historia, dentro del virófago había una secuencia genómica llamada transpovirón, o sea, un ente aún más sencillo que un virus capaz de integrarse al ADN del virus y aprovecharse de éste como un vehículo para su propagación o como se le conoce en el mundo de la biología molecular, un mobiloma.

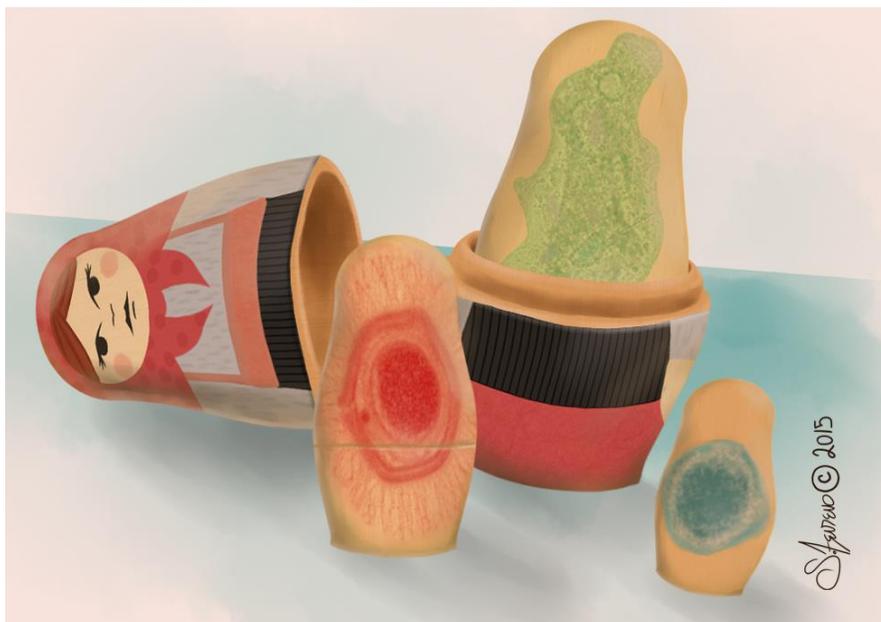


Fig. 1 Cada uno los protagonistas infecciosos de este texto, representados en forma de matrioskas, un juguete de madera ruso que consiste en una muñeca hueca, que tiene en su interior otra muñeca igual pero más pequeña y otra y otra, y así sucesivamente.

Esta historia inevitablemente nos hace pensar en las matrioskas rusas, donde muñecas idénticas pueden irse metiendo una dentro de otra. En nuestra historia no hay humanos diminutos habitando a uno común y corriente como tú o yo, pero es sorprendente ver ejemplos de organismos que se alojan en otros infectándolos y que a su vez alojan a otros agentes infecciosos; o sea, nunca imaginamos que ¡el virus del virus tuviera otro virus! Por lo general, los humanos tendemos a pensar en nosotros mismos como un ente susceptible de ser invadido por organismos que se benefician de nuestro cuerpo, como las bacterias, amebas y virus, entre otros, pero gran parte de estas infecciones o invasiones suceden por las similitudes entre ellos que les permiten beneficiarse unos de otros, y esto es resultado de cientos de años de evolución que les han permitido conservar además elementos muy antiguos que compartimos con ellos.

Algunas de las propiedades genómicas que compartimos con otros organismos se deben a la existencia de pequeñas secuencias dentro de un genoma, que tienen la propiedad de salirse, saltar e insertarse en otra parte del mismo genoma o en el genoma de otros. Por supuesto que estas inserciones son consideradas en primera instancia como invasivas y perjudiciales, ya que a veces pueden provocar una alteración en el funcionamiento de la célula. Sin embargo, este suceso ocurre más frecuentemente de lo que creemos y además permanece ahí. A estos segmentos se le conoce como elementos genéticos móviles (MGE por sus siglas en inglés) o mobilomas, y se encuentran en todos los niveles de organización celular y no celular, y se piensa que han existido desde el comienzo mismo de la carrera evolutiva como parte importante de todos los organismos que han existido y existen hoy día.

Mobilomas de chile, mole y pozole

Los mobilomas son considerados uno de los principales factores por los cuales los organismos evolucionan, por lo tanto podríamos decir que son de suma importancia para todos los seres vivos. Y una de las cosas que los hace especiales es su tamaño pequeñísimo que facilita su integración al genoma. Es como si le pegáramos una bolita de plastilina a una gran bola y que eventualmente pasara a

ser parte de ella, pero que a su vez sea posible robarle un pedacito y pegárselo a otra y que pareciera que no hubo cambios, aunque eventualmente los colores de las bolitas sí provocan un cambio de color o tamaño, es entonces que se tiene una nueva bola distinta a las anteriores y ¡eso es la evolución!



Fig. 2 Pelotas de plastilina formando una nueva a partir de mezclarse con otras. Imagen tomada del sitio <https://menudaciencia.wordpress.com/tag/plastilina/>

Por la información que hoy tenemos, podemos decir que algunos mobilomas surgieron de los genomas de virus y otros tantos de ciertos intermediarios genéticos de las células como algún ARN. Hoy en día existen varias formas de mobilomas que se clasifican por su origen, conformación o función. Pero todos ellos tienen en común el hecho de que pueden ser considerados elementos independientes o transponibles (TE, por sus siglas en inglés). Esto implica que a diferencia de la mayoría de los genomas o partes de éstos, los mobilomas no necesitan nada para poder funcionar. Por ejemplo, si soy un albañil y tengo que construir un muro, su armado depende de mí, de que escoja las piedras, de que las cargue para agruparlas y delimitar su forma. Pero bajo este símil los mobilomas serían un cierto tipo de piedras que se integran a la pared por sí solas ya que son capaces de moverse hasta el muro e insertarse en él sin la ayuda de nada o nadie. Y al igual que hay muchos tipos de piedras que comparten características, los mobilomas comparten características con los virus y los plásmidos como su

tamaño, su composición u origen, pero estos últimos no presentan esta independencia para funcionar que tienen los mobilomas.



A los mobilomas provenientes de virus se les llama transposones o retrotransposones. Se identifican por tener tres genes característicos, uno que les permite integrarse al nuevo genoma (segmento gag en la fig.3A), otro que le permite generarse a sí mismos (segmento pol en fig.3A) y uno más que permite crear las nuevas partículas virales (segmento env fig.3A).

Los mobilomas que han dejado de pertenecer a un virus y ahora están en el genoma de las células –sí, todos los organismos vivos contenemos segmentos virales– siguen siendo muy parecidos a los virus y su principal diferencia es que han perdido el segmento env, y son llamados LTR (Long Terminal Repeats) ya que en su secuencia tienen segmentos de nucleótidos que se repiten periódicamente (ver figura3B).

Asimismo, existen dos tipos de mobilomas derivados del ARN de células llamados LINE o SINE. Los primeros son mobilomas grandes, de ahí su nombre Long Interspersed Elements (elementos largos intercalados) y en los genomas de mamíferos son muy comunes, por ejemplo los llamados L1 (figura3C). Los SINE

(Short Interspersed Elements) son pequeños y debido a esto suelen expresarse junto con los LINE para poder insertarse en otros sitios o genomas (figura3D).

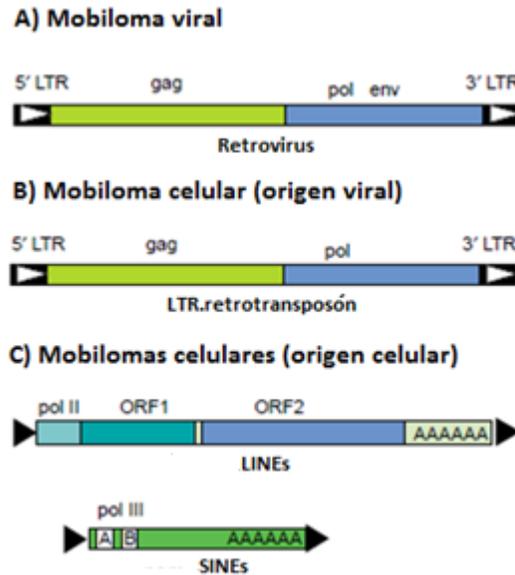


Fig.3 Distintos tipos de mobilomas provenientes de un origen viral o celular. A) Se muestran los genes característicos de los virus (gag, pol, env). B) Se muestra la similitud que aún poseen con los mobilomas virales. C) Se muestran los distintos genes y sus secuencias repetidas así como sus longitudes.

Hasta donde sabemos, los mobilomas están presentes en todos los genomas existentes. En el ser humano constituyen el 45% de su ADN, en ratones el 37%, y en el maíz casi el 90%. Los LTR constituyen aproximadamente el 8% del ADN de un humano, mientras que los L1 (LINE-1) del 17 al 20% del ADN, pero no todas son activas. En nosotros al menos uno de cada 50 espermatozoides lleva una retrotransposición.

Hasta el momento parece que los responsables de esta gran mezcla de genomas son los virus y sus extrañas formas de funcionar. Sobre todo cuando sabemos que ellos en sí son considerados un mobiloma, pero el hecho de que existan virus como sputnik muestra que nada es mejor o peor que otras cosas, sino que sólo forma parte de la gama de propiedades que existen en las secuencias génicas y en su evolución.

Sputnik: de la inmensidad a lo microscópico

Sputnik fue descubierto en 2008 e hizo evidente la complejidad que los mobilomas pueden llegar a tener, ya que fue el primer reporte de un virus infectando a otro virus de manera similar a lo que hacen los virus con las células. Pero también podríamos considerarlo como un mobiloma afectando a otro mobiloma.

Estos virus necesitan de otro que los hospede y replique en una célula para poder utilizar sus métodos de infección. En su genoma presentan un plásmido lineal pequeño que se asemeja a un mobiloma y que por estar dentro de un virus se denomina transpovirión. Esto significa que sputnik es un intermediario o vehículo por el cual se propaga este transpovirión; el megavirus es el vehículo de Sputnik y la ameba es el vehículo del megavirus, es efectivamente ¡como una matrioska!

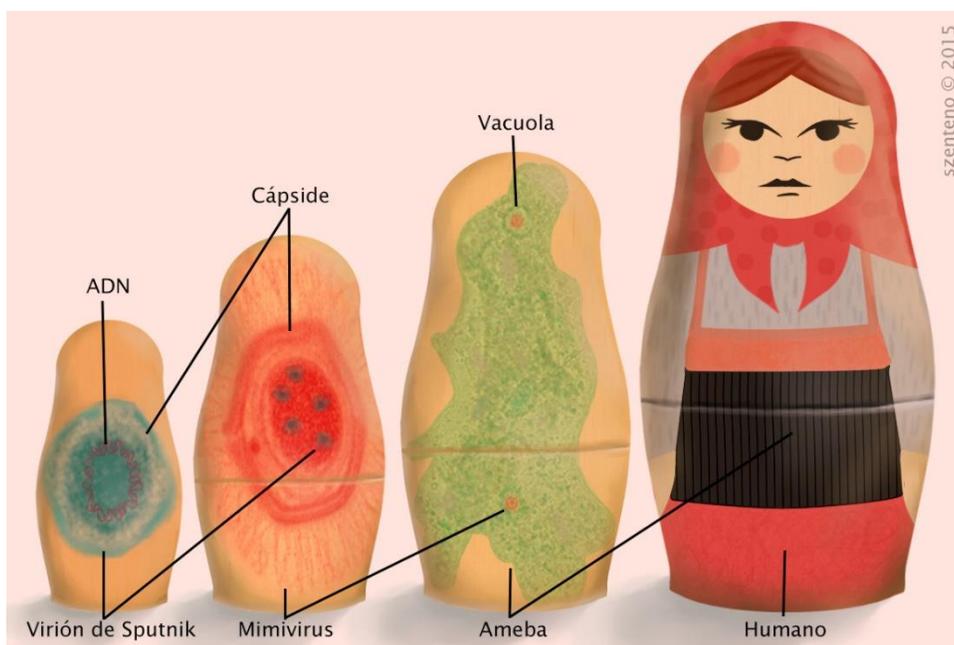


Fig. 4 Representación aproximada de la relación patógeno-hospedero en donde se observa desde el genoma de Sputnik hasta el humano conteniendo a todos los participantes.

El quita y pone de los mobilomas

La distribución de los mobilomas es aleatoria, sin embargo se han encontrado localizaciones preferenciales de ciertos mobilomas. Por ejemplo las secuencias Alu (del grupo de mobilomas SINE) se encuentran en regiones del genoma que no son

genes, mientras que las secuencias L1 (de los mobilomas tipo LINE) se encuentran dentro de genes. Su presencia o cercanía en genes puede estar regulando positiva o negativamente, algo que se ha observado por ejemplo en el cromosoma sexual X, el cual presenta elementos L1 que pueden estar afectando su tasa de recombinación; es decir, ocasionando que un cromosoma no sea funcional y se comprometa su función correcta.

Estas inserciones pueden propiciar un nuevo significado génico, por ejemplo se han asociado diversas enfermedades a la modificación de genes con mobilomas. Algunas de las reportadas son hemofilia, resistencia a insulina en diabetes tipo II, cáncer de mama y neurofibromatosis, entre otras.

Otro aspecto relevante es que las inserciones de mobilomas no son iguales en otros organismos; es decir, a cada especie se puede agregar un mobiloma en una forma específica y si éste se fija en el genoma permanece en las siguientes generaciones haciendo de la secuencia una característica para dicha especie. Esto ha servido para poder trazar relaciones filogenéticas como ha sucedido en ballenas, primates o poblaciones humanas.

Los rastros imaginarios de una historia incierta

Por lo tanto, estudiar el genoma de virus y sus mobilomas ha servido para concluir muchas cosas sobre la vida y su evolución. Se ha podido determinar que los virus son más abundantes que los organismos celulares, que los genes virales son más numerosos que los celulares y también que los virus han estado en el planeta hace mucho más tiempo del que se pensaba. Pero la discusión se ha tornado más compleja que sólo determinar quién fue primero si los virus o la célula, ya que lo importante ya no son ellos sino el genoma y que ha pasado con él durante la historia; por eso actualmente hay hipótesis que tratan de dilucidar quién es responsable de estar pasando segmentos génicos entre virus y células.

Algunos científicos sostienen que el verdadero flujo e incidencia de la transformación de los organismos sucede de las células a los virus, y que lo que presenciamos como virus son las sobras de genes celulares y por lo tanto que los virus han jugado un papel menor en la incidencia evolutiva, más bien como un

daño colateral de un proceso que sólo involucra el cambio celular llamando a esto "el paradigma de los virus carteristas" donde los carteristas son aquellos que te roban sin que te des cuenta y por lo tanto los virus roban genes celulares sólo para transferirlos a otros organismos promoviendo la evolución celular. Mientras que otro grupo de científicos sostiene todo lo contrario; esto es, que el mayor flujo de genes que han obtenido las células es gracias a que los virus están creando nuevos genes y transfiriéndolos a las células al infectarlas.

Opino que ambas teorías no son incorrectas sino que deben ser incluyentes, ya que los datos que sustentan ambas hipótesis son ciertos; sin embargo delimitar un rastro que dilucide cuál es la verdadera, es casi imposible dados los cambios que sufren los genomas gracias a los mobilomas.

Aunado a esto, los genomas más complejos no están compuestos de una mayor cantidad de genes, sino de secuencias que no son genes, llamadas secuencias regulatorias o mobilomas. Es por eso interesante pensar que la evolución no ha surgido principalmente por la adquisición de secuencias que codifican para genes, sino que la adquisición de mobilomas ha permitido que se conviertan en secuencias reguladoras y por tanto más sofisticadas.

Así pues no podemos señalar a alguien como responsable de nada y mucho menos quién es el bueno o malo en esta película. Más bien parece señalar que todos somos parte de lo mismo, justo como una matrioska, donde la perspectiva cambia dependiendo en qué muñeca nos enfoquemos, pero en realidad todo es lo mismo pero a una distinta escala de complejidad genómica, desde los mobilomas hasta las células, y crea una dinámica de evolución muy compleja de entender, pero equilibrada y que se sigue manteniendo en todos los organismos hoy en día.

Bibliografía

- Forterre P., Prangishvili D., "The major role of viruses in cellular evolution: facts and hypotheses", *Current Opinion in Virology* (2013) 3:558-565.
- Desnues C., La Scola B., Yutin N., Fournous G., Azza S., Jardot P., Monteil S., Campocasso A., Koonin E.V., Raoult, "Provirophages and transpovirons as the diverse mobilome of giant viruses", *Proc Natl Acad Sci.* (2012) 30;109(44):18078-83.

- Deininge P.L1, Moran J.V., Batzer M.A., Kazazian H.H. Jr., "Mobile elements and mammalian genome evolution!"; *CurrOpin Genet Dev.*(2003) 13(6):651-8.