

Títol: Genoma i recombinació: traçant la història evolutiva dels humans

Premi: Premi de Comunicació Científica Joan Lluís Vives (dotzena edició)

Modalitat: b) ciències bàsiques, ciències de la salut, enginyeries i architectures.

Autor: Marta Melé Messeguer

Títol de la tesi doctoral: Incorporating recombination into the study of recent human evolutionary history.

Genoma i recombinació: traçant la història evolutiva dels humans

Quina informació hi ha al nostre genoma?

Ara fa exactament 10 anys que es va publicar la seqüència del Genoma Humà, tota una fita en la història de la ciència. Per què és tan important, però, conèixer la seqüència del genoma humà?

El genoma és el conjunt de tota la informació hereditària d'un individu. Aquesta informació es troba al nucli de cada una de les cèl·lules del nostre cos i, de fet, és el llibre d'instruccions de la cèl·lula ja que els indica què han de fer en cada moment: quan multiplicar-se, quines substàncies han de produir i, fins i tot, quan han de morir. Tota aquesta informació es troba emmagatzemada en forma d'una molècula molt llarga que es diu àcid desoxiribonucleic o DNA i que és una cadena de només quatre tipus d'unitats més petites que es diuen nucleòtids: A, T, C, G. El nostre material genètic -o DNA- es troba compactat al nucli de la cèl·lula formant els cromosomes. Els humans tenim 23 parells de cromosomes, és a dir 46, la meitat dels quals els hem heretat de la nostra mare i l'altra meitat del nostre pare.

Els gens són fragments de DNA que contenen instruccions per a la síntesi de proteïnes. Cada gen es diu que "codifica" per una proteïna, és a dir, conté la informació per a sintetitzar un tipus determinat de proteïnes. Mentre que els glúcids (sucres) o els lípids (greixos) són una font d'energia per a l'organisme, les proteïnes són les qui en realitzen les funcions bàsiques. Per exemple, l'hemoglobina transporta oxigen dels pulmons cap a les cèl·lules, els anticossos ens protegeixen dels patògens, els enzims digestius ens permetran dividir els aliments en trossets més petits de manera que els puguem absorbir...

Tanmateix, la major part del nostre genoma no conté gens. Curiosament, aquestes regions que no tenen cap funció coneguda són les que ens poden aportar més informació sobre la nostra història evolutiva.

Generant diversitat: mutació i recombinació

Una mutació és un canvi a la seqüència del DNA. Quan les cèl·lules es divideixen, cal generar dues còpies del genoma per tal de passar una còpia a cada cèl·lula filla. De vegades, algun nucleòtid es pot copiar de manera incorrecta i donar lloc al que anomenem substitucions o canvis a la seqüència del DNA. Com que la majoria del genoma no codifica per gens, aquests canvis generalment no tenen cap efecte perjudicial per als individus. Quan es produeixen durant la formació de cèl·lules sexuals (espermatozous i oòcits), aquests canvis passen a la descendència i s'aniran transmetent de generació en generació de manera que es van acumulant a la població al llarg de les generacions. De fet, la distribució d'aquestes substitucions a les poblacions humanes és la que ens permet estudiar la seva història evolutiva. La mutació, per tant, genera diversitat a les poblacions i podem utilitzar aquesta diversitat per inferir, per exemple, com les poblacions humanes han canviat al llarg del temps.

D'altra banda, durant la formació de les cèl·lules sexuals, té lloc l'altre procés més important de generació de diversitat genètica: la recombinació. Durant la formació de les cèl·lules sexuals, el nombre de cromosomes de la cèl·lula ha de passar a ser la meitat per formar el que coneixem com a espermatozous i oòcits, que han de tenir 23 cromosomes respectivament. Curiosament, els espermatozous i els oòcits no obtindran un dels dos possibles cromosomes homòlegs dels pares sinó que obtindran una barreja dels dos gràcies al procés de la recombinació. Durant la recombinació, els dos cromosomes homòlegs dels progenitors es trenquen pel mateix punt i s'intercanvien les cadenes de DNA (Figura 1) de manera que durant aquest procés es generen nous cromosomes (o noves combinacions) que són les que passaran a la descendència.

Així doncs, la recombinació també genera diversitat i les noves combinacions de gens que crea poden fer que apareguin individus a la població que estiguin millor adaptats a l'ambient. Les recombinacions, igual que les mutacions, deixen un senyal a la seqüència que perdurarà al llarg de les generacions. Tanmateix, el trencament del cromosoma que permet que la recombinació tingui lloc tendeix a passar en alguns punts del genoma anomenats punts calents. La conseqüència d'això és que els senyals que deixa la recombinació, al cap de moltes generacions s'esborraran ja que les noves recombinacions tindran lloc en aquell mateix punt. Per tant, les recombinacions que podem estudiar seran sempre relativament recents en la història d'una població.

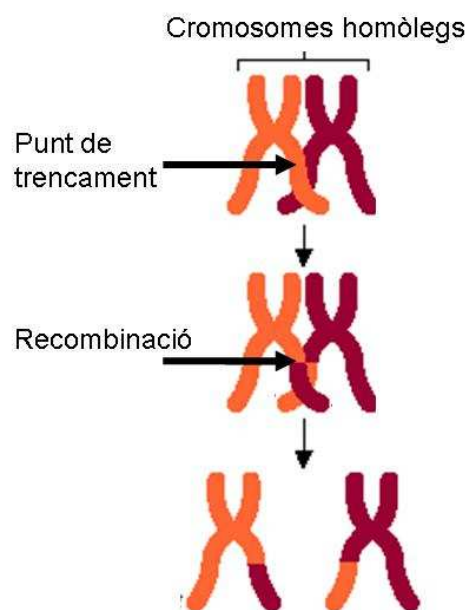


Figura 1. Aquesta figura mostra què és la recombinació. Inicialment, abans de formar-se els espermatozous o els oòcits, la cèl·lula té 23 parells de cromosomes homòlegs (46 cromosomes en total). Gràcies al procés de la recombinació, els dos cromosomes homòlegs s'ajuntaran i s'intercanviaran les cadenes de manera que formaran dos cromosomes nous diferents. Després, els cromosomes homòlegs se separaran i tindrà lloc la formació de les cèl·lules sexuals amb només 23 parells de cromosomes cada una.

Què sabem de la història evolutiva dels humans?

L'estudi de la història dels humans combina diferents disciplines: la paleontologia és l'estudi del registre fòssil; l'arqueologia se centra en l'estudi de les restes materials que han estat modificades pels humans com ara eines, etc.; la genètica, per la seva banda, utilitza la informació que hi ha al nostre genoma per traçar la nostra història evolutiva. Gràcies a l'estudi combinat de totes aquestes disciplines avui sabem que tots els humans provenim de l'Àfrica i que fa 200.000 anys els nostres ancestres africans ja feien eines i tenien una aparença similar a la nostra. És per això que els anomenem humans anatòmicament moderns.

Un grup d'aquests ancestres africans va decidir aventurar-se fora de l'Àfrica i iniciar un llarg viatge fa 50.000 anys. Al llarg de moltes generacions, aquest viatge va portar a la colonització de la resta del món des d'Europa fins a Austràlia passant per Melanèsia, l'Est d'Àsia i les Amèriques. Això ho sabem perquè d'una banda s'han trobat fòssils humans de més de 100.000 anys d'antiguitat a l'Àfrica però no fora. D'altra banda, les eines associades a humans moderns més antigues també s'han trobat a l'Àfrica. Finalment, la diversitat genètica de les poblacions humanes de l'Àfrica és molt més gran que les de fora d'aquest continent.

Mesurant la diversitat genètica de les poblacions encara podem obtenir molta informació sobre la nostra història recent, sobre quines rutes varen seguir els primers humans que varen sortir de l'Àfrica i sobre quines poblacions són més antigues. Per entendre-ho, ens hem d'imaginar que a l'Àfrica fa 100.000 anys hi havia molta variabilitat genètica (a la Figura 2 la diversitat es veu en forma de boletes de diferents colors) i això és degut a que els humans moderns varen estar molt temps vivint allà i varen anar acumulant variabilitat a través de mutacions i recombinacions. En algun moment al voltant de fa 60.000 anys, un subconjunt dels nostres ancestres africans va sortir d'Àfrica i va començar un llarg viatge que a través de diverses generacions, portaria a la colonització de la resta del món. Així, doncs, com que els individus que van sortir de l'Àfrica eren tan sols una mostra de la variabilitat total del continent, fora d'aquest continent hi ha molta menys diversitat. A la figura, cada color representa una variant genètica. A l'Àfrica, totes les variants hi són presents mentre que tan sols una part –en aquest cas, quatre colors- estan presents fora d'aquest continent. Això ens indica d'una banda que les poblacions africanes són més antigues i de l'altra, que tota la població de fora de l'Àfrica prové d'un grup que va sortir d'Àfrica fa milers d'anys.

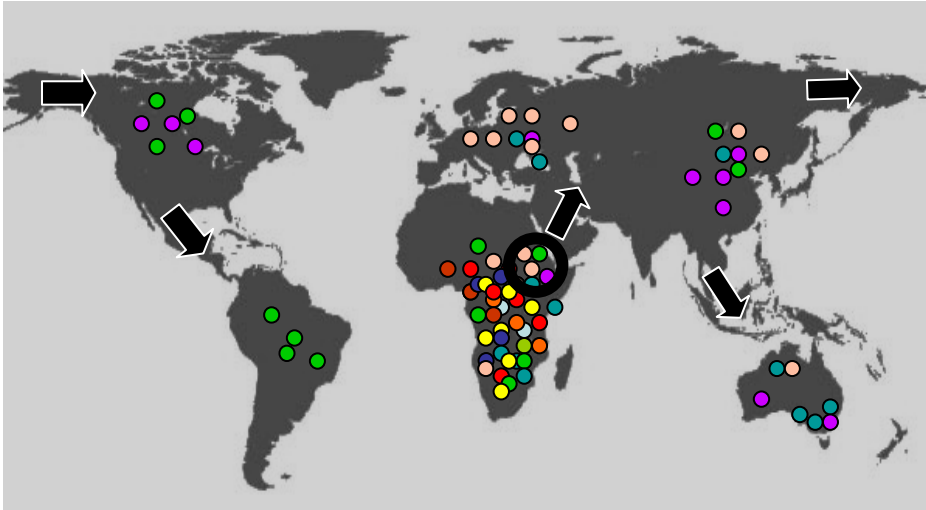


Figura 2. Aquesta figura mostra els patrons de diversitat genètica que es veuen en estudiar les poblacions humanes actuals. Veiem que a l'Àfrica hi ha molta diversitat (molts colors diferents) mentre que fora de l'Àfrica n'hi ha molta menys. De fet, tots els colors que veiem fora d'Àfrica, estaven inicialment presents dins d'aquest continent i això fa pensar que provenim d'allà. A mesura que ens anem allunyant d'Àfrica, el nombre de colors diferents que veiem disminueix i així a l'est d'Àsia tenim quatre colors diferents, al nord d'Amèrica dos i a sud-Amèrica només un. Mirant els patrons de diversitat, doncs, podem entendre com els humans moderns varen colonitzar la Terra.

Tanmateix, el que no està tant clar són les rutes que els primers colonitzadors humans varen seguir just després de sortir de l'Àfrica. Cap a on van anar? I per on? Estudis genètics recents semblen apuntar que tot just sortint de l'Àfrica, els nostres ancestres van seguir la costa fins arribar ràpidament a l'Índia, el sud-est Asiàtic i Austràlia on s'han trobat fòssils humans d'uns 40.000 anys d'antiguitat. No obstant, encara queden moltes preguntes per respondre: per on varen sortir de l'Àfrica? Per Egipte? O varen creuar l'estret de Bab-el-Mandeb, al sud de la península Aràbiga? Quan van començar a anar cap al nord, ho varen fer des de l'Índia o van tombar a l'esquerra abans d'arribar a l'Índia?

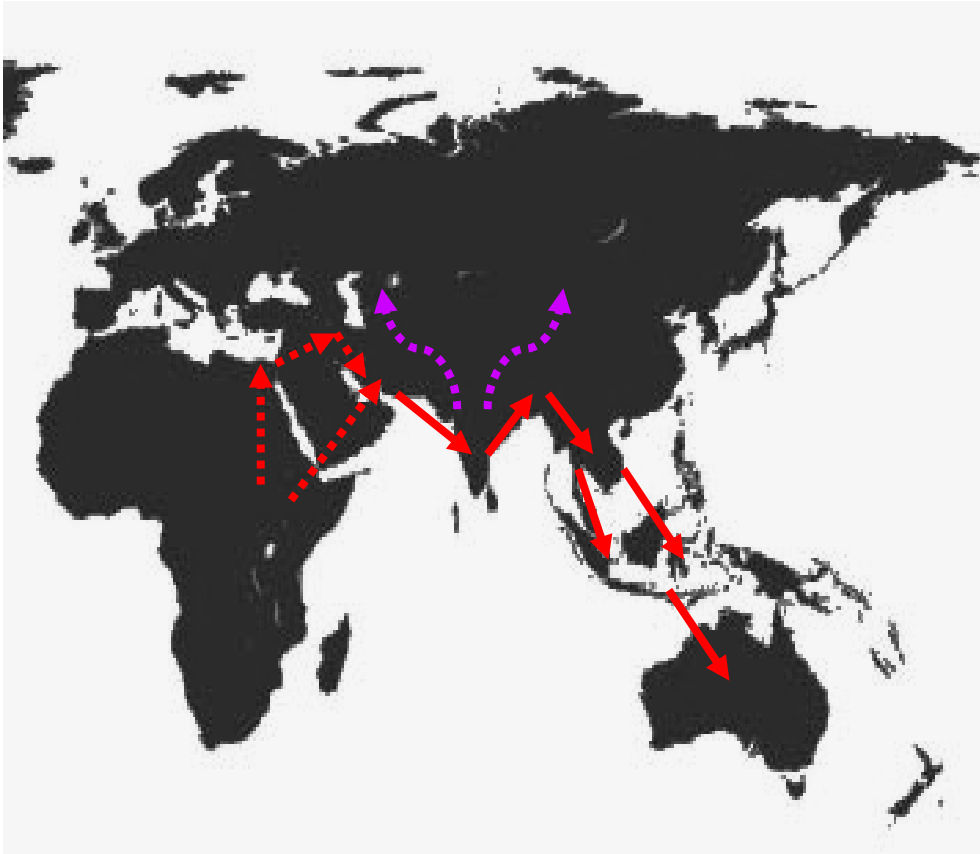


Figura3. Aquesta imatge mostra què se sap de les rutes migratòries que van seguir els nostres ancestres (línia contínua) i quines són les rutes que no es coneixen tant clarament (línies discontinues). En la meua tesi doctoral, he intentat esbrinar quina de les dues rutes van seguir els humans moderns en sortir de l'Àfrica: pel nord o pel sud de la península Aràbiga; i si, un cop arribats a l'Índia, s'hi varen estar un temps abans de prosseguir la colonització de la resta de continents.

El nostre projecte: què ens pot explicar la recombinació sobre la nostra història?

A la meua tesi doctoral, em vaig preguntar si seria possible utilitzar l'altra font de diversitat genètica, la recombinació, per mirar d'estudiar la història evolutiva dels humans ja que fins ara, mai ningú no ho havia intentat.

Primer de tot vam desenvolupar un mètode anomenat IRiS (a partir de les inicials de "Identifying Recombinations in Sequences"), que està destinat a trobar l'empremta que han deixat les recombinacions passades a les poblacions actuals. Detectar recombinacions va resultar ser molt més difícil que detectar substitucions perquè les recombinacions s'esborren les unes a les altres. A través de simulacions, vam poder veure que les recombinacions que el nostre mètode podia detectar havien ocorregut en el període de temps que va des d'una mica abans de la sortida d'Àfrica, fa uns 60.000 anys fins al present. Per tant, potencialment podíem utilitzar les recombinacions per estudiar què va passar durant aquest temps, que coincideix amb l'expansió dels humans moderns fora del continent africà.

Seguidament, vam recol·lectar mostres de diverses poblacions humanes amb la intenció d'estudiar els seus patrons de recombinació. El nostre estudi es va centrar en les poblacions del Vell Món (Àfrica, Europa i Àsia) perquè volíem conèixer amb més profunditat com va tenir lloc la sortida d'Àfrica dels humans moderns i com es varen colonitzar Àsia i Europa. Vam estudiar la seqüència de DNA d'una part del cromosoma X d'un total de 1.318 individus provinents de 30 poblacions humanes que es troben en diverses regions del Vell Món. És una sort que poguéssim recol·lectar informació sobre tants individus i, de fet, actualment no hi ha gaire estudis que hagin tingut l'oportunitat d'estudiar la diversitat genètica de tantíssimes poblacions humanes.

Així doncs, de la mateixa manera que es pot estudiar la diversitat mirant les mutacions, nosaltres vam estudiar la diversitat d'aquestes poblacions mirant les recombinacions. Per fer-ho, vam utilitzar el nostre mètode, IRiS, per extreure el nombre de recombinacions que hi havia a cada una de les poblacions i vam fer una estima de la seva diversitat.

El primer resultat que vam trobar fou que les poblacions africanes tenien moltes més recombinacions que la resta, i això confirmava altra vegada que els nostres ancestres vénen de l'Àfrica i que s'hi van estar molt temps abans no en van sortir. La segona observació fou que les poblacions índies tenen més recombinacions que les poblacions europees i asiàtiques, cosa que fou un resultat molt sorprenent ja que suggereix que els primers africans que varen sortir de l'Àfrica varen anar cap a l'Índia i hi van arribar molt ràpid. Si mirem la figura 3 veiem que la manera més ràpida d'arribar a la Índia és a través del sud de la península Aràbiga, en comptes d'anar pel nord a través d'Egipte. A més, mitjançant estudis climatològics se sap que en aquell temps feia molt més fred i el nivell del mar era molt més baix, de manera que facilitaria el pas per aquest punt. Així doncs, vam intentar esbrinar quina de les dues rutes de sortida d'Àfrica era més consistent amb els patrons de diversitat recombinacional que veiem a les nostres poblacions. El que vam fer va ser investigar la correlació entre la diversitat de les poblacions i la distància a l'Àfrica contrastant els resultats en funció de si els individus havien pres la ruta del nord o bé la del sud. Els nostres resultats indicaren clarament que la ruta més probable fou la que passa pel sud de la península Aràbiga. A més, el fet que trobem moltes més recombinacions a l'Índia que a Europa i Àsia suggereix que els humans no només varen anar cap a l'Índia ràpidament sinó que s'hi varen estar un temps i que més tard van sortir d'aquesta àrea a colonitzar la resta dels continents.

És possible que la importància que va tenir el continent indi en aquest procés de colonització no s'hagués detectat prèviament per què el registre fòssil a la Índia és molt escàs. Aquests resultats per tant, posen de manifest l'enorme utilitat que poden tenir els estudis de variabilitat genètica.

Conclusions

Fins ara mai ningú no havia utilitzat l'empremta que deixa la recombinació als nostres genomes per fer inferències sobre la nostra història evolutiva. La naturalesa del procés de recombinació fa que puguem estudiar processos relativament recents i saber què va passar durant la migració dels humans en sortir d'Àfrica. Els nostres resultats indiquen que els ancestres que varen sortir d'Àfrica van seguir la ruta del sud de la península Aràbiga i van arribar ràpidament a la Índia, on van estar un temps abans de sortir cap al nord i colonitzar noves àrees.

L'estudi de la nostra història evolutiva a partir de les dades genètiques de poblacions humanes actuals és un repte, però cada vegada tenim més informació disponible gràcies al ràpid avenç de les noves tecnologies d'estudi del DNA. Així doncs, conèixer millor el nostre genoma no només ens permet conèixer millor com funciona el nostre organisme, sinó que també obre les portes a incrementar el coneixement que tenim de la nostra història evolutiva.