



DESBLOQUEANDO LOS SECRETOS DEL PASADO: PALEOGENÓMICA Y EL ADN ANTIGUO

Julieta Itzel Aguilera Domínguez ^{a†}, Luisa María Contreras López ^{a†}, Patricia Ponce Noyola ^{a,*}

^aDepartamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato,
Noria Alta s/n, Col. Noria Alta, C.P. 36050, Guanajuato, Gto, México. pncep@ugto.mx

†Ambos autores realizaron contribuciones equivalentes.

Resumen

La paleogenómica se basa en el estudio del ADN antiguo (ADNa) que se obtiene de organismos u objetos del pasado. Un gran desafío al que se enfrentan los investigadores es a la degradación, fragmentación y contaminación de las muestras biológicas. Sin embargo, los resultados que se pueden obtener de su estudio son de gran importancia. El ganador del premio Nobel Svante Pääbo ha dedicado su vida al análisis de ADN de restos paleontológicos, dentro de sus logros más notables se encuentran los estudios relacionados con el ADN de Neandertales y Denisovanos. La paleogenómica también permite estudiar enfermedades pasadas e investigar el papel de la diversidad genética contra enfermedades actuales.

Palabras clave: Paleogenómica; ADN antiguo; Evolución; Secuenciación de ADN de Nueva Generación

UNLOCKING THE SECRETS OF THE PAST: PALEOGENOMICS AND ANCIENT DNA

Abstract

Paleogenomics is based on the study of ancient DNA (aDNA) obtained from organisms or objects from the past. A major challenge facing researchers is sample degradation, fragmentation, and contamination. However, the results that can be obtained from their study are of great importance. Nobel Prize winner Svante Pääbo has dedicated his life to the DNA



analysis of paleontological remains, among his most notable achievements are studies related to the DNA of Neanderthals and Denisovans. Paleogenomics also makes it possible to study past diseases and investigate the role of genetic diversity against current diseases.

Keywords: Paleogenomics; ancient DNA; Evolution; Next-generation DNA sequencing



1. Introducción

La paleogenómica es un campo de investigación relativamente nuevo que ha surgido en las últimas décadas. Aunque los primeros intentos de obtener y analizar ADN antiguo datan de la década de 1980, los primeros genomas nucleares antiguos solo pudieron caracterizarse hasta el surgimiento de la secuenciación del ADN de alto rendimiento, conocida también como secuenciación de ADN de nueva generación (Orlando y col., 2021); es hasta entonces que se acuñó el término "paleogenómica". Esta nueva disciplina se encarga de la reconstrucción y análisis de información genómica de especies extintas, muestras arqueológicas antiguas, especímenes de museo, hallazgos arqueológicos restos fósiles, tejidos biológicos antiguos y otras fuentes inusuales de ADN (Pääbo y col., 2004). Uno de los hitos clave en el desarrollo de la paleogenómica fue el primer estudio exitoso de secuenciación del ADN antiguo (ADNa) en 1984, cuando se logró extraer y secuenciar el ADN genómico de un espécimen de quagga, un tipo de cebra extinta (Higuchi y col., 1984; Orlando y col., 2021).

El estudio del ADNa es una parte esencial de la paleogenómica y ha revolucionado nuestra comprensión de la evolución y la historia de la vida en la Tierra. Los fragmentos del ADNa, suelen ser moléculas ultracortas, que llevan grandes cantidades de daños químicos acumulados después de la muerte de la célula, este hecho representa la primera complicación en el análisis de las secuencias amplificadas por la técnica de PCR; la segunda complicación es la contaminación con ADN contemporáneo, ya que contamina los restos antiguos, así como el ambiente en el laboratorio, dando secuencias erróneas en su interpretación (Pääbo y col., 2004).

En las células vivas, la integridad de las moléculas de ADN es mantenida por los mecanismos de reparación; después de la muerte de un organismo, los compartimentos celulares se rompen y las enzimas degradadoras de la célula, como las que se encuentran en los lisosomas, rápidamente degradan al ADN de la célula. También las moléculas de ADN se enfrentan a las bacterias, hongos, e insectos que se las comen o degradan. Bajo circunstancias especiales, el tejido puede ser rápidamente disecado después de la muerte del organismo, el ADN se adsorbe a una matriz mineral, y puede escapar de la



degradación enzimática y microbiana (Pääbo, 2004). La degradación a tamaños muy pequeños del ADN_a en muestras de restos biológicos antiguos como huesos, dientes, cabello, conchas, tejidos momificados, fósiles y sedimentos es uno de los retos a los que se enfrenta la estrategia experimental que se sigue en la Paleogenómica (Pääbo, 2004). Al analizar el ADN_a, los investigadores pueden obtener información valiosa sobre la genética y la diversidad de poblaciones pasadas, la evolución de especies extintas y la relación entre poblaciones antiguas humanas (Orlando y col., 2021).

El ganador del premio Nobel de Fisiología y Medicina del año 2022 Svante Pääbo, se especializó en genética evolutiva, y ha dedicado su vida al análisis de secuencias de ADN de restos paleontológicos, lo que ha permitido estudiar el ADN de organismos extintos, humanos, animales y patógenos, entre otros (Hagymási, 2023).

El grupo de investigación del Dr. Pääbo, secuenció el genoma del Neandertal, un pariente extinto de los humanos actuales, a partir de la amplificación por PCR de pequeños fragmentos de ADN_a; también descubrió un homínido previamente desconocido, el Denisovano. Entre otros

descubrimientos por parte del grupo de investigación del Dr. Pääbo, encontraron que la transferencia de genes ha afectado como nuestro sistema inmunológico funciona (Hagymási, 2023).

2. Técnicas para el estudio del ADN_a

2.1 Extracción

La técnica utilizada para extraer ADN_a dependerá del tipo de muestra antigua que se trate. En el caso de muestras de animales, lo más recomendable es utilizar restos de hueso, ya que se ha determinado que se puede encontrar fragmentos de ADN_a entre las cavidades del resto óseo, en donde debería estar la medula ósea. En términos generales, se siguen estos pasos: primero, se rompen las muestras para liberar el material genético; posteriormente, se separa el ADN_a de otras moléculas al precipitarlo; después, se purifican los ácidos nucleicos y se eliminan los residuos contaminantes, este es un paso crítico, ya que dichos contaminantes pueden inhibir la reacción de amplificación por PCR; por último, se precipita y resuspende el ADN_a para obtener una solución utilizable en la técnica de amplificación y secuenciación



(Fig.1) (Lan y Lindqvist, 2018; Orlando y col., 2021).

2.2 Amplificación y secuenciación de nueva generación

Cuando se trabaja con ADN antiguo, un desafío que se presenta es el tamaño de los fragmentos que se llegan a obtener de las muestras analizadas, al ser menores a 100

Nueva Generación (NGS por sus siglas en inglés). Con NGS, los científicos pueden extraer y secuenciar ADN de muestras que datan de miles o incluso decenas de miles de años (Lan y Lindqvist, 2018; Orlando y col., 2021).

Esta tecnología ha revolucionado la paleogenómica al posibilitar la obtención

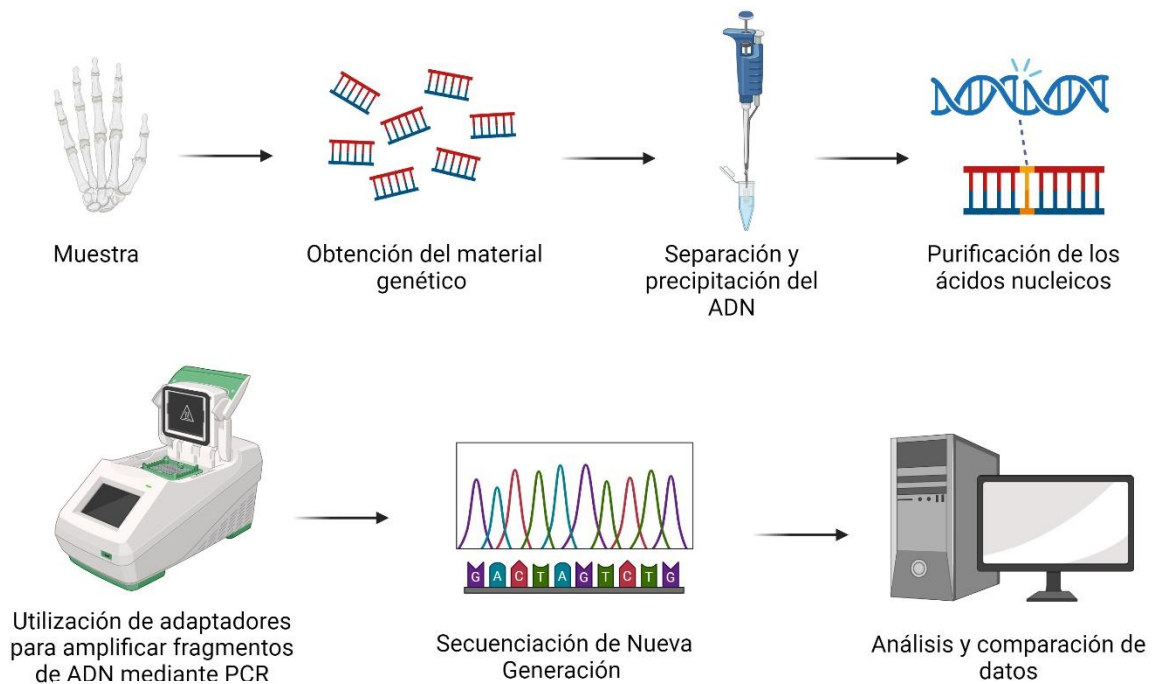


Figura 1. Representación general del método de obtención y análisis del ADN antiguo (Diseñado en BioRender®).

pares de bases (pb), dificulta que se utilice la técnica de PCR; se han diseñado adaptadores que se ligan a los extremos de los fragmentos de ADN y a través de estos iniciadores, se realiza la amplificación por PCR de todos los fragmentos, para posteriormente, utilizar la Secuenciación de

de genomas nucleares completos a partir de fragmentos de ADN aislados del mismo sitio; también, permite la secuenciación de fragmentos de ADN en paralelo, lo que facilita el obtener genomas de diversos organismos. Al analizar genomas de distintos momentos históricos, se puede



rastrear la evolución y migración de especies a lo largo del tiempo y así estudiar las relaciones genéticas que pueda haber entre especies extintas y actuales (Orlando y col., 2021).

Los datos obtenidos del ADN_a deben procesarse y analizarse, esto se realiza mediante herramientas bioinformáticas, las cuales consideran la tasa de contaminación del ADN, mayoritariamente, las citosinas desaminadas convertidas a uracilo, ya que estas se han sugerido como un marcador confiable para distinguir entre las lecturas del ADN endógeno y ADN exógeno. También mediante el análisis bioinformático se pueden reconstruir genomas antiguos; estos pueden construirse de dos maneras: la primera, contando con un genoma de referencia y la segunda, por ensamblaje “*de novo*”, es decir, sin contar con un genoma de referencia (Lan y Lindqvist, 2018).

3. Algunos aspectos relevantes del estudio del ADN antiguo (ADN_a)

Svante Pääbo secuenció por primera vez el genoma nuclear del Neandertal (Green y col., 2006); las comparaciones del genoma

Neandertal con el genoma de cinco humanos actuales de diferentes partes del mundo identificaron una serie de regiones genómicas que pudieron haber sido afectadas por la selección positiva en ancestros de humanos modernos, estos genes están implicados en el metabolismo y el desarrollo cognitivo y esquelético (Hagymási, 2023).

Los análisis comparativos de las secuencias de ADN de Neandertales son más similares a las secuencias de humanos contemporáneos originarios de Europa o Asia, sugiriendo que el flujo de genes tuvo lugar durante la colonización de Eurasia por los humanos modernos (Hagymási, 2023).

3.1 Denisovanos

Un fragmento del hueso de un dedo de 40,000 años fue descubierto en la cueva Denisova en Siberia en el año 2008 (Hagymási, 2023), el equipo del Dr. Pääbo determinó que el ADN_a obtenido y



secuenciado de dicho hueso indica una secuencia única cuando esta fue comparada con todas las secuencias conocidas de Neandertales y humanos actuales, por lo

orientales del continente, y durante la expansión del *Homo sapiens* estos se encontraron y tuvieron descendencia con dichos homínidos ya extintos, lo que dio

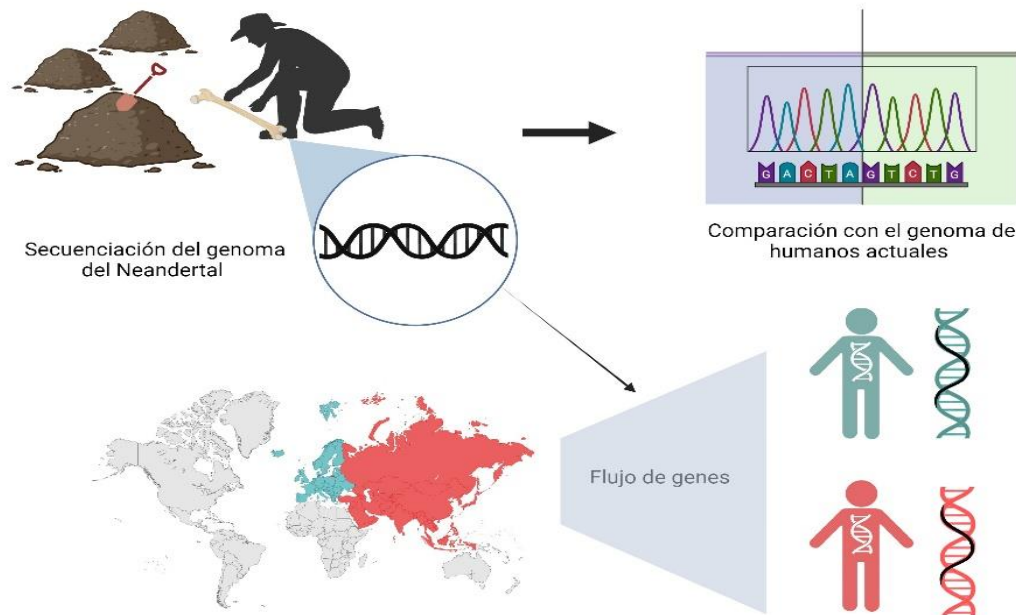


Figura 2. Breve descripción del trabajo de Svante Pääbo en el estudio del genoma del Neandertal (Diseñado en BioRender®)

que se descubrió un nuevo homínido, el Denisovano. Los Denisovanos aparentemente tuvieron descendencia con humanos modernos, se sugiere que hubo poblaciones de Denisovanos a través de Europa, Filipinas, Nueva Guinea y Australia (Hagymási, 2023).

En el tiempo que el *Homo sapiens* emigró de África, al menos dos poblaciones de homínidos extintos habitaban Eurasia; los Neandertales habitaron el oeste de Eurasia mientras que los Denisovanos las partes

como resultado la introgresión genética, adquiriendo parte del acervo genético de una especie hacia la otra (**Fig.2**) (Hagymási, 2023).

3.2 Estudio de enfermedades antiguas y patógenos

La paleogenómica no solo nos permite hacer conexiones entre especies extintas y las poblaciones actuales y hacer comparaciones ecológicas históricas, de parentesco, entre otras.



La Paleogenómica aplicada al estudio de la salud, nos puede dar información de cómo se combatieron las enfermedades en la antigüedad y si hemos conservado ciertos rasgos biológicos que aún nos ayudan contra algunos patógenos (Kerner y col., 2023). También, permite estudiar enfermedades pasadas e investigar el papel de la diversidad genética contra enfermedades actuales. Mediante la secuenciación de ADN, los científicos pueden reconstruir genomas de patógenos antiguos y entender cómo han evolucionado a lo largo del tiempo. Esto ofrece información relevante sobre la historia de las enfermedades, su origen, distribución y posibles factores de virulencia (Marciniak y Poinar, 2018)

El análisis de la evolución de los patógenos ayuda a comprender cómo las enfermedades se han desarrollado en el pasado y darnos pistas de cómo puede ser su posible desarrollo en el futuro. El estudio de los genomas de los patógenos provee información muy relevante sobre mutaciones o adaptaciones que pudieron haber influido en la virulencia y la capacidad de afectar a los humanos (Marciniak y Poinar, 2018; Tran y col., 2011).

Otro aspecto que admite el estudio de las enfermedades y patógenos de la antigüedad, es que nos permite contextualizar los períodos donde surgieron ciertas enfermedades, incluso si no había un registro ni identificación de esta, si se distribuyeron y como se distribuyeron los padecimientos. Podemos rastrear cómo se han propagado los patógenos de diferentes períodos y regiones, lo que puede vislumbrar rutas de migración y las posibles interacciones entre poblaciones de ancestros humanos (Marciniak y Poinar, 2018; Hagymási, 2023).

Un punto importante es estudiar la respuesta inmune arcaica, identificar cómo las poblaciones antiguas respondieron a los patógenos y cómo fue que se desarrolló la inmunidad actual. Se puede estudiar factores que determinan la inmunidad existente de los humanos o que participaron en la adaptación a enfermedades. La secuenciación de los anticuerpos puede brindar más información para entender las enfermedades y como las poblaciones antiguas las sobrellevaron (Kerner y col., 2023).

La paleogenómica proporciona una amplia gama de información muy valiosa hacia la historia de las enfermedades infecciosas, lo



que nos permite tener una visión más completa de los patógenos y su interacción con las poblaciones antiguas (Marciniak y Poinar, 2018; Hagymási, 2023).

4. Conclusión

La paleogenómica a través del análisis del ADN, nos ha proporcionado información muy importante que no solo da luz a eventos que ocurrieron en el pasado, sino que, también podemos utilizarla para poder comprender mejor el presente y predecir que podría ocurrir en el futuro. Si bien, aún queda mucho por investigar, con los recursos actuales no podemos negar el gran potencial que esta rama de la Biología nos puede llegar a proporcionar.

Referencias bibliográficas

Green, R.E., Krause, J., Ptak, S.E., Briggs, A.W., Ronan, M.T., Simons, J.F., Du, L., Fgholm, M. Rothberg, J. M., Paunovic, M., y Pääbo, S. (2006). Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. *Nature*, 444, 330336.

Hagymási, K. (2023). The Nobel prize in physiology and medicine. *Structural Chemistry*, 34(2),733-736.

Higuchi, R., Bowman, B., Freiberger, M., Ryder, O.A., y Wilson, A.C. (1984). DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family. *Nature*, 312, 282-284.

Kerner, G., Choin, J., y Quintana-Murci, L. (2023). Ancient DNA as a tool for medical research. *Nature Medicine*, 29, 1048–1051.

Lan, T., y Lindqvist, C. (2018). Technical Advances and Challenges in Genome-Scale Analysis of Ancient DNA. In: Lindqvist, C., Rajora, O. (Eds.) *Paleogenomics. Population Genomics* (pp. 3-29). Springer.

Marciniak, S., Poinar, H.N. (2018). Ancient Pathogens Through Human History: A Paleogenomic Perspective. In: Lindqvist, C., Rajora, O. (Eds.) *Paleogenomics. Population Genomics* (pp. 115-132). Springer, Cham.

Orlando, I., Allaby R., Skoglund P., Der Sarkissian C., Stockhammer P.W., Ávila-Arcos M.C, Fu Q., Krause J., Willerslev E. Stone A.C., y Warinner C. (2021). Ancient DNA analysis. *Natural Review Methods Primers*, 1, 14.

Pääbo, S., Poinar, H., Serre, D., Jaenicke-Després, V., Hebler, J., Rohland, N., Kuch, M., Krause, J., Vigilant, L., y Hofreiter, M. (2004). Genetic analyses from ancient



DNA. *Annual Review Genetics*, 38, 645-679.

Tran, T-N-N, Aboudharam G, Raoult D, y Drancourt M. (2011). Beyond ancient microbial DNA: nonnucleotidic biomolecules for paleomicrobiology. *BioTechniques*. 50(6), 370–380.