

01 DE SEPTIEMBRE DE 2005

Nuevo punto de vista sobre las diferencias entre los genomas del ser humano y del chimpancé

Gracias a comparaciones con el genoma humano y al bosquejo recientemente terminado del genoma de chimpancé se han descubierto diferencias importantes entre los patrones de grandes segmentos de ADN duplicados de las dos especies. Estas duplicaciones de segmentos -que abarcan grandes porciones de ADN- parecen haber tenido un impacto significativo en la alteración de la estructura del genoma de monos y de seres humanos.

La comprensión popular de las diferencias genéticas entre los chimpancés y los seres humanos se debe modificar en vista de los descubrimientos de diferencias importantes en las duplicaciones de segmentos, dijo el autor senior del estudio, Evan Eichler del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington.

"Por lo tanto cuando hablamos de la forma en la que se asemejan los chimpancés y los seres humanos, realmente debemos tener cuidado en aclarar que nos estamos refiriendo a variación en todo el genoma en lugar de a cambios sólo en pares de bases individuales."

— **Evan E. Eichler**

La comparación tradicional que se cita en los libros de texto es que la diferencia es del 1.2 por ciento, basándose en variaciones de pares de bases individuales en secuencias genéticas. "Pero nuestros datos sobre estas duplicaciones muestran una diferencia del 2.7 por ciento, base por base, entre los chimpancés y los seres humanos", dijo Eichler. "Por lo tanto cuando hablamos de la forma en la que se asemejan los chimpancés y los seres humanos, realmente debemos tener cuidado en aclarar que nos estamos refiriendo a variación en todo el genoma en lugar de a cambios sólo en pares de bases individuales".

Eichler condujo el equipo de investigación que publicó el análisis comparativo del genoma en el número del 1 de septiembre de 2005, de la revista *Nature*. Su artículo de investigación fue uno de varios análisis que acompañaron un informe sobre el borrador de la secuencia del genoma de chimpancé. Eichler también participó en el proyecto del genoma de chimpancé.

Eichler y sus colegas en Seattle colaboraron con investigadores de la Universidad de Bari en Italia, del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva, de la Facultad de Medicina de la Universidad Washington en St. Louis, del Hospital de Niños del Instituto de Investigación de Oakland y de la Biblioteca Nacional de Medicina.

Las duplicaciones de extensos segmentos de ADN ocurren durante la producción de esperma o de óvulos debido a una predisposición de ciertos sitios a lo largo de los cromosomas para experimentar roturas y reordenamientos, explicó Eichler. Las duplicaciones de segmentos resultantes son importantes evolutivamente porque dan lugar a copias adicionales de genes que le permiten a la evolución “experimental” más libremente con mutaciones que podrían dar lugar a nuevas características, dijo Eichler. Sin embargo, también podrían llevar a unas dos docenas de enfermedades genéticas.

El análisis comparativo de las duplicaciones de segmentos en seres humanos y chimpancés podría ofrecer pistas importantes sobre la razón por la que tales anomalías específicas tienden a ocurrir y cuándo se presentaron estos eventos. “El chimpancé puede proporcionarnos información histórica sobre estados ancestrales de enfermedades”, dijo Eichler. “Sabemos que la “arquitectura” de algunas enfermedades se comparte entre el chimpancé y el ser humano, así que sabemos que es el estado ancestral. Pero otras estructuras de predisposición sólo se han presentado en el linaje humano, así que tales comparaciones pueden proporcionar información importante sobre las historias genéticas de los trastornos y las susceptibilidades a enfermedades de la especie humana”.

En su análisis, los investigadores realizaron un mapa comparando los datos del borrador de la secuencia de chimpancé con la secuencia del genoma humano que fue usada como referencia. Con su mapa comparativo, utilizaron análisis computacional sofisticado para distinguir tres categorías de duplicaciones de segmentos -las encontradas en seres humanos pero no en chimpancés; las encontradas en chimpancés pero no en seres humanos; y las compartidas por los seres humanos y los chimpancés-. Los investigadores buscaron duplicaciones que tuvieran más de aproximadamente 20.000 pares de bases de largo.

Su análisis reveló que alrededor de un tercio de las duplicaciones se encontraba en seres humanos pero no en chimpancés. “Esto fue sorprendente, porque nos dice que hay una alta frecuencia de duplicaciones *de novo* que se presentaron durante la evolución del ser humano y de los monos grandes”, dijo Eichler. “En cambio existen muchas teorías de que las duplicaciones

emergen y se mantienen gracias a la selección u otros procesos, tales como la conversión genética”.

Al analizar las duplicaciones que sólo se presentan en chimpancés, los investigadores encontraron que los chimpancés presentaron menos sitios de duplicación que los seres humanos, pero que tenían una gran cantidad de copias de los segmentos duplicados. Fue de interés particular para los científicos que unas pocas de las duplicaciones compartidas estuvieran a menudo “hiperexpandidas” en el chimpancé.

En uno de los casos más extremos, a pesar de que el genoma humano presentó cuatro copias de un segmento, el genoma de chimpancé presentó unas 400 copias. “Tales hiperexpansiones son interesantes porque ocurren en los extremos de los cromosomas”, dijo Eichler. “En el caso del segmento que presentaba tal duplicación masiva, ocurría cerca de una región que en los monos grandes está dividida en dos cromosomas, pero en los seres humanos está en el cromosoma dos fusionado”. Tal diferencia sugiere una cierta inestabilidad cromosómica en ambas especies que se resolvió de forma diferente en seres humanos y en chimpancés, dijo.

A Eichler también le intrigaron los datos que indicaban que las duplicaciones de sólo humanos o chimpancés tendían a ocurrir cerca de las regiones de las duplicaciones compartidas entre humanos y chimpancés -fenómeno que los investigadores denominaron “sombreado de duplicaciones”. El descubrimiento de este fenómeno, dijo, podría llevar a una mejor comprensión de las propiedades de las regiones cromosómicas que tienden a experimentar inestabilidades. “Tales regiones son bastante importantes desde el punto de vista evolutivo, porque muchas personas asumen que estos tipos de procesos mutacionales están distribuidos aleatoriamente”, dijo Eichler. “Pero en esencia no lo están. Probablemente haya algo en estas regiones que las hace particularmente importantes en términos de cambios ocurridos durante el curso de la evolución”.

El siguiente proyecto principal que abordarán los investigadores será intentar comprender lo que significan las diferencias en la duplicación de segmentos para la especie en términos de la evolución de los genes ubicados en esos segmentos. “Lo primero que queremos hacer es averiguar qué genes en las duplicaciones muestran características de selección natural”, dijo Eichler. “Este es un gran interrogante, porque nuestra hipótesis es que las diferencias grandes de estructuras entre seres humanos y chimpancés se presentaron o se podrían tolerar gracias a adaptaciones importantes en los genes mismos”. Hay algunos ejemplos de tales genes duplicados que evolucionaron rápidamente, pero estos genes no han sido analizados sistemáticamente debido a las dificultades que existen para caracterizar los genes en estas regiones del genoma.

Cuando se complete la secuencia del genoma de otro mono grande, el orangután, los datos deberían darles a los investigadores la oportunidad de comprender, desde el punto de vista evolutivo, aún más las diferencias genéticas importantes que existen entre los seres humanos y otros primates,

dijo.