

-Genética Evolutiva-

Mucho más que un 1%: la verdadera cantidad de diferencias entre humanos y chimpancés

Tomàs Marques-Bonet^{1,2}, Elodie Gazave¹, Fleur Darré¹, Carlos Morcillo¹, Belén Lorente¹, Evan Eichler² y Arcadi Navarro^{1,3}

¹Institut de Biologia Evolutiva (CSIC UPF), Barcelona.

²Department of Genome Sciences, University of Washington, Seattle, USA.

³Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA i Departament de Ciències Experimentals i de la Salut), Universitat Pompeu Fabra.

Desde la publicación del Genoma Humano en 2001 (I. H. G. S. Consortium, 2001), existe una creciente percepción de que en realidad no existe una entidad tal como “El Genoma Humano”. El “Genoma Humano” fue, en cierto modo, un constructo abstracto que no reflejaba la variabilidad real. Y la variabilidad es grande: sabemos que los genomas de distintos seres humanos difieren en muchos aspectos. Cuando nos referimos a polimorfismos de un único nucleótido (SNPs del inglés *Single Nucleotide Polymorphisms*), dos genomas humanos tomados al azar presentan un promedio de 3 millones de diferencias (3 Mbs) entre sus secuencias (T. I. H. Consortium, 2005); este valor se incrementa a 8-15 millones de diferencias si consideramos fragmentos del genoma que contengan variaciones estructurales, o en el número de copias. Este último tipo de variaciones consiste en fragmentos genómicos que distintas personas presentan en diferente número de copias (Eichler, 2006; Kidd y col., 2008) normalmente denominados variaciones en el número de copias (CNVs del inglés *Copy Number Variations*) y que generalmente se asocian a reordenaciones cromosómicas como inversiones o translocaciones y a Duplicaciones Segmentales (*Segmental Duplications*, SDs), grandes fragmentos de genoma (más de 1 Kb idénticos en más de un 90%) repetidos muchas veces (Armengol y col., 2005; Marques-Bonet y col., 2008).

De hecho, las Duplicaciones Segmentales y las Variaciones en el Número de Copias representan la fuente más importante de polimorfismo genómico (Marques-Bonet y col., 2009a). Las SDs han sido estudiadas en detalle en humanos y también, aunque con menos profundidad, en grandes simios (Marques-Bonet y col., 2009b,c). En el caso de las CNVs, se conocen muy bien en humanos, debido en parte a su relevancia para la salud (Conrad y col., 2009). En otras especies de primates el conocimiento del que se dispone es limitado. Los estudios que implican a primates suelen tener un importante aspecto de



comparación con humanos, informando acerca de qué es diferente (por pérdida o ganancia) respecto a nuestra especie. Aunque se dispone de algunos datos sobre CNVs reales para el chimpancé y el macaco (consultar, por ejemplo, Conrad y col., 2009) se necesita más información para completar el panorama evolutivo de las CNVs en primates y describir el mecanismo de evolución en la estructura del genoma.

En lo que respecta a las SDs, y en un esfuerzo para comprender el patrón y tasas de duplicación genómica durante la evolución de los homínidos (Marques-Bonet y col., 2009c), hemos llevado a cabo un análisis sistemático del contenido en duplicaciones en cuatro genomas de primates (macaco, orangután, chimpancé y humano). Hemos encontrado que la rama ancestral que conduce a los humanos y a los grandes monos africanos muestra el incremento más significativo en actividad de duplicación, tanto en términos de pares de bases como en términos de eventos de duplicación. Esta aceleración en la duplicación dentro de la especie ancestral es significativa cuando se comparan las estimaciones para tasas específicas de linajes incluso contabilizando polimorfismos para número de copias y homoplasia. Además, hemos descubierto interesantes ejemplos de duplicaciones que contienen genes recurrentes e independientes, que aparecen en gorila y chimpancé y que están ausentes en el linaje humano. Nuestros resultados sugieren que las propiedades evolutivas de las mutaciones en el número de copias difieren significativamente respecto a otras mutaciones genéticas y, que en el caso de la evolución humana se ha producido un estallido genómico de actividad de duplicación, en marcado contraste con la conocida reducción en las tasas de cambio de mutaciones puntuales en nuestro linaje.

Más recientemente, hemos comprobado la presencia de CNVs en cuatro especies de primates no humanos: chimpancé, bonobo, gorila y orangután. Nuestros datos revelan que el polimorfismo en el número de copias está muy generalizado en el genoma de estas especies y además, en proporciones equivalentes. Comparando nuestros datos con la base de datos para CNVs y SDs para humanos, podríamos ver que los grandes monos son más polimórficos que los humanos. En todas las especies de las que disponemos de información, hemos observado fuertes coincidencias entre CNV y SDs especie-específicos. Se ha completado un estudio más profundo de las características genómicas asociadas a estos CNVs. Los resultados que hemos obtenido nos ayudan a comprender los mecanismos de formación de los CNVs, sus consecuencias funcionales y su papel en la evolución de los genomas.

Nuestra conclusión principal tras estos estudios es que el genoma de los humanos y otras especies de primates difiere en más de un 1%, lo que ha constituido una creencia común hasta este mismo año. En realidad, difieren

hasta en un 10% y la naturaleza de estas diferencias es tal que bien podría haber sido la fuente más importante de novedad evolutiva y adaptación en nuestro linaje.

Bibliografía

- Armengol, L. y col. (2005) *Genomics* 86, 692.
- Conrad, D. F. y col. (2009) *Nature* doi:10.1038/nature08516 .
- Eichler, E.E. (2006) *Nature Genetics* 38, 9.
- I. H. G. S. Consortium (2001), *Nature*, 409, 860.
- Kidd, J.M. y col., (2008) *Nature* 453, 56.
- Marques-Bonet, T., Cheng, Z., She, X., Eichler, E.E., Navarro, A. (2008) *BMC Genomics* 9, 384.
- Marques-Bonet, T., Ryder, O. A., Eichler, E. E. (2009a) *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 10, 355.
- Marques-Bonet, T., y col. (2009b) *Trends Genetics* 25, 443.
- Marques-Bonet, T. y col., (2009c) *Nature* 457, 877.
- Perry, G. H. y col. (2008) *Genome Research* 18, 1698.
- T. I. H. Consortium (2005) *Nature* 437, 1299.

Arcadi Navarro i Cuartiellas se licenció en Biología en la Universidad Autónoma de Barcelona, donde se doctoró en Genética en 1998 con grado *cum laude*. Tras ejercer varios años la docencia en esta misma Universidad, se retiró temporalmente del mundo académico para ejercer como Director Ejecutivo de la Fundación Sierra i Prat. En 1999, regresó como investigador postdoctoral a la Universidad de Edimburgo. Volvió a España con el Programa Ramón y Cajal (2002), para trabajar en la Universidad Pompeu Fabra. Desde 2004 a 2007 trabajó como Coordinador del Centro Nacional de Genotipado (CeGen) y desde 2007 hasta hoy, como Director del Nodo de Genética Poblacional del Instituto Nacional de Bioinformática y Vice-Director del Instituto de Biología Evolutiva (UPF-CSIC). En la actualidad es Profesor Asociado de la Universidad Pompeu Fabra y Profesor Investigador del ICREA-UPF. Ha recibido diversos Premios, entre otros, el Premio Extraordinario de Licenciatura por la Universidad Autónoma de Barcelona, el TOYP Prize (The Outstanding Young Person) en la categoría de Innovación biomédica, el segundo Premio Europeo de Divulgación Científica de la Universidad de Valencia, y ha sido finalista del Premio Casa de las Ciencias a la Divulgación. Ha dirigido cinco tesis doctorales y publicado más de cincuenta artículos en revistas de alto impacto como *Nature* o *Science*. Ha asistido a más de treinta congresos y publicado tres capítulos de libros, además de participar en la traducción al castellano de obras como *Genes VI* (de R. Lewin).

