

## José L. Oliver

Responsable del Grupo de 'Genómica Evolutiva y Bioinformática',  
Departamento de Genética de la Universidad de Granada



# Genes de "humanidad"

La especie viva más próxima a la nuestra, el chimpancé (*Pan troglodytes*), comparte con nosotros muchas características que hasta hace poco se consideraban típicamente humanas: uso de herramientas, capacidad de reconocer la propia imagen en un espejo, costumbres sociales que varían de un sitio a otro, capacidad de comunicación abstracta mediante símbolos, etc. Por el contrario, otras características —como el bipedalismo habitual, la mayor capacidad craneana o el uso de un lenguaje complejo— son exclusivamente humanas. ¿Qué cambios genéticos han provocado tales diferencias entre ambas especies? ¿Qué fuerzas (mutación, selección) han intervenido a lo largo de los 6 millones de años de evolución que las separan? La respuesta puede venir de la genómica y de las potentes técnicas bioinformáticas que se están empleando en la comparación de los genomas de ambas especies.

La reciente publicación de un primer borrador del genoma del chimpancé, ha confirmado datos previos acerca del extraordinario parecido en las secuencias de nucleótidos de ambas especies cuando se comparan posición a posición: solo hay un 1.23% de cambios (sustituciones de un nucleótido por otro), lo que equivale a 12 veces más de las diferencias que se encuentran entre dos personas cualesquiera tomadas al azar. Sin embargo, otras clases de variación genómica pueden ser tan importantes o más que las sustituciones, como por ejemplo los 5 millones de inserciones/deleciones de nucleótidos (colectivamente conocidas como indels) o las 70 megabases de segmentos duplicados que se han detectado. Casi una cuarta parte de los indels corresponden a transposones, elementos genéticos que pueden moverse por el genoma, y que parecen haber sido más activos en la línea evolutiva humana. Sin embargo, la mayor parte de estas variaciones en la secuencia de nucleótidos pueden ser neutras, y por tanto sin relación aparente con las importantes diferencias biológicas que se observan entre las dos especies. La explicación puede estar más bien en un número pe-

queño de mutaciones pero con un efecto fenotípico amplio.

Una primera hipótesis es que los cambios típicamente humanos hayan aparecido por cambios concretos en la secuencia de aminoácidos de algunas proteínas de evolución rápida. Sin embargo, como ocurre en otras especies de mamíferos, estas proteínas no parecen estar relacionadas con la actividad neuronal sino más bien con la interacción patógeno/huésped, la inmunidad o la reproducción. No obstante, se han identificado dos cambios de aminoácidos en la proteína FOXP2 (un factor de transcripción) que podrían haber contribuido a la aparición del habla en la especie humana.

Otra hipótesis señala que la aparición de los rasgos típicamente humanos tiene que ver más bien con pérdidas que con ganancias de función: pérdida de la capa de pelo, permanencia de características juveniles en el adulto y expansión de la capacidad craneal gracias a la reducción de las mandíbulas. La pérdida de función podría deberse a sustituciones de aminoácidos en algunas proteínas, a los indels o incluso a la pérdida completa de algunos genes.

La tercera hipótesis data de hace 30 años y atribuye las diferencias entre humanos y chimpancés a cambios en la regulación de los genes. Las modernas técnicas para estudiar la expresión génica (chips de ADN o microarrays), han puesto de manifiesto que los genes activos en el cerebro han sufrido más cambios de expresión en la

línea evolutiva humana que en la que lleva al chimpancé.

De particular interés en este sentido resulta el reciente hallazgo de que una mayor actividad de uno de los genes implicados en la síntesis de endorfinas (PDYN) podría haberse visto favorecida en la línea evolutiva humana. Las endorfinas son proteínas implicadas en la percepción, el aprendizaje, la memoria, la experiencia del dolor y ciertas habilidades sociales. La actividad del gen PDYN está controlada por una región promotora situada justo "antes" del gen. En esta región hay un número variable de copias (1-4) de un segmento de 68 pares de bases. No está claro como el número de copias de este segmento puede afectar a la función del gen, pero algunas variantes se han asociado con la esquizofrenia, la adicción a la cocaína o la epilepsia. El análisis de la región promotora de este gen en otras especies de primates, ha puesto de manifiesto que todos ellos tienen solamente una copia de este segmento. Además, los segmentos humanos tienen 5 mutaciones características que no están presentes en el resto de los primates analizados. Cuando el segmento humano se introduce en células en cultivo es capaz de provocar un 20% más de expresión del gen PDYN que cuando se introduce el segmento del chimpancé. Dada la importancia de las endorfinas en la biología humana, parece que los cambios en la regulación de este gen podrían haber jugado un importante papel en la evolución de nuestra especie. Queda por investigar, sin embargo, en que medida han contribuido a hacernos específicamente "humanos".

