

AVANCE DE LA GENÓMICA

Un consorcio científico de seis países, entre ellos España, presentó ayer la secuenciación del genoma del chimpancé y su comparación con el humano. La diferencia entre ambas secuencias de ADN es de poco más del 1% y el número de genes es casi

el mismo —unos 25.000—, pero el tipo de cambios encontrados permite apuntar líneas de investigación para resolver el origen biológico del lenguaje o del andar erguido. “Lo que nos hace humanos no es la aparición de nuevos genes.

Sólo hemos duplicado, cambiado o incluso perdido algunos en los últimos seis millones de años, momento en el que nos separamos de los chimpancés”, señala el catedrático Carlos López Otín, participante en la investigación.

Humano y chimpancé comparten el 99% del ADN

Un consorcio internacional, con participación española, compara los genomas de ambas especies

M. RUIZ DE ELVIRA / A.BOTO
Madrid
 El primer estudio del genoma completo del chimpancé y su comparación con el humano representan un tesoro de información sobre la biología humana y los mecanismos de la evolución, asegura ayer los científicos del Consorcio Internacional para el Genoma del Chimpancé al presentar el trabajo que hoy publica la revista *Nature*. Esta investigación concluye que los chimpancés y los humanos tienen en común casi el 99% de la secuencia básica del ADN. Trabajos anteriores han fijado en seis millones de años el tiempo que llevan evolucionando por separado chimpancés y homínidos (el único superviviente de los últimos es el *Homo sapiens* actual).

Los científicos del consorcio se han fijado sobre todo en las diferencias entre los genomas y así

han encontrado regiones en el genoma humano —algo más de 50 genes— que podrían encerrar la esencia de lo humano, ya que muestran huellas clarísimas del proceso de selección natural, base de la evolución. En estas regiones, que han estado sometidas a una evolución acelerada en la historia reciente y que en los chimpancés se encuentran completamente inactivas o fragmentadas, se van a fijar a partir de ahora para intentar establecer la base genética de los rasgos intrínsecamente humanos, como es el lenguaje. En cualquier caso, los científicos admiten que quedan muchas respuestas por encontrar y que “probablemente sólo un pequeño grupo de las diferencias observadas es responsable de los cambios en la morfología, fisiología y complejidad de comportamiento entre humanos y chimpancés”. Sutiles cambios en el control

de los genes durante el desarrollo pueden explicar llamativas diferencias anatómicas entre ser humano y chimpancé.

A lo largo de la evolución los humanos han ganado funcionalidad en algunos genes, pero la han perdido en otros así que el balance final es de tablas. El chimpancé y el *Homo sapiens* tienen básicamente el mismo número de genes, aproximadamente 25.000. El 29% de las proteínas son iguales y en el resto sólo se detectan cambios mínimos en la estructura. “Estoy todavía asombrado, cuando veo lo especiales que somos los humanos y cómo dominamos el planeta, porque no encontramos pruebas más fuertes de diferencias genéticas”, dijo ayer uno de los autores, Svante Pääbo, del Instituto Max Planck de Alemania. Las divergencias entre los genomas de chimpancé y humano son 10 veces mayores que entre dos personas, pero 10 veces menores que entre los del ratón y la rata.

Ni siquiera el potente cerebro *sapiens* parece escapar a la similitud molecular porque los genes expresados en él son prácticamente los mismos en los dos homínidos estudiados. Los científicos aseguran que las enormes diferencias cognitivas deben encontrarse fundamentalmente en el cómo —la funcionalidad o regulación de la actividad— ya que no es distinto el qué.

A pesar de lo parecidos que son los genomas del chimpancé y del ser humano, el número de diferencias es grande, porque el genoma está formado por unos 3.000

millones de pares de bases químicas o nucleótidos. El 1,23% de sustituciones de una sola letra de este alfabeto (la secuencia básica) más casi el 3% de otras variaciones, sobre todo repeticiones, representa 40 millones de cambios genéticos. La mayor parte de estos cambios se dan en el ADN llamado *basura*, que forma el 95% del genoma, y se cree que de ellos sólo el 5% tiene importancia para el funcionamiento del organismo.

Los humanos han sido mucho más activos insertando fragmen-

tos de lo que se esperaba”, asegura David Page, el investigador del Howard Hughes Medical Institute que ha liderado los trabajos de comparación.

Las comparaciones con el genoma de otros mamíferos indican que los humanos y los chimpancés han acumulado más mutaciones a lo largo de la evolución que sus compañeros los roedores. Algunas de ellas están asociadas a enfermedades, pero otras han sido vitales para su supervivencia. Los investigadores también han descubierto algunas clases de genes que han cambiado mucho más rápidamente en los homínidos, entre ellas las que participan en la percepción de sonidos, en la transmisión de señales nerviosas y en la producción de esperma.

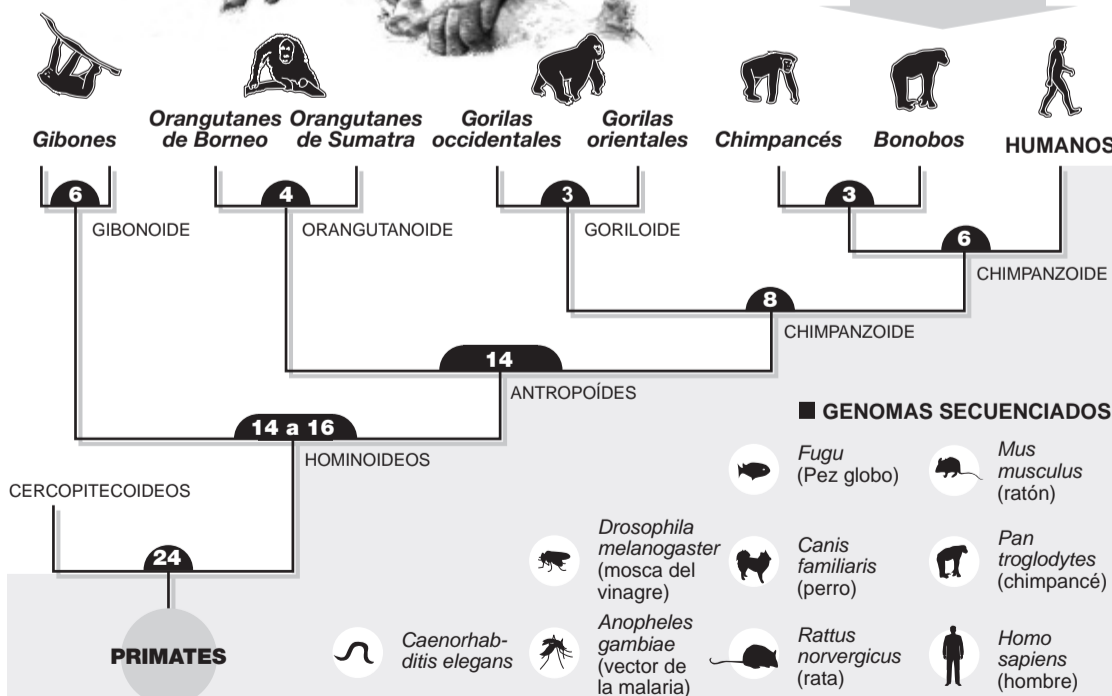
Como broche final del artículo de *Nature*, los científicos exigen respeto para los que, hoy más que nunca, son nuestros parientes más cercanos. “La disponibilidad de la secuencia podría aumentar la presión para emplear chimpancés en experimentación. Nos oponemos rotundamente a que se reduzca la protección de los chimpancés”.

Los genes del chimpancé



ÁRBOL DE PARENTESCO Y EVOLUCIÓN DE LOS SERES HUMANOS Y SUS PARIENTES MÁS PRÓXIMOS

Distancias genéticas más aceptadas entre los homínidos vivos, representadas en escala temporal (en millones de años).



CÓMO TRABAJAN LOS GENES

MOLÉCULA ADN

La famosa doble hélice es una cadena de azúcar y fosfato unida por cuatro clases de 'bases' químicas. Un gen es un trozo de esta cadena que da lugar a la producción de una proteína

Bases - A, C, G, T
 'C' siempre unido a 'G'
 'A' siempre unido a 'T'

CÓDIGO DE COPIA

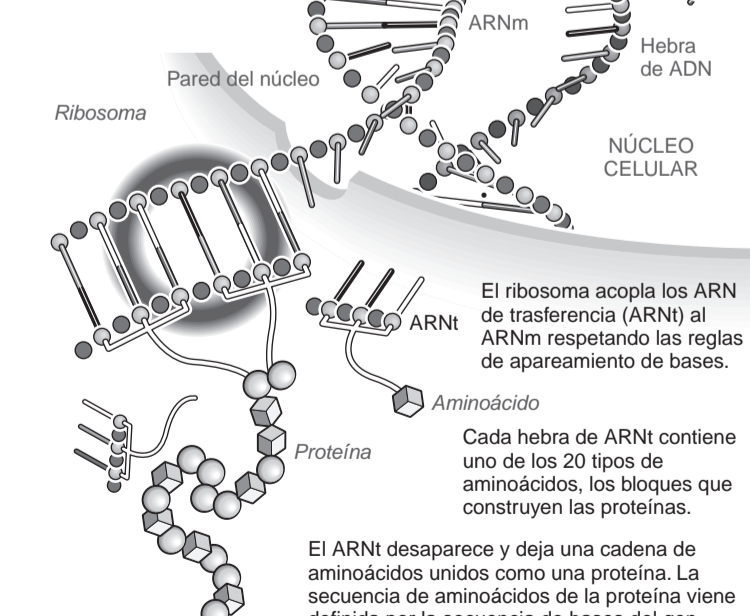
La hebra de ADN se desliga para copiarse.

Bases libres

Las bases libres se aparean con una de las hebras de ADN y forman una nueva hebra de ARN mensajero (ARNm) que sale del núcleo.

CÓDIGO DE PROTEÍNA

El ARNm se adhiere al ribosoma.



AVANCE DE LA GENÓMICA

ANGELA BOTO, Madrid
 “Parece claro que lo que nos hace humanos no es la aparición de nuevos genes. Sólo hemos duplicado, cambiado ligeramente, reorganizado, o incluso perdido algunos en los últimos seis millones de años, momento en el que nos separamos como especie de los chimpancés”
 Este es el resumen rápido que hace Carlos López Otín, catedrático de Bioquímica de la Universidad de Oviedo y responsable del único equipo español —integrado por Xosé S. Puente y Gloria Velasco— que ha participado en la secuenciación del genoma del chimpancé, que hoy publica la revista *Nature*.

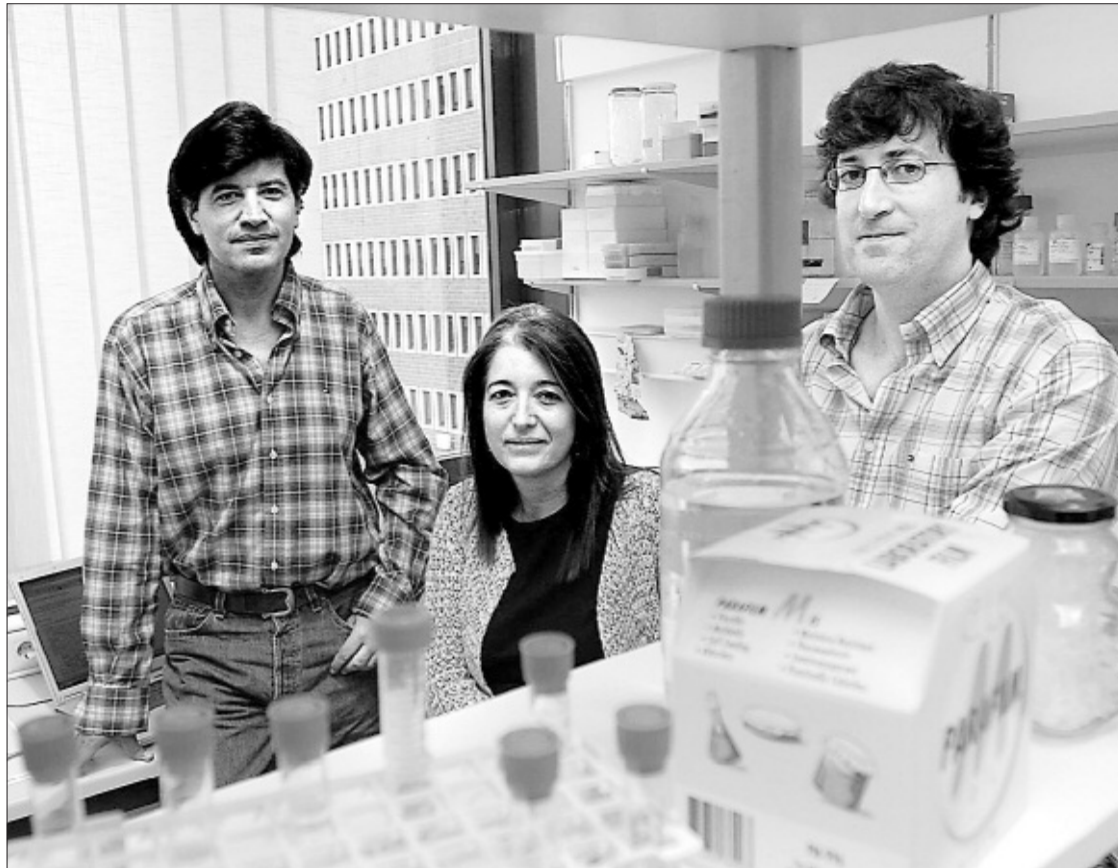
Es fácil imaginar que el trabajo que hoy se presenta habría sido mucho más que un sueño para Darwin. “Es un hito en la historia de la biología”, afirma López Otín en conversación telefónica. Efectivamente, los resultados indican que compartimos el 99% de nuestra esencia molecular con los chimpancés. Claro que “cuando se analiza de manera muy detallada se encuentran algunas diferencias”, comenta este biólogo. Y precisamente ése fue el trabajo del equipo español por lo que se refiere a unos 1.000 genes de dos familias: las proteasas (proteínas que degradan otras proteínas) y los genes relacionados con el cáncer: “Hemos encontrado algunas diferencias notables. Algunos genes que nosotros tenemos no aparecen en los chimpancés y viceversa”.

De los 600 genes (fragmentos de ADN) que codifican proteasas “hemos descubierto siete distintos entre ambas especies. Algunos son muy interesantes porque pueden tener una relación directa con funcionalidades o con la susceptibilidad a enfermedades”, explica López Otín. Un ejemplo de ello son las variaciones en un gen relacionados con la apoptosis —muerte celular con un importante papel en los procesos tumorales—. “También hemos detectado desemejanzas en proteasas implicadas en la resistencia a enfermedades producidas por parásitos. De forma general, se puede decir que hay diferencias en la respuesta inmune”.

Para el análisis de los genes relacionados con el cáncer, el grupo de Oviedo partió de su propio banco de datos, en el que se almacenan 400 secuencias cuyas alteraciones están directamente relacionadas con el desarrollo de tumores. Entre ellas se encuentran los

CARLOS LÓPEZ OTÍN / Biólogo

“Lo que nos hace humanos no es la aparición de nuevos genes”



Carlos López Otín, Gloria Velasco y Xosé S. Puente, de izquierda a derecha. / PABLO HOJAS

“Algunos genes que nosotros tenemos no aparecen en los chimpancés, y viceversa”

oncogenes, los supresores tumorales y los genes implicados en la reparación del ADN. Puesto que existen diferencias muy notables en la susceptibilidad al cáncer entre humanos y chimpancés, cuya base se desconoce completamente —ellos desarrollan menos tumores—, “tratamos de buscar alguna posible explicación en esos 400 genes, pero no hemos encontrado ninguna diferencia importante”, comenta López Otín. “Así que la explicación posiblemente está en cambios en la regulación de la expresión génica, en

variaciones en la respuesta inmune o en factores ambientales”.

Un hallazgo particularmente llamativo es que algunas variantes genéticas que provocan enfermedades en humanos son las que existen de forma natural en los chimpancés. El equipo asturiano encontró un ejemplo. “Se trata de un tipo de pancreatitis hereditaria provocada por una mutación en el gen de una proteasa”, explica López Otín. “En los simios esa variante es la secuencia normal y no provoca enfermedad. Además de éste, existen nu-

meros cambios relacionados con la susceptibilidad a otras enfermedades; su identificación contribuirá a comprender mejor los mecanismos moleculares de algunas patologías humanas”.

Pero el trabajo del grupo español ha trascendido el simple análisis, “al tener una base de datos con aproximadamente 1.000 genes humanos y conocimientos muy profundos de sus estructuras y de sus características, hemos podido hacer también controles de calidad”, en palabras del catedrático. Han comenzado por em-

plear las herramientas habituales de la bioinformática —comparación por ordenador de secuencias— para extraer conclusiones teóricas y a continuación, explica López Otín, “hemos corroborado las diferencias observadas con estudios experimentales empleando ADN humano y ADN de chimpancés que nos ha proporcionado Jaume Bertranpetit [catedrático de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona y experto en biología evolutiva]”.

A la vista de semejante grado de similitud molecular entre simios y humanos, los científicos ya se están planteando los pasos a seguir para tratar de descubrir qué nos hace tan diferentes. “La vida no se puede entender sólo analizando las partes —las estructuras y las funciones— aisladamente. Es básico comprender las interacciones entre ellas y los mecanismos de regulación. Es lo siguiente que queremos hacer y ya hemos empezado”.

El consorcio de secuenciación y análisis del genoma del chimpancé está compuesto por 21 instituciones y casi 70 científicos de seis países diferentes. Cuatro de los centros se encuentran en Europa —tres en Alemania, uno en Italia y uno en España—. El equipo de López Otín ya había colaborado en la secuenciación de los genomas del ratón y de la rata.

Y ¿cómo ha llegado un grupo de la Universidad de Oviedo a uno de los olímpicos de la investigación? “Hace unos 15 años, postulamos que las proteasas podían ser importantes para la progresión del cáncer. Más tarde se ha visto que es así y también se ha comprobado que tienen una importancia decisiva en otras patologías como las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y la artritis”, explica su director. Durante todo ese tiempo López Otín y sus colaboradores han rastreado el genoma humano y han identificado y caracterizado una buena parte de los genes conocidos que codifican proteasas. “Ha sido precisamente nuestra gran experiencia en este campo la que nos ha dado acceso al Consorcio”.

Los asturianos no son los únicos españoles que se encuentran en la lista de autores de la secuenciación del genoma del chimpancé. David Torrents ha participado en el trabajo desde uno de los centros de investigación alemanes.

Una colección de 100.000 millones de ‘letras’ genómicas

MÓNICA SALOMONE, Madrid
 Hace poco más de 20 años que científicos de todo el mundo empezaron a almacenar en colecciones la información genética que iban obteniendo de los organismos. Esta información se escribe en ristas de pares de cuatro letras o bases químicas —A, C, G y T—. Hace unos días, las tres principales colecciones públicas de bases, interconectadas entre sí, superaron en conjunto los 100.000 millones de bases almacenadas. Pertenecen a los genomas de al menos 200.000 organismos distintos.

Estas colecciones públicas se han convertido en una herramienta absolutamente indispensable para el trabajo de los investigadores. Gracias a ellas es posible comparar genomas de distintos organismos muy fácilmente, y comprobar, por ejemplo, que humanos y rato-

nes compartimos cientos de fragmentos de ADN exactamente iguales, cada uno de entre 200 y 800 bases. También gracias a las colecciones es posible, por ejemplo, hacer pronósticos sobre la función de una proteína en un organismo si se conoce lo que hace en otro. De hecho, lo más habitual cuando se tiene una secuencia es consultar con las bases de datos para obtener información sobre ella de forma casi instantánea.

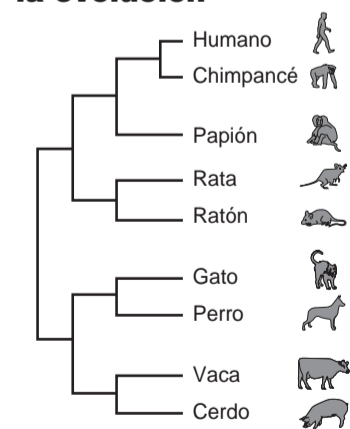
Muchos de los 100.000 millones de bases pertenecen a los casi 1.500 genomas que han sido secuenciados completamente o casi. Entre estos, la mayoría son virus —más de un millar— y bacterias —varios cientos—, pero también están el genoma humano, el del perro y el de los organismos más empleados en los laboratorios, como la planta *Arabidopsis thaliana*,

el gusano *Caenorhabditis elegans* o la mosca *Drosophila melanogaster*.

Las tres instituciones con las colecciones más importantes son el Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL), cuya colección está en Hinxton (Reino Unido); GenBank, en Bethesda (EE UU); y el Banco de Datos de ADN de Japón, en Mishima (Japón).

El estudio de los genes de los organismos empezó a finales de los setenta. Enseguida surgió la idea de almacenar la información que se iba obteniendo en bases de datos o colecciones de acceso público. Kurt Stüber, entonces en la Universidad de Colonia, en Alemania, empezó la colección del EMBL a principios de los ochenta. Walter Goad, de LANL, empezó muy poco después la de GenBank. La colaboración entre am-

El árbol de la evolución



Fuente: Nature.

EL PAÍS

bas comenzó muy pronto, y en 1987 se unió la base japonesa.

En los primeros tiempos el personal de estas bases de datos buscaba las secuencias publicadas en revistas científicas y las tecleaba para meterlas en la base. Los usuarios recibían la información en discos flexibles o en cintas magnéticas. Hoy el acceso y la obtención

de la información vía Internet es inmediato.

Para Graham Cameron, director asociado del Instituto Europeo de Bioinformática del EMBL, el haber superado los 100.000 millones de bases “es un hito importante en la historia de las bases de datos de secuencias de nucleótidos. Desde la primera colección del EMBL hecha pública en 1982 a las más de 55 millones de secuencias actuales, las bases de datos se han anticipado a las necesidades de los biólogos moleculares y las han satisfecho, a menudo a pesar de una notable falta de fondos”.

Takashi Gojobori, director de la base japonesa, cree: “A medida que entramos en la era de la biología de sistemas y los investigadores empiezan a intercambiar información compleja, como los resultados de experimentos que miden la actividad de miles de genes, o los modelos computacionales de procesos completos, es importante celebrar los logros de las tres colecciones pioneras en el intercambio libre de la información biológica”.