

## ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΟΥ ΜΑΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΥΝ ΩΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ



*Μεταβολές σε ένα σχετικά μικρό αριθμό ρυθμιστικών αλληλουχιών, προκαλεί την εμφάνιση μεγάλων φαινοτυπικών διαφορών μεταξύ του ανθρώπου και του χιμπατζή. Στην εικόνα φαίνεται ένα δίκτυο αλληλεπιδρώντων γονιδίων για μεταγραφικούς παράγοντες, που εκφράζονται διαφορετικά στους εγκεφάλους του ανθρώπου και του χιμπατζή, και οι οποίοι ελέγχουν την έκφραση άλλων γονιδίων. Οι κόκκινοι κύκλοι αναπαριστούν τους μεταγραφικούς παράγοντες που εκφράζονται σε μεγαλύτερο βαθμό στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Οι πράσινοι κύκλοι αναπαριστούν τους μεταγραφικούς παράγοντες που εκφράζονται σε μεγαλύτερο βαθμό στον εγκέφαλο του χιμπατζή.*

Πριν από 160 χρόνια περίπου ο Κάρολος Δαρβίνος (Charles Darwin) διατύπωσε την υπόθεση ότι οι άνθρωποι και οι μεγάλοι Αφρικανικοί πίθηκοι μοιράζονταν εξελικτικά έναν κοινό πρόγονο. Σήμερα υπάρχουν αρκετές αποδείξεις ότι ο εγγύτερος υπάρχων εξελικτικός συγγενής του ανθρώπου είναι ο χιμπατζής. Αποδείξεις από απολιθώματα, δείχνουν ότι ο άνθρωπος και ο χιμπατζής απέκλιναν γενετικά μόλις πριν 5 έως 7 εκατομμύρια χρόνια εξελικτικού χρόνου – ένας μικρός βλεφαρισμός μπρος στον συνολικό εξελικτικό χρόνο. Άνθρωποι και χιμπατζήδες διαφέρουν σε μεγάλο αριθμό ανατομικών, φυσιολογικών, συμπεριφοριστικών και γνωστικών χαρακτηριστικών. Για παράδειγμα υπάρχουν πολυάριθμες διαφορές στη σπονδυλική στήλη, λεκάνη, κρανίο, γνάθους, οδοντοστοιχία, χέρια και πόδια μεταξύ ανθρώπου και χιμπατζή. Το μέγεθος του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι πάνω από το διπλάσιο εκείνου του χιμπατζή, και ο άνθρωπος εμφανίζει περίπλοκα γλωσσικά και

πολιτιστικά χαρακτηριστικά τα οποία δεν υπάρχουν στο χιμπατζή. Πράγματι, ο βαθμός φαινοτυπικών διαφορών μεταξύ τους είναι τόσο μεγάλος, ώστε οι επιστήμονες τους κατέταξαν σε πλήρως διαφορετικές οικογένειες πρωτεύοντων: τους ανθρώπους στην οικογένεια *Hominidae* και τους χιμπατζήδες στην οικογένεια *Pongidae*.

Παρά το γεγονός του μεγάλου φαινοτυπικού χάσματος μεταξύ ανθρώπου και χιμπατζή, η αλληλούχιση των γονιδιωμάτων τους, αποκαλύπτει ότι το DNA τους είναι κατά σημαντικό βαθμό παρόμοιο. Μόνο στο 1% περίπου από το σύνολο ζευγών βάσεων –bp: base pairs- υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο ειδών, με ένα επιπλέον 3% διαφορές σε ενθέσεις και απαλοιφές (απώλειες γενετικού υλικού). Έτσι το 96% του DNA ανθρώπου και χιμπατζή είναι πανομοιότυπο. Όμως είναι φανερό ότι οι άνθρωποι δεν είναι χιμπατζήδες. Πως όμως είναι τόσο διαφορετικοί; Που βρίσκονται τα γονίδια που μας χαρακτηρίζουν ως ανθρώπους;

Μια πιθανή εξήγηση στο το παράδοξο αυτό, διατυπώθηκε ως υπόθεση από τους γενετιστές Mary-Claire King και A.C Wilson το 1975: Χρησιμοποιώντας τις διαθέσιμες για εκείνο τον καιρό τεχνικές (σύγκριση αμινοξέων στις πρωτεΐνες και μελέτες υβριδοποίησης μορίων DNA), οι King και Wilson συμπέραναν ότι άνθρωποι και χιμπατζήδες διέφεραν μόνο στο 1% περίπου των αλληλουχιών του DNA τους. Για να εξηγήσουν το πώς αυτές οι πολύ μικρές γενετικές μεταβολές μπορούν να ερμηνεύσουν τις εκτεταμένες φυσικές και συμπεριφορικές διαφορές μεταξύ ανθρώπου και χιμπατζή, οι King και Wilson πρότειναν ότι οι γενετικές διαφορές που μας κάνουν ανθρώπους, συγκεντρώνονται σε ρυθμιστικές αλληλουχίες, δηλαδή εκείνα τα μέρη του γονιδιώματος που ελέγχουν την έκφραση άλλων γονιδίων. Έτσι οι μικρές γενετικές μεταβολές, θα μπορούσαν να επηρεάζουν την έκφραση πολυάριθμων άλλων γονιδίων και να διαμορφώνουν φαινοτύπους για πολλά χαρακτηριστικά ταυτόχρονα. Δυστυχώς δεν υπήρχαν εκείνο τον καιρό, τεχνικές διαθέσιμες να εξετάσουν ρυθμιστικές αλληλουχίες ώστε να ελεγχθεί η υπόθεσή τους.

Ερχόμαστε στο 2009. Χρησιμοποιώντας τεχνικές αιχμής της γονιδιακής έρευνας και βιοπληροφορικής η Katja Nowick και οι φοιτητές της στο Πανεπιστήμιο του Illinois και στο Νορβηγικό Πανεπιστήμιο Επιστήμης και Τεχνολογίας, ταυτοποίησαν μια ομάδα 90 μεταγραφικών παραγόντων, των οποίων η έκφραση-μεταξύ ανθρώπου και χιμπατζή- διέφερε σημαντικά. Ως γνωστόν οι μεταγραφικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες που προσδένονται στο DNA, και ενεργοποιούν ή καταστέλλουν τη σύνθεση του RNA, η οποία είναι το πρώτο βήμα στη διεργασία μεταφοράς της πληροφορίας από τον γονότυπο στον φαινότυπο. Κάθε μεταγραφικός παράγοντας μπορεί να επηρεάζει την έκφραση πολλών γονιδίων, και έτσι μια μικρή γενετική μεταβολή που επηρεάζει την έκφραση ενός και μόνο μεταγραφικού παράγοντα, μπορεί να έχει επίδραση σε πολλά επιπρόσθετα και διαφορετικά γονίδια. Οι διαφορές τις οποίες η Nowick και οι φοιτητές της εντόπισαν ότι η έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων ήταν ιδιαίτερα σαφής στον εγκεφαλικό ιστό, όπου μπορεί να είναι η αιτία των μεγάλων διαφορών στη νευρική και γνωστική λειτουργία μεταξύ ανθρώπων και χιμπατζήδων.

Πολλοί από τους μεταγραφικούς παράγοντες που η Nowick και οι φοιτητές της ταυτοποίησαν ήταν τύπου KRAB-ZFPs (Kruppel Associated Box Domain-Zink Finger Proteins) μεταγραφικοί παράγοντες που προσδένονται σε αλληλουχίες DNA και επιφέρουν μεταβολές στη δομή της χρωματίνης. Είναι γνωστό ότι οι μεταβολές στη δομή της χρωματίνης, συχνά σχετίζεται με τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Άλλες μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι KRAB-ZFPs έχουν εξελικτεί γρήγορα στους ανθρώπους, πιθανόν επειδή ευνοήθηκαν από τη φυσική επιλογή. Οι μεταγραφικοί παράγοντες που ταυτοποιήθηκαν από τη Nowick και τους φοιτητές της, συγκεντρώνοντας σε δύο διακριτά αλλά αλληλοσυνδεόμενα ρυθμιστικά δίκτυα, τα οποία ελέγχουν τον ενεργειακό μεταβολισμό, τη μεταγραφή, την αγγειακή μεταφορά και την πρωτεϊνική τροποποίηση.

Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την ιδέα που πρώτοι διατύπωσαν οι King και Wilson: ότι μεταβολές σε σχετικά μικρό αριθμό ρυθμιστικών αλληλουχιών, επηρεάζει την έκφραση πολυάριθμων γονιδίων στον άνθρωπο και τον χιμπατζή, και προκαλούν την παραγωγή μεγάλων διαφορών που είναι εμφανείς στην ανατομία, το εγκεφαλικό μέγεθος τη γνωστική λειτουργία και τη συμπεριφορά.

H. Γαβρίλης

- Evolution at Two Levels: On Genes and Form  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1174822/>
- Differences in human and chimpanzee gene expression patterns define an evolving network of transcription factors in brain  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20007773/>
- Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912141/>
- Structural divergence between the human and chimpanzee genomes  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17066299/>
- Rapid sequence and expression divergence suggest selection for novel function in primate-specific KRAB-ZNF genes  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573777/>
- A comprehensive catalog of human KRAB-associated zinc finger genes: insights into the evolutionary history of a large family of transcriptional repressors  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16606702/>

