Cueva de Denísova
Wikimedia Commons

John Hawks
Universidad de Wisconsin-Madison

¿Quiénes son realmente nuestros ancestros?

No somos solamente *Homo sapiens*

En el macizo de Altái en Siberia, a unos 40 kilómetros de la frontera con Kazajistán, donde la temperatura puede llegar a -40°C en invierno, hay una gruta conocida con el nombre de gruta de Denísova. Este lugar fue utilizado como refugio durante miles de años por poblaciones humanas y sus antecesores. Allí se encuentran yacimientos arqueológicos en condiciones de temperatura ideales para la conservación del ADN en los fósiles.

Lo cierto es que desde hace unos treinta años los arqueólogos buscan fósiles en Denísova y los hallazgos no han sido muy espectaculares: un pequeño fragmento de la falange de un adolescente, dos dientes y un hueso del dedo de un pie. Los estudios morfológicos no nos habrían permitido decir gran cosa de estos fósiles, pero sí posibilitaron obtener los genomas más completos que tenemos hasta ahora de hombres arcaicos, y su análisis ya ha transformado nuestra comprensión sobre la evolución humana. La gruta de Denísova muestra cómo la paleoantropología se transformó de un dominio que es-

¿DE QUÉ SE TRATA?

Dos linajes antiguos que hoy se encuentran desaparecidos, los neandertales y los homínidos de Denísova, han contribuido en un pequeño porcentaje al genoma de la humanidad actual.

tudia fragmentos de huesos en uno que estudia los miles de millones de pares de bases que constituyen las secuencias genéticas.

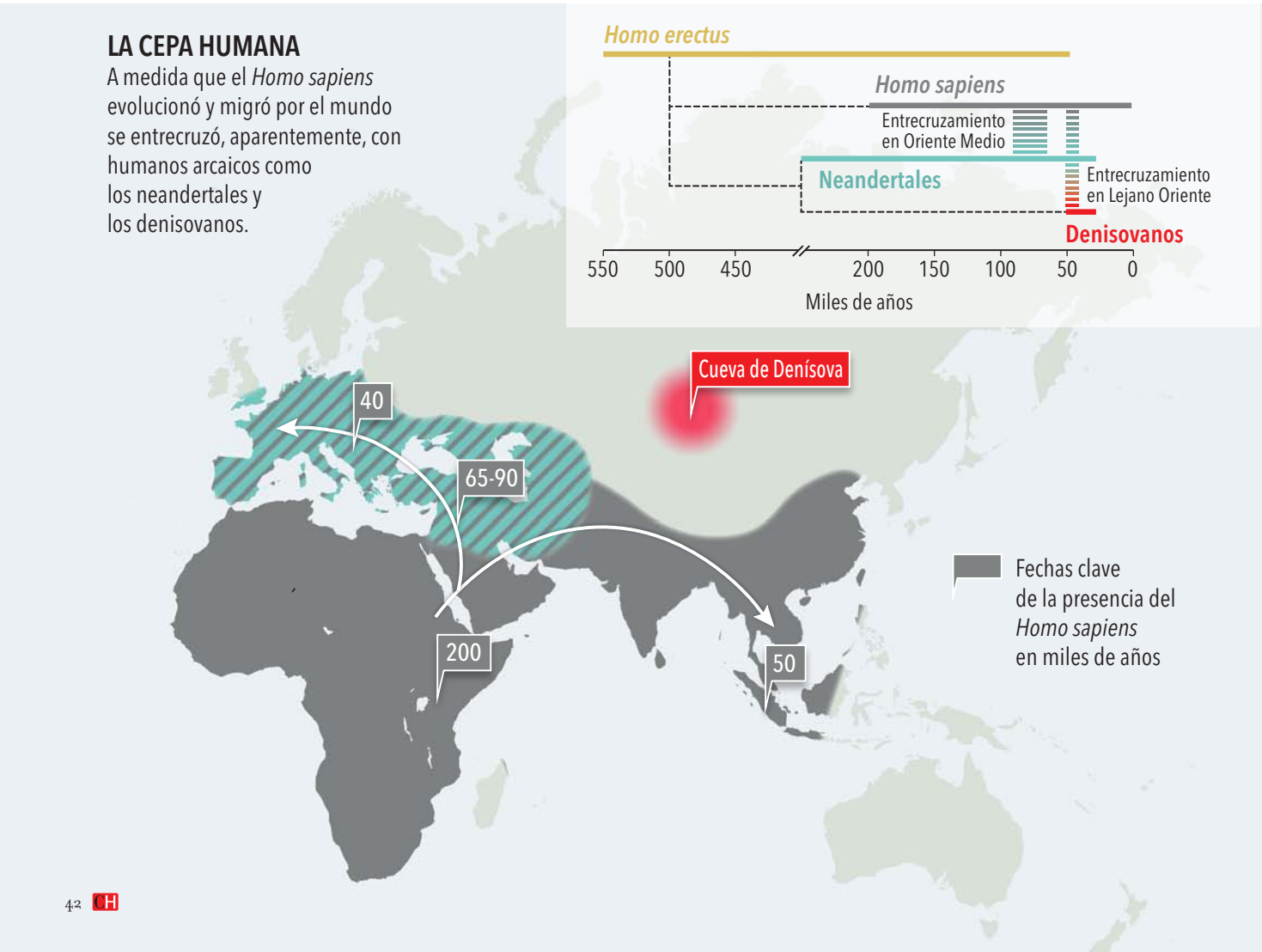
La población de hombres antiguos que mejor se conoce es, sin dudarlo, la de los neandertales. Estos obtuvieron su nombre a partir de un valle situado cerca de un pueblo llamado Mettmann en Alemania, donde se descubrió un esqueleto en 1856. El nombre de *Homo neanderthalensis* fue propuesto en 1864 por el británico William King. A principios del siglo XX los arqueólogos ya habían encontrado restos de neandertales en todo el continente europeo y habían comenzado a reconocer rasgos neandertales en los hombres fósiles encontrados en Oriente Medio. Hoy en día disponemos de centenares de restos de neandertales que vivieron entre 200.000 a 30.000 años atrás aproximadamente.

Secuencias desaparecidas

En 1997 Svante Pääbo y su equipo del instituto Max Planck de Leipzig en Alemania extrajeron y reconstituyeron la primera secuencia genética de un neandertal. Se trataba de un pequeño pedazo de ADN mitocondrial proveniente del espécimen encontrado en 1856. A este descubrimiento le siguieron otros éxitos con el ADN mitocondrial extraído de fósiles encontrados en España, Croacia e Italia. Los ADN mitocondriales de todos estos fósiles se parecían entre sí y eran diferentes al de los hombres actuales. Parecía que ninguno de nosotros poseía ni siquiera una pequeña parte de estas secuencias neandertales.

Pero la historia no es tan simple. El ADN mitocondrial es una secuencia presente en las mitocondrias, organelas que la mayoría de las células poseen en muchos centenares de ejemplares. Es entonces la secuencia de ADN más abundante en nuestros tejidos, y la más fácil de recuperar, en particular cuando el proceso de fosilización y el tiempo han degradado al ADN, cortando la molécula en pequeños pedazos. Las secuencias de ADN nuclear que se encuentran en los cromosomas están presentes solamente en dos ejemplares en cada célula (y además los dos cromosomas de un mismo par no son estrictamente idénticos).

Sin embargo, el ADN mitocondrial constituye solo una pequeña parte de nuestra herencia genética: solo 16.000 pares de bases. Los cromosomas, por el contrario, contienen más de 3 mil millones de pares de bases. Asimismo, el



LA CEPA HUMANA
A medida que el *Homo sapiens* evolucionó y migró por el mundo se entrecruzó, aparentemente, con humanos arcaicos como los neandertales y los denisovanos.

modo de transmisión del ADN mitocondrial está siempre relacionado con la herencia materna, volviéndolo muy útil para usarlo como huella de grandes linajes maternos, pero muy poco funcional para determinar la presencia de ADN neandertal en nuestros genomas.

En 2006, el equipo de Svante Pääbo publicó fragmentos del genoma nuclear de una neandertal encontrada en Vindija, Croacia. Mediante el desarrollo de nuevas técnicas de extracción y purificación del ADN antiguo, se logró aumentar considerablemente el rendimiento. En 2010 presentaron el primer borrador de un genoma neandertal completo. Esto nos permitirá examinar en detalle nuestra relación con esta otra especie humana.

ADN nuclear

El mismo año el equipo de Pääbo presentó un resultado aún más sorprendente. Habían extraído y secuenciado el ADN mitocondrial contenido en el hueso del dedo encontrado en Denísova. Sin embargo, este ADN, excepcionalmente conservado, era sorprendentemente diferente del de los hombres actuales y de los neandertales conocidos. Un poco más tarde ese mismo año el mismo equipo presentó la secuenciación del genoma nuclear de ese mismo individuo, confirmando que representaba otra rama del árbol genealógico humano, los denisovanos.

Al comienzo de 2014, el hueso de pie encontrado en Denísova produjo un genoma bastante diferente al del denísovano, pero parecido al de los neandertales europeos. Ambos genomas encontrados en Denísova fueron sometidos a la secuenciación más exhaustiva que se haya realizado en especímenes antiguos. En cada caso, cada par de bases fue secuenciado más de cuarenta veces. En Mettmann, donde actualmente se encuentra un moderno museo, hay una pequeña placa de hormigón que lleva una inscripción con los primeros 300 pares de bases que fueron determinados en 1997. Hoy, para inscribir todos los datos genéticos disponibles sobre los neandertales (o sobre el homínido de Denísova) usando la misma escala, se necesitaría una placa de más de 11 kilómetros de diámetro.

Estos datos renuevan totalmente nuestro conocimiento sobre las poblaciones antiguas y sobre la relación que existía entre ellas y con nosotros. En principio, las débiles variaciones que existen en los genomas indican que los individuos encontrados en Denísova pertenecen a poblaciones pequeñas. La mujer neandertal encontrada provenía de un grupo particularmente consanguíneo: las dos copias de su genoma (heredadas respectivamente de su padre y de su madre) son efectivamente idénticas a lo largo de gran parte de sus cromosomas. Al parecer sus padres estaban emparentados y debían ser medios hermanos; esto nos estaría dando indicaciones sobre los movimientos y sobre la estructura de los antiguos grupos de neandertales.

La población a la cual pertenecía la mujer de Denísova no era tan consanguínea. Igualmente, tenía poca diversificación. Aparentemente esta población se encontraba en una fase de contracción pero era originaria de un grupo humano más numeroso y diverso.

Entonces, según las diferencias encontradas en sus genomas, los neandertales y los hombres de Denísova descienden de poblaciones que se habrían separado hace un poco

Reconstrucción de la falange de Denísova. Thilo Parg, Wikimedia Commons.
Imagen del molar hallado en el mismo sitio. Instituto Max Planck

Interpretación de la apariencia de un adulto neandertal exhibida en el museo dedicado a la especie en Mettmann, Alemania. Stefanie Krull, Wikimedia Commons.

más de 400.000 años. No obstante, se nos parecen más de lo que uno esperaría si partimos de la base de que sus ancestros entraron en Europa y en Asia al mismo tiempo que los primeros *Homo*, hace 1,8 millones de años. Esto representaría una etapa intermedia en la evolución y migración a gran escala, antes del origen de los hombres modernos.

Genes que todavía están presentes

Los neandertales y los denisovanos pudieron haber vivido en diferentes períodos (los fósiles de Denísova no han sido datados directamente y por lo tanto existen incertidumbre al respecto), pero sus genomas sugieren que hubo contacto entre ellos. Al reconstruir las relaciones de ambos genomas con el de los otros neandertales y con el hombre actual está claro que una parte del genoma denisovano refleja una mezcla con los neandertales anteriores. Desde un punto de vista general, los grupos humanos de ese período eran bastante diferentes unos de otros, pero en menor medida de lo que se observa en los hombres más recientes. La dispersión y el éxito de los hombres modernos pudieron haber puesto un fin a una estructura antigua de subespecies humanas, dando lugar a un nuevo tipo de diversidad y de mezcla.

Por último, los neandertales y los denisovanos ciertamente han desaparecido, pero sus genes se encuentran todavía acá. Alrededor de 1 a 4% de los ancestros de la gente que vive hoy fuera del África subsahariana eran neandertales. Al sur del Sahara, los contactos históricos que ocurrieron por miles de años también dejaron una marca de ADN neandertal, pero muy sutil. Por todas partes la fracción de genes neandertales es casi la misma, salvo al este de Asia, donde es un poco más elevada.

Para los denisovanos la estructura es diferente. Encontramos su ADN en la mayoría de las poblaciones originarias de Asia del este, del sureste y en los autóctonos americanos, pero en una proporción muy baja, menos del 1%. En la región insular del sureste asiático y en Oceanía, los denisovanos tuvieron un impacto más marcado sobre las poblaciones actuales: hasta 5% de los ancestros de los aborígenes australianos actuales y de las poblaciones autóctonas de Nueva Guinea. Los hombres modernos no han hecho desaparecer los genes de las poblaciones antiguas, los han absorbido.

Si uno considera cualquier pequeña parte de nuestro ADN, nuestras diferencias con los neandertales y los denisovanos son pocas. Los hombres actuales difieren entre sí en aproximadamente 1 par de bases sobre 1000, lo que nos hace parecidos en 99,9%. Los neandertales y los denisovanos se nos parecen en 99,85%. Si bien tenemos la misma proporción de genes neandertales, estos son diferentes en cada uno de nosotros. Individualmente los genes de los neandertales son raros hoy en día, por lo tanto solo un grupo de personas poseen algunos de estos genes. Pero, colectivamente, más de la mitad del genoma de los neandertales existe aún en la población general.

Adaptación a la altitud

Lo que es aún más intrigante es entender la manera en que los genes de esas poblaciones antiguas pudieron funcionar. Algunas partes de los genomas de estas poblaciones antiguas, como el ADN mitocondrial, no se encontraron jamás en ningún ser vivo hoy en día. En particular el cromosoma X parece estar salpicado de 'desiertos de introgresiones', donde los genes neandertales no han podido persistir en los hombres actuales. Algunos de estos desiertos contienen genes que participan en el funcionamiento de los testículos y en la producción de esperma. Estas funciones evolucionan rápidamente y podrían ser de las primeras en diferenciarse cuando las especies se forman, lo que sugiere que algunos genes neandertales eran incompatibles con la biología de las poblaciones más recientes.

Pero actualmente también sabemos que otros genes de esos hombres arcaicos han mejorado la adaptación de los hombres modernos. El más sorprendente es el que se encuentra ligado a la adaptación a la altitud. Sobre el altiplano tibetano el aire contiene la mitad de oxígeno con

relación al mar. Esta altitud tan pronunciada es uno de los ambientes más estresantes ocupado por el hombre. Tal estrés tiene repercusiones en la fisiología humana: menor peso en los recién nacidos, tamaño corporal más pequeño y una menor duración de vida. Las poblaciones presentes desde hace mucho tiempo en las regiones con altitudes elevadas, como los Andes, el Himalaya y las altas mesetas etíopes, han desarrollado diferentes adaptaciones a esos ambientes estresantes. En los tibetanos esta adaptación es particularmente llamativa. En el lapso de algunos días, un habitante que vive en el nivel del mar y que viaja a un lugar de mayor altitud empieza a producir más cantidad de glóbulos rojos. De esta manera, la sangre puede transportar más oxígeno pero pagando un precio alto en cuanto al estrés fisiológico que el organismo tiene que pasar y un aumento en la presión sanguínea que puede ser peligroso. La sangre de los nativos del Tíbet, por el contrario, no posee una concentración excesivamente alta en sus glóbulos rojos. Los tibetanos presentan otras adaptaciones de su fisiología a la falta de oxígeno.

Varios genes están implicados en estas adaptaciones. El más importante se llama EPAS1. Alrededor del 80% de los tibetanos poseen una versión de este gen que contiene una gran cantidad de mutaciones importantes con respecto a otros hombres modernos. Y, como lo ha demostrado un equipo internacional en julio de 2014, esta versión tibetana se encuentra muy próxima a la versión presente en el genoma de los denisovanos. Al parecer la versión moderna se construyó a partir de los hombres arcaicos. La historia del gen EPAS1 nos muestra que los genes de los hombres arcaicos pueden ser importantes: aunque en el este asiático los hombres tengan menos de 1% de su ADN proveniente de sus ancestros denisovanos, más del 80% de los tibetanos poseen la versión adaptativa del gen EPAS1.

Sistema inmune

Otros genes de los neandertales y los denisovanos están también sobrerrepresentados en la población actual. En particular los genes de estas poblaciones arcaicas continúan, todavía hoy, controlando el sistema inmune de ciertas poblaciones. Algunos genes ligados a la piel y al pelo, incluyendo la pigmentación y la forma de la queratina de sus tejidos, fueron heredados de los neandertales.

En cada caso, como ocurre con el gen EPAS1, vemos una sobrerrepresentación de las variantes neandertales de estos genes en las poblaciones actuales. Pero, para nuestra frustración, no sabemos realmente lo que estos genes hacen realmente.

Los biólogos están empezando a estudiar de qué manera las personas portadoras de estos genes neandertales y denisovanos difieren biológicamente de aquellos que no los poseen. Al hacer esto, ya han descubierto que una parte de la herencia neandertal tendría un impacto persistente en nuestra salud. Por ejemplo, los mexicanos actuales tienen un riesgo bastante elevado de desarrollar diabetes de tipo 2, enfermedad con un impacto sanitario importante en esa población. Uno de los principales genes que subyace en los americanos autóctonos, aumentando el riesgo de padecer esta enfermedad, es una forma heredada de los neandertales. Esta variante pudo haber sido útil en los americanos ancestrales para sacar mejor provecho de un régimen alimentario restringido, pero en el régimen occidentalizado actual llevaría a un riesgo a largo plazo para la salud (ver 'Obesidad, una perspectiva evolutiva', Ciencia Hoy, 141: 35-40).

Entender esta diferente combinación de genes arcaicos refleja un cambio importante en nuestra visión acerca de la evolución humana. Anteriormente, la paleoantropología se encontraba sobre todo limitada por los datos disponibles. Teníamos pocos fósiles de nuestros ancestros, y algunos, como los neandertales de Europa, venían de poblaciones muy pequeñas que tuvieron la suerte de ser conservadas en grutas donde los arqueólogos habían comenzado a buscar. Los antropólogos tenían el presentimiento de que esos linajes estaban mezclados, pero no podían ver el tamaño del nudo que los unía.

Hoy no estamos más limitados por la escasez de datos. Hasta minúsculos fragmentos de huesos pueden producir miles de millones de pares de bases de ADN, datos que serán estudiados. Estamos limitados solamente por la comprensión de la biología humana.

Tenemos una explicación matemática sólida de algunas relaciones antiguas entre hombres fósiles, pero necesitamos contar con modelos más perfeccionados para entender cómo estas relaciones dieron lugar a las poblaciones actuales. Podríamos ver algunos casos donde los genes han sido importantes para las funciones, pero solo tenemos una idea imprecisa sobre el número de estos genes que trabajan en las células y en los tejidos de los humanos actuales. Es una época excitante para los paleoantropólogos, quienes antes se encontraban aislados en sus laboratorios con sus fósiles y ahora pueden usar su conocimiento sobre el hombre antiguo para aumentar nuestra comprensión sobre las variaciones y su efecto sobre la salud humana. CH

Traducido y adaptado de *La Recherche*, N° 491: 28-33, 2014, por Florencia Malamud, Instituto de Investigaciones Biotecnológicas Unsam-Conicet, con la autorización del autor y la revista.

John Hawks

Vilas-Borghesi Distinguished Achievement Professor, Departamento de Antropología, Universidad de Wisconsin-Madison.