

## PONIENDO EN CLARO

### Evolución humana: pruebas filogenéticas

Sonia Paredes Menéndez <sup>1</sup> y Jennifer Ramos Carro <sup>2</sup>

Facultad de C.C. Biológicas y Ambientales. Universidad de León. Alumnas de 5º curso de Biología (curso 2006-07).

<sup>1</sup>(biospm00@estudiantes.unileon.es), <sup>2</sup>(biojrc00@estudiantes.unileon.es).

Los datos moleculares permiten realizar análisis filogenéticos y de coalescencia entre poblaciones humanas, ya sean actuales o fósiles, mostrando la historia evolutiva de los últimos 5 millones de años, cuando se produjo la diferenciación entre chimpancés y humanos. Muchas son las hipótesis propuestas sobre nuestro pasado más reciente, lo que refleja la incertidumbre existente debido a la escasez de datos fidedignos y la dificultad de obtener nuevos datos. En este trabajo se presentan algunas de las pruebas más significativas y con mayor aceptación, incluyendo el último y novedoso estudio realizado tras la obtención de ADN nuclear de un fósil de neandertal. La investigación va más allá de una simple curiosidad sobre el pasado del hombre; puede reflejar pruebas de la adaptación a nivel molecular y ayudar a interpretar y predecir desequilibrios de ligamiento, con posibles aplicaciones en estudios de asociación de enfermedades a marcadores genéticos.

#### Palabras clave

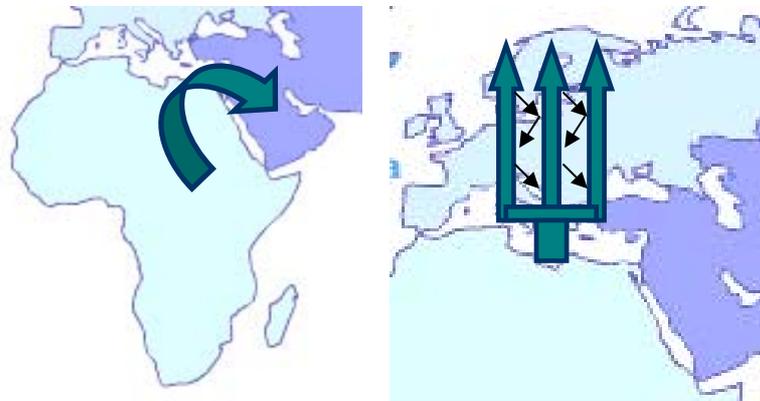
Neandertal, reemplazamiento, multirregional, ADN mitocondrial, cromosoma Y, migración.

#### Origen de la especie *Homo sapiens*

En un contexto taxonómico, se localiza la especie humana (*Homo sapiens*) dentro del taxón primate Catarrhini, el cual incluye a los monos del Viejo Mundo y a los Hominoidea. El primer análisis cladístico sitúa a los humanos junto a los grandes simios africanos dentro de la subfamilia Homininae; sin embargo, la escasez de registros fósiles mantiene hoy día la incertidumbre sobre el origen del *Homo sapiens*, reflejando la complejidad de su patrón evolutivo.

El *H. sapiens* moderno aparece en el registro fósil por primera vez hace unos 100.000 años en África e Israel y posteriormente en Europa y Asia. Los argumentos sobre su origen (**Fig. 1**) se basan en pruebas paleontológicas, arqueológicas y en el análisis genético, creándose un rango de hipótesis sobre la transición evolutiva desde *H. ergaster/erectus* a *H. sapiens*:

- Modelo de reemplazamiento africano (“out of Africa”): se sugiere que *H. sapiens* evolucionó en África y posteriormente emigró a Europa y Asia, reemplazando a *H. erectus* y *H. neanderthalensis* sin que hubiese intercambio genético con ellos.
- Modelo de hibridación y asimilación: propone que *H. sapiens* evolucionó en África y posteriormente emigró a Europa y Asia, reemplazando poblaciones locales, pero en este caso se produce hibridación entre los recién llegados y los residentes.
- Evolución multirregional: según este modelo, *H. sapiens* evolucionó a la vez en Europa, África y Asia, existiendo un flujo genético suficiente entre las poblaciones que mantuvo la continuidad como especie única.
- Modelo del candelabro: mantiene que *H. sapiens* evolucionó independientemente en Europa, África y Asia, sin flujo genético entre regiones. Éste ha sido rechazado por la comunidad científica, al considerarse imposible que una misma especie, *H. sapiens*, pueda emerger en paralelo en tres regiones distintas y presente continuidad sin flujo genético.



**Fig.1.** Esquema representativo del modelo “out of Africa” (izquierda) y el modelo multirregional (derecha). Las flechas pequeñas negras representan flujo génico.

Si la hipótesis del reemplazamiento es la correcta, la variación racial actual sería el resultado de una diferenciación geográfica reciente que tuvo lugar en los últimos 100.000-200.000 años, después de que los *H. sapiens* modernos emigraran. Si, por el contrario, el modelo del candelabro fuese correcto, la variación racial actual se remontaría a 1,5-2 millones de años.



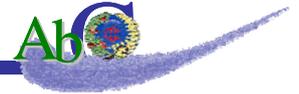
### Pruebas arqueológicas y paleontológicas

Frayer y col. (1993) han argumentado a favor del modelo multirregional, en contra del modelo del reemplazamiento africano, basándose en datos arqueológicos y paleontológicos. Mantienen que el modelo de reemplazamiento africano predice que el registro arqueológico tiene que mostrar pruebas de cambios bruscos, a nivel tecnológico, debido a la competencia directa entre los invasores (*H. sapiens*) y los residentes (*H. erectus* y otras formas africanas de *Homo*), que provoque la suplantación de *H. sapiens* de una forma masiva en Europa. Waddle y Lieberman (1994) emplearon aproximaciones estadísticas y cladísticas para evaluar ambos modelos. Concluyen que todos los humanos modernos se parecen más a antiguas formas africanas que los grupos regionales a las formas primitivas locales. Si están en lo cierto, los ejemplos de Frayer y col. (1993) son el resultado de evolución convergente de caracteres regionales distintivos en *H. erectus* y *H. sapiens*.

A finales de los años 90 del siglo pasado se describió un conjunto de fósiles humanos procedentes de la Gran Dolina de Atapuerca (Bermúdez de Castro y col., 1997). Se trata de *H. antecessor* una nueva especie, datada entre 780.000 y 980.000 años, un posible ancestro común de humanos modernos y neandertales. En el otro extremo, Trinkaus y col. (1998) han encontrado características que interpretan como mezclas de neandertales y humanos modernos en restos hallados en Francia y Portugal datados aproximadamente en 30.000 años. Según el equipo de Trinkaus, este hecho podría indicar un posible cruce entre ambas especies. *H. antecessor* y posibles híbridos entre neandertales y humanos modernos, podrían dar nueva vida al modelo multirregional, al menos en el contexto Europeo. Sin embargo, el gran contraste morfológico entre *H. sapiens* y *H. neanderthalensis* y estudios moleculares basados en análisis de ADN, sugieren una discontinuidad antropológica física importante y por tanto, un reemplazamiento completo de la población en la transición del Paleolítico Medio a Superior, como predice el modelo de reemplazamiento africano.

### Pruebas moleculares

Los análisis genéticos proporcionan una referencia para realizar predicciones que permitan distinguir entre los modelos de reemplazamiento africano y de evolución multirregional (**Tabla 1**).



**Tabla 1.** Predicciones genéticas que diferencian a los modelos evolutivos

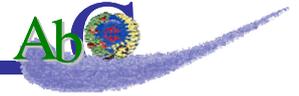
<b>Criterio</b>	<b>PREDICCIONES</b>	
	<b>Reemplazamiento africano</b>	<b>Evolución multirregional</b>
1. Localización de los ancestros de alelos neutrales	Mayoritariamente en África	Aleatoria
2. Tiempo de divergencia de poblaciones africanas y no africanas	$\leq 200.000$ años	$\geq 1$ millón de años
3. Diversidad genética	Mayor en África	Aproximadamente la misma en todas las regiones
4. Conjunto de alelos neutrales	Los alelos presentes en Europa y Asia son un subconjunto de los africanos	Cada región tendrá algunos alelos propios; los de ninguna son subconjunto de los de otra

Tras el planteamiento propuesto en la **Tabla 1** surgen los siguientes problemas:

- El origen africano de *H. ergaster/erectus* podría sesgar la localización de alelos neutrales hacia África incluso bajo la evolución multirregional.
- El flujo génico entre poblaciones regionales puede reducir la edad aparente de la divergencia poblacional bajo el modelo de evolución multirregional.
- El origen africano de *H. ergaster/erectus* y el flujo génico o la selección podrían generar una mayor diversidad en África, incluso bajo el modelo de evolución multirregional
- El origen africano de *H. ergaster/erectus* puede implicar que los alelos presentes en Europa y Asia sean un subconjunto de los africanos, incluso bajo el modelo de evolución multirregional

#### ADN mitocondrial

La variación del ADN proporciona un método alternativo para reconstruir la historia reciente de las poblaciones humanas. Se emplea el ADN mitocondrial y secuencias del cromosoma Y no apareantes porque, a diferencia de otros marcadores, no



son propensos a recombinación y es posible seguir linajes de manera directa a través de las líneas materna (mtADN) o paterna (cromosoma Y).

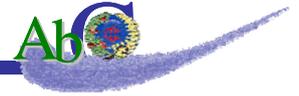
Las mitocondrias presentan un genoma haploide propio, independiente del genoma nuclear. Durante la formación del cigoto, el espermatozoide contribuye al óvulo con su genoma nuclear pero no con el mitocondrial. Por tanto, el genoma mitocondrial del cigoto lo determina de manera exclusiva el presente en el óvulo, considerándose un orgánulo de herencia materna.

La transmisión directa matrilineal y la ausencia de recombinación permiten aplicar fácilmente un análisis de coalescencia. El objeto del análisis de coalescencia es comenzar desde la diversidad genética que existe en la actualidad en algún locus y regresar a través de la evolución, buscando una secuencia ancestral única representativa del ancestro común más reciente.

Investigaciones realizadas por S. Blair Hedges y colaboradores, basadas en datos de secuencias no codificantes del ADN mitocondrial de 189 personas de distintas regiones geográficas, muestran un árbol evolutivo que sigue la ascendencia materna hasta un punto donde todos convergen en una única hembra. El árbol sugiere que esta mujer vivió en África y ha sido denominada Eva Mitocondrial, aunque hay muchos autores a los que no les gusta este término debido a que esta hembra no era la única antecesora de las 189 personas actuales. Estas 189 personas tienen un gran número de ancestros hembra indirectos, que fueron contemporáneos de su ancestro maternal directo común, de las cuales heredaron muchos de sus genes nucleares. El hecho de que el ancestro común viviese en África no es significativo para dilucidar entre los modelos de reemplazamiento africano y de evolución multirregional, ya que ambos modelos incluyen un ancestro común para todos los humanos actuales, pero si parece clave la datación del ancestro común de todos los ADN mitocondriales.

Vigilant y col. (1991) proponen una estima de la datación, del ancestro común de todos los ADN mitocondriales, entre 166.000 y 249.000 años:

1. Asumiendo que las mutaciones se acumulan en el mtADN con una velocidad constante.
2. Comparando secuencias humanas con secuencias de chimpancé.
3. Empleando estimaciones aceptadas de los tiempos de divergencia entre humanos y chimpancés para calibrar el reloj molecular.



Estas fechas de divergencia entre poblaciones africanas y no africanas parece ser más consecuente con la hipótesis del reemplazamiento africano que predice que sucedió hace unos cientos de miles de años. Sin embargo, poblaciones conectadas pueden divergir antes o después de la divergencia de sus alelos, siendo posible que el reloj mitocondrial muestre una división, entre poblaciones africanas y no africanas, más reciente de lo que lo es en realidad.

Bowcock realizó un análisis de 30 loci microsatélites mitocondriales de personas de 14 poblaciones para estimar si todos reflejan la misma historia de una divergencia reciente entre poblaciones africanas. En cada loci microsatélite se encuentran diferentes alelos, cuyas frecuencias pueden utilizarse para estimar distancias genéticas y a partir de ellas se propone un árbol filogenético. El árbol agrupa poblaciones geográficamente vecinas con una profunda separación de las poblaciones africanas de las no africanas.

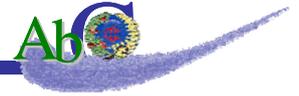
A pesar de estos datos, aún es posible argumentar, bajo el modelo de evolución multirregional, que hubo suficiente flujo génico para que la división pareciera más reciente de lo que realmente fue. Más difícil es explicar cómo pudo mantenerse cualquier diferenciación regional de caracteres durante más de un millón de años desde desde el punto de vista de este modelo.

El estudio de linajes mitocondriales formados como consecuencia de mutaciones, conocidos como haplogrupos, permite reconstruir la historia evolutiva a partir del haplogrupo más antiguo de ADN mitocondrial, L1, aún presente en bosquimanos y pigmeos Biaka. Douglas McDonald ha propuesto un viaje que incluye pruebas fósiles y pruebas basadas en el análisis de ADN mitocondrial, datando y explicando la aparición de los distintos haplotipos intrínsecamente relacionados con los movimientos migratorios y colonización de *H. sapiens*.

### Cromosoma Y

La existencia de regiones polimórficas no recombinantes en el genoma nuclear de varones, como es el caso de regiones presentes en el cromosoma Y, ha contribuido a la realización de análisis de coalescencia de la línea paterna.

Estudios realizados por Underhill y col. (2000), tras el análisis de 160 polimorfismos binarios de la región no apareante del cromosoma Y en 1.062 individuos, concluyen que una minoría de khoisánidos y poblaciones del Este de África



representan la mayoría de los linajes paternos más ancestrales de los humanos modernos que abandonaron África hace aproximadamente 35.000 - 89.000 años. La edad del ancestro común más reciente la estiman entre 40.000-140.000 años, una datación más reciente que la obtenida con los análisis de ADN mitocondrial.

Investigaciones similares de Wilson y Balding muestran una revisión de los datos obtenidos en estudios de microsatélites del cromosoma Y. El análisis que proponen muestra una edad del ancestro común más reciente entre 15.000 - 130.000 años con un probabilidad del 95%, corroborando su origen africano reciente.

El proceso mutagénico que ha permitido que surjan nuevas variantes o haplotipos en la región no apareante del cromosoma Y permite, al igual que el ADN mitocondrial, realizar análisis de coalescencia, aunque se ha observado que la distribución y los patrones migratorios no se corresponden con los obtenidos para el linaje matrilineal.

Existen varios problemas en estos estudios; como pueden ser la posibilidad de no tener un conocimiento exacto de la tasa de mutación y del tiempo de generación, que complican el análisis de los haplotipos. Asimismo la variación no se acumula en una proporción constante, sino que las variantes, o alelos, a veces se pierden por deriva génica.

Oota y col. (2001) propone una hipótesis basada en una mayor tasa migratoria de la mujer respecto al hombre en relación al fenómeno de patriarcalidad, en el que es la mujer la que se traslada a la residencia del hombre después del matrimonio.

#### Estudios con ADN genómico/secuencia Alu

Un estudio de Tishkoff y col. (1996), examinó la variación alélica en un locus del cromosoma 12 donde se sitúa un polimorfismo de repetición corta en tándem. La secuencia TTTTC, repetida entre 4 y 15 veces, se encuentra en una región de ADN no codificante, produciendo un total de 12 alelos. El estudio ha mostrado que las poblaciones africanas manifiestan más diversidad alélica que las poblaciones no africanas, concordando con la hipótesis del modelo de reemplazamiento africano. Esto supone que la escasa diversidad genética es consecuencia del efecto fundador de pequeños grupos emigrantes, posiblemente africanos que han dado lugar a las poblaciones no africanas. Además, observaron que cada región mostraba un conjunto de alelos que se consideraba un subconjunto de los presentes en la región anterior. Este



patrón no sólo es consecuente con el modelo de reemplazamiento africano, sino que también concuerda con los criterios 3 y 4 (**Tabla 1**) del modelo de evolución multirregional.

#### ADN procedente de neandertal

Los neandertales se expandieron a través de Eurasia hace, por lo menos, 300.000 años, desarrollando su propia cultura hasta hace, aproximadamente, 45.000 años. Un equipo dirigido por Svante Pääbo recuperó una secuencia de ADN mitocondrial de un esqueleto de *H. neanderthalensis* que vivió en Alemania hace entre 30.000 y 100.000 años. En los análisis más recientes, los investigadores compararon la secuencia del Neandertal con 663 secuencias de mtADN de humanos modernos, 7 secuencias de chimpancés y 12 secuencias de bonobos.

Utilizando todas estas secuencias para realizar un análisis filogenético, los investigadores encontraron que los humanos modernos de Europa, África, Asia, América, Australia y Oceanía están más íntimamente relacionados entre sí que cualquiera lo está con el europeo primitivo. De hecho, la secuencia de neandertal no se parece más a las secuencias de los europeos que a las del resto de humanos modernos y tiene, en promedio, tres veces más diferencias con los humanos modernos que éstos entre ellos. Más aún, empleando un tiempo de divergencia de 4 ó 5 millones de años, entre chimpancés y humanos, que es conservativo, Krings y col. (1999), estiman que la divergencia del neandertal respecto a los humanos modernos se produjo entre 217.000 y 741.000 años. Estos resultados apoyan el modelo de reemplazamiento africano. No obstante esta conclusión no es definitiva, se basa en un único individuo primitivo de una única región geográfica y deja abierta la posibilidad de que los europeos modernos heredasen los genes nucleares, y no los mitocondriales, de los antiguos europeos.

Desgraciadamente, recuperar ADN de fósiles es difícil, y puede llegar a ser imposible en huesos de más de 100.000 años. Por lo tanto, no es de extrañar el impacto que ha supuesto la publicación del análisis de un millón de pares de bases de ADN neandertal, realizado recientemente por Green y col. (2006).

El uso de una tecnología especialmente desarrollada para este estudio ha permitido copiar pequeñas piezas de ADN que han sobrevivido durante 38.000 años en el hueso fosilizado. La complicación en la obtención de secuencias de ADN neandertal, aparte de su degradación a lo largo del tiempo que hace que sea más frágil, es la



presencia de ADN extraño perteneciente a bacterias y hongos que colonizaron el cuerpo después de la muerte y el ADN de las personas que manipularon los fósiles. Este estudio, a partir de la extracción de mtADN, reveló unas diferencias drásticas entre las muestras debido a que muchas de ellas presentaron contaminaciones de ADN humano moderno, llegando incluso a un 90% en algunos casos. Sin embargo, este mismo análisis resultó satisfactorio tras encontrar una muestra que provenía de restos hallados en Vindija (Croacia) que presentaba un 99% de ADN originario de neandertal, no contaminado con ADN de humanos modernos.

Este trabajo previo permitió reproducir ADN nuclear del fósil Vi-80 y secuenciarlo. Los *Homo* modernos y los neandertales comparten más de 10.000 pares de bases, los *Homo* modernos difieren de los neandertales y chimpancés en 400 pares de bases, mientras que los neandertales difieren de los *Homo* modernos y chimpancés en, aproximadamente, 3.500 nucleótidos. Esta diferencia tan elevada puede atribuirse a alteraciones del ADN procedente de fósiles. Una comparación directa del árbol de los tres homínidos ha revelado que sólo un 7% de los cambios genéticos entre humanos y chimpancés acontecieron después de que el linaje humano se separase del linaje neandertal hace aproximadamente 500.000 años. Esto hace que se plantee la pregunta de qué efecto han tenido estas pequeñas diferencias genéticas y cómo influyeron las mutaciones genéticas en la divergencia de nuestros ancestros. Los investigadores también se han preguntado cuál es la frecuencia existente en alelos ancestrales presentes en neandertales o la frecuencia de nuevas variantes que comparten con los humanos modernos. Para Svante Pääbo, existen pruebas de un intercambio de material genético entre *Homo* modernos y neandertales. Pääbo promete que pronto estará disponible la secuencia del genoma completo de un neandertal, esta secuencia no sólo ofrecerá nueva información sobre el pasado evolutivo de los humanos sino que también proporcionará información sobre regiones de nuestro propio genoma en las que se han acumulado más cambios, sobre todo desde su separación con los neandertales. Es probable que estas regiones hayan sido afectadas por selección positiva y hayan podido tener un papel importante en la aparición de genes específicos de los *Homo* modernos.

### **Conclusión**

El conjunto de las pruebas que se ha presentado parece que favorece más al modelo del reemplazamiento africano del origen de *H. sapiens*. Ninguna de las pruebas



es definitiva, de modo que no se puede descartar alguna forma de modelo intermedio. No obstante, tomadas en conjunto, los datos genéticos y algunos de los morfológicos sugieren que todos los hombres actuales descienden de ancestros de *H. sapiens* que dejaron África hace unos pocos cientos de miles de años. Las diferencias actuales existentes entre razas han aparecido desde entonces.

### Bibliografía

- Bermúdez de Castro, J.M., Arsuaga, J.L., Carbonell, E., Rosas, A., Martínez, I., Mosquera, M. (1997). A hominid from the lower pleistocene of Atapuerca, Spain: possible ancestor to Neandertals and Modern Humans. *Science*. 276, 1392-95.
- Frayer, D. W., Wolpoff M. H., Thorne A.G, Smith F. H., Pope G.G. (1993). Theories of modern human origins: The paleontological test. *Am. Anthropol*. 95: 14-50.
- Freeman S., Herron J.C. (2002). *Evolución humana. Análisis Evolutivo*. Prentice Hall.
- Green, R.E., Krause, J., Ptak, S. E., Briggs, A. W., Ronan, M. T., Simons, J. F., Du, L., Egholm, M., Rothberg, J. M., Paunovic, M., Pääbo, S. (2006). Analysis of one million base pairs of Neandertal ADN. *Nature* 444: 330-336.
- Hedges, S. B., Kumar, S. K. Tamura, Stoneking M. (1992). Human origins and analysis of mitochondrial ADN sequences. *Science*. 255: 737-739.
- Horai S., Satta Y., Hayasaka K., Kondo R., Inoue T., Ishida T., Hayashi S., Takahata N. (1992). Man's place in the Hominoidea revealed by mitochondrial ADN genealogy. *J. Mol. Evol.* 35: 32-43.
- <http://www.mcdonald.cam.ac.uk/genetics/mtADNworld/one.html>
- Ian J., Wilsona B., Balding D. J. (1998). Genealogical inference from microsatellite data. *Genetics* 150: 499-510.
- Krings, M., Geisert, H., Schmitz, R., Krainitzki W., H., Pääbo, S. (1999). ADN sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the Neandertal type specimen. *Proc. Natl Acad. Sci.* 96: 5581–5585.
- Lieberman, D.E. (1995). Testing hypotheses about recent human evolution from skulls: Integrating morphology, function, development, and phylogeny. *Curr. Anthropol*. 36: 159-197.
- Oota, H., Settheetham-Ishida, W., Tiwawech, D., Ishida, T., Stoneking, M. (2001). Human mtADN and Y-chromosome variation is correlated with matrilineal versus patrilineal residence. *Nat. Genet.* 29: 20-21.
- Salas, A., Richards, M., de la Fe, T., Lareu, M.V., Sobrino, B., Sánchez-Diz, P., Macaulay, V., Cariacido, A. (2002). The making of the african mtADN Landscape. *Am J Hum Genet* 71: 1082-1111.



- Stoneking, M., Fontius, J.J., Clifford, S.L, Soodyall, H., Arcot, S.S., Saha, N., Jenkins, T., Tahir, M.A., Deininger, P.L., Batzer, M.A. Alu insertion polymorphisms and human evolution: evidence for a larger population size in Africa. *Genome Res.* 7: 1061–1071.
- Sutovsky, P., Moreno R.D., Ramalho-Santos J., Dominko T., Simerly C., Schatten G. (1999). Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Nature* 402: 371-372.
- Tishkoff, S.A., Kidd, K.K., Risch, N. (1996). Interpretations of multiregional evolution. *Science* 274: 706-707.
- Trinkaus, E., Ruff, C.B, Churchill, S.E., Vandermeersch B.(1998). Locomotion and body proportions of the Saint- Césaire 1 Châtelperronian Neandertal. *PNAS* 95: 5836–5840.
- Underhill P.A., Shen, P., Lin, A. A., Jin, L., Passarino, G, Yang, W.H., Kauffman, E., Bonn -Tamir, B., Bertranpetit, J., Francalacci, P., Ibrahim, M., Jenkins, T., Kidd, J.R., Mehdi, S.Q, Seielstad, M.T., Wells, R.S., Piazza, A., Davis, R.W., Feldman, M.W., Cavalli-Sforza L., Oefner P.J. (2000). Y chromosome sequence variation and the history of human populations. *Nat. Genet.* 26: 358-361.
- Vigilant, L., Stoneking, M., Harpending, H., Hawkes, K., Wilson, AC. (1991). African populations and the evolution of human mitochondrial ADN. *Science* 27: 1503–1507.
- Waddle, D. M. (1994). Matrix correlation tests support a single origin for modern humans. *Nature* 368: 452–454.
- Wilson, I.J., Bolding, D.J. (1998). Genealogical inference from microsatellite data. *Genetics* 150:499-510.