

La antropología molecular en la secuenciación del genoma del Neandertal

Héctor A Baptista González*

La biología molecular es una herramienta poderosa, que ha contribuido significativamente al entendimiento de la evolución humana. La antropología molecular, que inició su empleo a principios de la década de los sesenta, al efectuar las comparaciones inmunológicas entre el mono africano y el humano, demostró la existencia de un antecesor común con fecha estimada anterior a cinco millones de años.¹ A pesar de las similitudes físicas evidentes que comparten los primates, la ayuda molecular ha sido un elemento clave para definir tales antecedentes.

Estudio del DNA antiguo

Bajo ciertas condiciones las pequeñas cantidades de DNA pueden sobrevivir por largos períodos del tiempo y ser amplificada mediante pruebas de biología molecular como la PCR, para el estudio de plantas y animales extintos, incluyendo los homínidos. Debido a la degradación extensa de DNA, estos estudios se limitan a la especie que vivió dentro de los últimos 10,000 a 100,000 años, en la etapa final del pleistoceno, aunque se han amplificado secuencias de DNA de hace un millón de años. El DNA antiguo (aDNA) se ha utilizado para estudiar los lazos filogenéticos de hongos, algas, plantas y de eucariotes más evolucionados como caballos extintos, osos de la cueva, el lobo marsupial y homínidos.² La recuperación del DNA mitocondrial a partir de huesos fósiles del hombre de Neandertal (*Homo neanderthalensis*), se encuentra entre las contribuciones más significativas en la obtención y estudio de DNA antiguo.³ Los principales obstáculos para el estudio de aDNA incluyen su extremadamente baja cantidad disponible, la contaminación con DNA moderno y su degradación extensa.²

El hombre de Neandertal

Los huesos fosilizados del hombre de Neandertal fueron encontrados originalmente el año de 1864, en una mina de la piedra caliza en el Valle de Neander en Alemania. Aunque el Neandertal vivió en Europa en un periodo estimado entre 200,000 años y hasta hace 30,000 años en plena Edad del Hielo. Nuestro conocimiento del Neandertal está basado en un número limitado de muestras de huesos fósiles que están modificadas por artefactos que obligan a efectuar inferencias sobre su comportamiento biológico, aunque se han intentado otras herramientas como el desarrollo de una biblioteca metagenómica del Neandertal.⁴

Hace aproximadamente 35,000 años, el humano moderno (Cro-Magnon) se instaló en el Oeste de Europa y aunque no hay evidencia directa, al parecer coexistió con el Neandertal antes de su desaparición, los seres humanos modernos también vivieron en Europa por los 5,000 años de este periodo.

Los rasgos morfológicos típicos del Neandertal comenzaron a aparecer en homínidos europeos por lo menos hace 400,000 años y aproximadamente 150,000 años en Asia Occidental. Despues de su aspecto inicial, tales rasgos aumentaron de la frecuencia y del grado hasta que desaparecieron hace poco más de 30,000 años. Sin embargo, debido a que la mayoría de los restos fósiles de los homínidos son fragmentarios, puede ser difícil o imposible determinar inequívocamente, si un fósil es de origen del Neandertal.⁵ Esto limita la capacidad para definir cuándo y dónde vivieron los neandertales. En el estudio de las secuencias de mtDNA de los restos fósiles homínidos encontrados en Uzbekistán y en la región de Siberia

* Hematología Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología. México. Medicina Transfusional y Banco de Sangre. Fundación Clínica Médica Sur.

meridional, demuestra que las secuencias de la DNA de estos fósiles corresponden a la variación del mtDNA del Neandertal europeo. Esto señala que la gama geográfica del Neandertal se amplió por lo menos 2,000 kilómetros más lejos al Este de Europa que lo asumido comúnmente.⁵⁵⁴

Características biológicas evolutivas del Neandertal

Su descripción física corresponde a un sujeto de estructura corta, rechoncha, pesada; con cabeza grande, cantos resaltados en la frente y nariz grande. Su cerebro estaba grande o más grande que los nuestros. De nacimiento a la edad adulta, el cerebro humano crece por un factor de 3.3, comparado con 2.5 en los chimpancés. Cómo la cantidad adicional requerida de crecimiento del cerebro humano es alcanzada y cuáles son sus implicaciones para la historia de la vida humana y el desarrollo cognoscitivo todavía están en discusión. Asimismo, con escasa evidencia fósil comparativa, el cómo y cuándo del patrón humano moderno del crecimiento del cerebro se presentó durante la evolución es en gran parte desconocido. Reconstrucciones virtuales de un recién nacido del Neandertal de La Cueva de Mezmaiskaya (Rusia) y de dos esqueletos infantiles de la cueva de Dederiyeh (Siria) proporcionan nuevas señales: El tamaño del cerebro del Neandertal al nacimiento era similar al hombre moderno y muy probablemente con dificultades obstétricas similares. Las tasas de crecimiento del cerebro del Neandertal durante la infancia temprana eran más altas. Sin embargo, este patrón de crecimiento dio lugar a adultos con cerebros más grandes pero no a la terminación anticipada del crecimiento del cerebro; pues los cerebros grandes que crecen a tasas elevadas, tardan más en madurar.⁶

Relación genética directa entre el Neandertal y el hombre anatómicamente moderno

Se han descrito nuevos genes y elementos reguladores que parecen haber experimentado un efecto de regulación positiva entre el linaje humano. El locus involucrado con el habla (FOXP2), el desarrollo cerebral (ASPM) y la musculatura del cráneo (MYH16) o algún loci sorprendente relacionado con las capacidades auditivas. Ha sido de interés creciente, orientar las experiencias de la antropología molecular hacia el estudio profundo de las evidencias de restos óseos de aquellos grupos de homínidos relacionados con el hombre moderno, que se han plasmado en el Proyecto del Genoma del Neander-

tal. Esta actividad promete que los análisis moleculares efectuados podrán proporcionar mayor profundidad en la evolución de género homo.¹ La asociación genética entre el hombre de Neandertal y el humano con características anatómicas modernas, se somete a dos teorías fundamentales de tal asociación e inclusive en cada propuesta hay discordancia significativa en fechas, debido a las edades y condiciones del material fósil hallado:

1. Los Neandertales fueron la misma especie que el humano moderno. Es decir llevamos genes Neandertal. Existen diferentes métodos estadísticos para decodificar el DNA mediante un análisis genético bayesiano, que pueden ayudar a eliminar el 80% de toda la asignación falsa y proporciona un estadístico con medidas significativas de confianza. Al ser aplicado el método a los datos previamente publicados del DNA del Neandertal, se han identificado secuencias químéricas del DNA del humano moderno.⁷ El genoma del Neandertal y del ser humano moderno son idénticos en el 99.5%.²⁵ Mediante el análisis computacional de máxima probabilidad, analizando a 986 secuencias del hombre moderno de la región hipervariable 1 de la mitocondria, se pudo determinar que la proporción de la contribución del Neandertal a la población moderna es menor al 5%, pudiendo haber sucedido tan recientemente como hace 30,000 años.⁸

El gen FOXP2 es de interés particular porque está implicado en discurso y lengua, es decir en la comunicación oral y se ha demostrado que este gen muestra una firma de selección positiva reciente en la evolución del género homo. Se ha encontrado que el Neandertal y el hombre moderno presentan las mismas dos sustituciones del aminoácido del gen FOXP2. Aquí se generan dos situaciones distintas: Si se asume que estos sitios fueron blanco de la selección y que no ocurrió entrecruzamiento entre los dos grupos, se concluye que la selección en FOXP2 ocurrió antes de que las poblaciones se dividieran, hace aproximadamente 300 mil años. O por el contrario, existió un índice bajo de flujo de genes entre los seres humanos modernos y los Neandertales modernos, constituyéndose una evidencia para estimar niveles de contaminación humana moderna de las muestras del Neandertal.⁹

2. Los Neandertales fueron una especie distinta incapaz de producir híbridos fértiles con los humanos. Es decir no llevamos genes Neandertales.¹⁰ La teoría más antigua o hipótesis multirregional, dice que seres parecidos a los humanos vivieron en el

pasado, hace al menos dos millones de años, incluyendo a nuestra especie ancestral (*Homo erectus*). De hecho forman parte de la misma especie, *Homo sapiens* y se distribuyeron por el mundo diseminando de los primitivos genes a las nuevas formas de hoy. El mecanismo de diseminación de los nuevos genes tuvo un lento proceso de entrecruzamiento entre grupos vecinos. Esta teoría sugiere que muchos pobladores actuales han vivido en el mismo espacio por mucho tiempo: los chinos en China, los africanos en África, etc. La teoría fuera de África sostiene que hubo muchas especies diferentes a los seres parecidos a los humanos y los Neandertal son una de ellas. El hombre moderno salió de África hace 100,000 años y se diseminó, eliminándose todas las otras especies de homínidos.

La teoría fuera de África ha creído que los Neandertales y los seres humanos modernos eran dos especies separadas que nunca se entrecruzaron. En un sentido o en otro hay datos contradictorios; si el Neandertal y el humano moderno son dos especies distintas del género *homo*; ¿cuándo ocurrió tal separación? Mediante el análisis de la secuencia genómica, hay suficientes evidencias para señalar que ambas especies divergieron hace 706,000 años y que las poblaciones ancestrales de humanos y del Neandertal partieron de hace aproximadamente 370,000 años antes de la aparición del ser humano moderno.⁴ En las secuencias de DNA de un fósil de Neandertal de 38,000 años de edad, excepcionalmente libre de contaminación, siendo posible la secuenciación de aproximadamente un millón de pares de bases de fragmentos del DNA nuclear del Neandertal, la comparación de secuencias del genoma del Neandertal y el hombre moderno revelan que las secuencias de DNA son divergentes desde hace aproximadamente 500,000 años.¹¹

La evidencia mitocondrial del DNA de cerca de diez sujetos Neandertales demuestra que los linajes divergieron hace gruesamente 300,000 años, mucho antes del aspecto actual de los seres humanos modernos. Empleando el análisis bayesiano de la base de datos genómicos más grande de que se dispone a la fecha, también se apoya la teoría de que el clan Neandertal es divergente del género *homo* moderno, de común acuerdo con la teoría del modelo del reemplazo fuera de África del origen humano moderno.³

Teorías sobre su extinción

La parte final de la última glaciación, hace 50,000-12,000 años, se caracterizó por un clima rápidamente

cambiante y un profundo cambio en la flora y fauna. También coincidió con la extinción de los Neandertales y la extensión de poblaciones humanas modernas. La supuesta superioridad del *Homo sapiens* sobre el Neandertal, como la causa directa de su extinción, no posee una referencia sólida, toda vez que los Neandertal eran capaces de comportarse como el hombre moderno y aunque las posibles interacciones biológicas y culturales ocurrieron hace aproximadamente 30 a 50 mil años, ahora no parecen haber sido extensos como para explicar su extinción.

La abundancia isotópica de carbono y nitrógeno del colágeno extraído de los restos óseos del Neandertal de Francia, han permitido comparar sus hábitos dietéticos. Esta comparación señala a una posición como depredador superior en un ambiente abierto, con poca variación a través de tiempo y el espacio. Además, una comparación de las diferencias isotópicas entre el espécimen del Neandertal, se puede explicar por cantidades mucho más bajas de reno y cantidades mucho más altas de rinoconeante y mamut lanudo en el régimen dietético del Neandertal, con menor contribución relativa en la ingesta de bovinos, ciervos gigantes y caballo. La elevada proporción de herbívoros gigantes en su dieta, lentos y relativamente fáciles de atrapar, indica que el Neandertal no tenía una estrategia elaborada de caza de especies con mayor velocidad de huida como el reno o caballo.¹²

Al evaluar nuevamente los datos arqueológicos y cronológicos con simulaciones paleoclimatológicas de alta resolución para definir los nichos eco-culturales asociados al Neandertal y al humano anatómicamente moderno, las evidencias señalan que ambos grupos explotaron los recursos naturales de áreas similares del Sudeste de Europa, compitiendo por el mismo tipo de alimentos, pudiendo haber sido una de las causas de extinción del Neandertal.¹³

Otra hipótesis sobre la extinción del Neandertal, es la posibilidad de que hayan padecido encefalopatía espongiforme transmisible (EET), como resultado del consumo caníbal, particularmente de tejido cerebral o vía compartiendo herramientas de piedra infectadas. Esta hipótesis sugiere que el impacto de EET en el Neandertal habría podido ser dramático y contribuir a su proceso de extinción.¹⁴

El avance del conocimiento en este tema es fascinante y vertiginoso; nuevas evidencias se agregan día a día y un tema de particular interés es sobre el estudio de grupos sanguíneos en el Neandertal, pero es tema que hablaremos en otra ocasión.

Saludos.

Referencias

1. Bradley BJ. Reconstructing phylogenies and phenotypes: a molecular view of human evolution. *J Anat* 2008; 212: 337-53.
2. Mitchell D, Willerslev E, Hansen A. Damage and repair of ancient DNA. *Mutat Res* 2005; 571: 265-76.
3. Hebsgaard MB, Wiuf C, Gilbert MT, Glenner H, Willerslev E. Evaluating Neanderthal genetics and phylogeny. *J Mol Evol* 2007; 64: 50-60.
4. Noonan JP, Coop G, Kudaravalli S, Smith D, Krause J, Alessi J et al. Sequencing and analysis of Neanderthal genomic DNA. *Science* 2006; 314: 1113-8.
5. Krause J, Orlando L, Serre D, Viola B, Prüfer K, Richards MP et al. Neanderthals in central Asia and Siberia. *Nature* 2007; 449: 902-4.
6. Ponce de León MS, Golovanova L, Doronichev V, Romanova G, Akazawa T, Kondo O et al. Neanderthal brain size at birth provides insights into the evolution of human life history. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13764-8.
7. Munch K, Boomsma W, Huelsenbeck JP, Willerslev E, Nielsen R. Statistical assignment of DNA sequences using Bayesian phylogenetics. *Syst Biol* 2008; 57: 750-7.
8. Blum MG, Rosenberg NA. Estimating the number of ancestral lineages using a maximum-likelihood method based on rejection sampling. *Genetics* 2007; 176: 1741-57.
9. Coop G, Bullaughey K, Luca F, Przeworski M. The timing of selection at the human FOXP2 gene. *Mol Biol Evol* 2008; 25: 1257-9.
10. Hodgson JA, Disotell TR. No evidence of a Neanderthal contribution to modern human diversity. *Genome Biol* 2008; 9: 206.
11. Green RE, Krause J, Ptak SE, Briggs AW, Ronan MT, Simons JF et al. Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. *Nature* 2006; 444: 330-6.
12. Bocherens H, Drucker DG, Billiou D, Patou-Mathis M, Vandermeersch B. Isotopic evidence for diet and subsistence pattern of the Saint-Césaire I Neanderthal: review and use of a multi-source mixing model. *J Hum Evol* 2005; 49: 71-87.
13. Banks WE, d'Errico F, Peterson AT, Kageyama M, Sima A, Sánchez-Goñi MF. Neanderthal extinction by competitive exclusion. *PLoS ONE* 2008; 3: e3972.
14. Underdown S. A potential role for transmissible spongiform encephalopathies in Neanderthal extinction. *Med Hypotheses* 2008; 71: 4-7.

Correspondencia:
Dr. Héctor A. Baptista González
baptista@infosel.net.mx