

La obscura cueva del deseo

Alejandro Garcíarrubio Granados,
Instituto de Biotecnología, UNAM.

El Dr. Alejandro Garcíarrubio es egresado de la Licenciatura en Investigación Biomédica de la UNAM y ha trabajado en proyectos de gran importancia como la caracterización y estudio de la información genómica de los mexicanos en colaboración con miembros del INMEGEN. Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos.

“serán astillas, mas tendrán sentido;
hueso serán, mas hueso enamorado”

Paráfrasis del soneto
“Amor constante, más allá de la muerte”,
de Francisco de Quevedo

Si dos poblaciones de una misma especie se mantienen separadas por miles o millones de años, sus genomas¹ acumularán diferencias que harán que los individuos adquieran gustos, hábitos, capacidades y morfologías distintas. Cuando las diferencias sean tantas que los miembros de una población se vuelvan reproductivamente incompatibles con los de la otra, las dos poblaciones habrán quedado separadas para siempre, pues ya no podrá haber flujo de genes entre ellas. ¡Se habrán convertido en especies distintas! La paleontología estudia el cambio del registro fósil a lo largo de “miles o millones” de años. Por eso, muchas veces, las especies que se observan están aún en gestación: las barreras reproductivas aun no son completas y el flujo genético no se ha detenido del todo. ¿Cómo descubrir ese flujo genético entre grupos extintos? ¿Como saber si entre ellos la separación era inevitable, o si aún quedaba deseo y amor?

¡Esta es la historia de unos homínidos que se quisieron!

Homínidos: la familia más cercana

Actualmente, el grupo de los homínidos incluye 4 géneros y un total de 8 especies: el género Pongo (los orangutanes) tiene 3 especies, Gorilla tiene 2, Pan (los chimpancés) tiene 2, y Homo solo incluye a la especie humana. Una de estas 8 especies habita todo el planeta y su población total se acerca a los 10 mil millones. Las otras están en grave riesgo de extinción. Todas las extinciones son tristes, pero más cuando involucran a nuestras especies más cercanas. ¡En nuestro mismo género, hubo al menos una decena de especies que ya no están! La más notable, *Homo erectus*, surgió en África, colonizó toda Asia, y duró 1.8 millones de años. Los humanos aparecimos en África hace 320 mil años. En ese entonces aun habitaban la Tierra otras 6 especies de nuestro género, parientes nuestros mucho más cercanos que el chimpancé (Figura 1). Desde el siglo XIX, supimos de *Homo erectus* y *Homo neanderthalensis* por sus restos fósiles; ambas especies fueron tan exitosas que dejaron muchísimos restos en muchísimos sitios.

Homo heidelbergensis fue descubierto en 1907. Las otras tres han sido grandes sorpresas en los últimos 15 años: *H. floresiensis*, el “hobbit”, en 2004, los “denisovanos” (aun sin nombre técnico) en 2010, y *H. naledi* en 2015. El revuelo científico que creó cada uno de esos hallazgos daría pie a tres apasionantes reseñas.



Figura 1.- Representación de algunos eventos de separación dentro del género Homo durante los últimos 600 mil años. En café claro aparecen 6 ramas que corresponden a especies extintas. Las ramas en otros colores representan sub-poblaciones de la especie humana. África, donde surgió nuestra especie, es el continente más diverso. En la imagen se ilustra cómo la población de Eurasia es más reciente y menos diversa que las de África. Así también, la población de América es más reciente y menos diversa que la de Eurasia. (Adaptado de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Homo_sapiens_lineage.svg)

Neandertal: retrato hablado

Los neandertales eran fuertes y resistentes. Su rostro era amplio. La parte media de su cara abultaba un poco hacia adelante, sus fosas nasales eran dilatadas y sus ojos se enmarcaban en un arco superciliar prominente. Si nos encontráramos una mujer de neandertal, pensaríamos que su apariencia es muy masculina, pues en compa-

ración, los humanos estamos afeminados. Quizás no lo notaríamos, pero su cerebro sería un poco mayor que el nuestro. Más extraño nos parecería la combinación de su cabellera pelirroja y ojos claros, con una piel oscura. La suma de esos rasgos nos desconcertaría, pero tomados individualmente cada uno estaría dentro del rango de la variabilidad humana (Figura 2).

pultaban ritualmente, lo cual sugiere que creían en “el más allá”. No sabemos nada de su lenguaje, pero su organización social indica que debían tenerlo. La estructura de su laringe tiene las especializaciones propias del habla, pero emitirían una voz algo más aguda que la nuestra. Hace 30 mil años, poco antes de su extinción, practicaron el arte, tanto la joyería de conchas y piedras, como la pictórica de cuevas. No sabemos si descubrieron el arte ellos mismos, o si lo aprendieron de los humanos, que para entonces ya habían llegado a Europa. Los recién llegados vivían en grupos más grandes. Traían consigo, desarrollada en África, otra tecnología, nuevas costumbres, y una preocupación estética milenaria.

El “Big Bang” de la genómica

Los primeros genomas de homínido que se secuenciaron² fueron el nuestro, en el año 2000, y el del chimpancé, en 2005. ¡La obtención del genoma humano fue, por mucho, el proyecto más ambicioso en la historia de la biología! En él trabajaron instituciones de todo el mundo durante 13 años, y el costo (de sobra justificado) fue de 3000 millones de dólares. Uno de los muchos efectos positivos de ese proyecto fue el desarrollar la tecnología para la obtención de genomas, al grado que ahora secuenciar el genoma de una persona cuesta como mil dólares, y toma tan solo unos días. En la actualidad se ha secuenciado a decenas de miles de personas, incluyendo muy diversos grupos étnicos. Tenemos, además, los genomas de más de cien mil especies de bacterias, y de cientos de plantas y animales, sin faltar ninguno de los primates. Comparar el genoma del chimpancé y otros primates con el nuestro ha sido muy informativo. Sin embargo, para comparar nuestro genoma con otra especie de nuestro mismo género, hubo que esperar a que se desarrollara la tecnología del “ADN antiguo”, que permite secuenciar especies extintas a partir de huesos fósiles³.

El genoma de una especie extinta

Gracias a los métodos de ADN antiguo, en 2010 se obtuvo la secuencia completa de neandertal a partir de 3 individuos que murieron hace 38 mil años en la cueva de Vindija (ahora Croacia). La comparación de ese genoma con el nuestro permitió identificar muchos genes que han favorecido nuestra evolución reciente; la mayoría relacionados con el metabolismo, el desarrollo de los huesos y con propiedades cognitivas. También permitió calcular que el linaje de los neandertales y el nuestro se separaron como hace 570 mil años; bastante antes de que ellos fueran neandertales, y nosotros humanos, ya que los neandertales surgen hace 430 mil años y *H. sapiens* hace 320 mil.

Un neandertal en mi genoma
El resultado más espectacular de las comparaciones antes citadas fue descubrir que, excepto en las poblaciones africanas, los humanos del resto del mundo llevamos un poco de neandertal en nuestro ge-

Figura 2.- Reconstrucción realista de una mujer neandertal cuyos restos se encontraron en el sitio paleo-anropológico de Saint-Césaire, en Francia. La reconstrucción, acorde a los datos científicos, usó técnicas de medicina forense para reproducir el rostro de esta mujer. El vestuario, peinado y joyas son de la imaginación del artista. (Foto: S.Entressangle/E.Daynes - Reconstrucción Atelier Daynes, Paris)

Habitaron principalmente en las zonas templadas de Europa y el este de Asia. No sabemos cómo fue su evolución cultural, pero hacia el final de su duración, vivían en pequeños grupos dispersos, que una vez al año se reunían en grupos mayores para convivir. Dormían en cuevas, eran buenos cazadores y pescadores, su comida se cocinaba con fuego, sus ropas eran pieles de animales. Fabricaban herramientas diversas de piedra, madera o hueso. Para fijar las puntas a las flechas, desarrollaron un pegamento a base de resinas cuya cocción requiere un proceso cuidadoso y largo. Decoraban sus cuerpos con pigmentos. Cuidaban de sus enfermos. Al morir, les se-

noma (alrededor de 2%). La conclusión es inescapable: en algún momento, humanos y neandertales se encontraron, tuvieron sexo, progenie, y el genoma de neandertal se propagó por las poblaciones humanas. ¿Cuándo y donde vivió ese neandertal ancestro nuestro? Aunque ahora tenemos el genoma de una decena de neandertales de distintas regiones y épocas, ninguno es muy cercano a ese ancestro. No sabemos, tampoco, si fue hombre o mujer o si pudieron ser varios. Sabemos que todos los no-africanos provenimos de una población de humanos que salió de África hace unos 60 mil años. Es razonable suponer que la transmisión de genes de neandertal a humano sucedió muy poco después, en algún lugar del Levante, antes de que los humanos comenzaran a dispersarse por Eurasia y el resto del planeta. Ciertamente, la evidencia fósil indica que humanos y neandertales coexistieron en aquella región; notablemente, en Israel hace 55 mil años.

otra especie. En marcado contraste con los neandertales, no sabemos nada de la forma de vida o anatomía de los denisovanos. Ni siquiera sabemos cuánto duró la especie. De los restos secuenciados tenemos estas fechas: 200 mil años, los más antiguos; 30 mil, los más jóvenes. El ADN nos dice que denisovanos y neandertales eran especies hermanas. Su linaje común se separó del nuestro hace 570 mil años. Luego, el de ellos se separó en sus respectivas ramas hace 390 mil. Al igual que con los neandertales, en algún momento nos cruzamos con los denisovanos y su genoma penetró nuestras poblaciones. Esto es más evidente en el sudeste asiático, donde los habitantes actuales llevan hasta un 10% de genoma denisovano. Este solo dato sugiere que su especie se extendió mucho más al sur que Siberia, único hogar que los conocemos. Con su genoma nos pasaron al menos una adaptación útil: los habitantes del Tibet soportan la altitud (falta de oxígeno) gracias ella.

la fecha, ¿encontrar uno que sea la primera generación de una cruce entre las 2 especies parece demasiada buena suerte! A no ser que, como ahora creemos, ¡que esas cruces fueran muy comunes!

La herencia de un pasado promiscuo
La imagen que se ha formado es que los humanos "anatómicamente modernos" (es decir, nosotros), y los humanos "arcaicos" (es decir, neandertales, denisovanos, y las otras especies del género Homo que existían hasta hace poco) no tenían problema alguno en cruzarse cada vez que se encontraban. Varios trabajos de los últimos 8 años han sugerido que estas especies han compartido información genética en múltiples ocasiones y en distintas direcciones: de neandertal a nosotros, de denisovanos a neandertal, y de denisovanos a nosotros. Además, antes que "denisova 11", en 2015, el genoma de alguien que vivió en Rumanía hace 38 mil años indicó que era un humano tataranieta de un neandertal (entre 4ª y 6ª generación). Otra observación sorprendente es que, la mitocondria de los neandertales más antiguos (de "Cima de los Huesos", en España) y la de los denisovanos se relacionan entre ellas. En cambio, la de los neandertales posteriores se relaciona con la nuestra. Esto sugiere que su "Eva mitocondrial" (la mujer que a la que pueden trazar el origen de su mitocondria), pertenecía a nuestro linaje, y no al de ellos. Ese encuentro entre esos homínidos (no sabemos si participó una humana) debió ser muy temprano, se cree que en África hace más de 200 mil años. Por último, es probable que origen mismo de nuestra especie se deba a la cruce de distintos homínidos africanos que anteriormente llevaban algunos cientos de miles de años de separación. A esta idea, cada día más creíble, se le llama la hipótesis "pan africana" del origen de nuestra especie.

Tanto entrecruzamiento parece haber habido que Svante Pääbo – iniciador del área del ADN antiguo y co-autor en casi todos los trabajos que he mencionado – contempla la posibilidad de que, más que haberse extinguido, el fin de los neandertales y denisovanos fue ser adsorbidos por las poblaciones humanas que los hallaron a su paso.

Epílogo

En la Cueva de Denisova, año 42325 A.C., primavera.

El padre: Te prohíbo que te cases con él. ¡No es de nuestra especie!

La hija: ¡Papá, agarra la onda, esto ya no es el plioceno! ¡Es el "final" del pleistoceno!

El padre: ¡He dicho mi última palabra! ¡Hay cosas que no deben cambiar nunca!

La madre: Hombre, no seas así. Piensa en la felicidad de tu hija: ¡Ellos se aman!

La hija: Si, papá, entiende, ¡yo lo amo y él me ama! ¡Tienes que entender que nos amamos!

Notas

1.- Propiamente dicho, sólo los individuos tienen genoma, pero se suele hablar del genoma del grupo (población o especie) cuando, para el contexto de la idea, no importan las diferencias entre los individuos del mismo grupo, pero si las diferencias promedio entre los individuos de distintos

grupos. Para estos fines, el genoma "del grupo" es el de cualquiera de sus miembros.

2.- Secuenciar un genoma es descubrir el ordenamiento completo (la secuencia) de los nucleótidos del ADN de ese genoma. El ADN es una cadena formada de 4 nucleótidos distintos (abreviados con las letras A, C, G y T). Al igual que un libro puede verse como un conjunto de símbolos ordenados (las letras de alfabeto, más los signos de puntuación) a lo largo de miles de caracteres, la secuencia del genoma es el orden de los 4 nucleótidos a lo largo las enormes cadenas de ADN (los cromosomas); cadenas tan largas que en el humano suman 3000 millones de nucleótidos.

3.- Secuenciar ADN antiguo presenta varios retos propios: el material es sumamente escaso, el ADN se rompe con el tiempo y se modifica químicamente, las muestras se contaminan de ADN de las bacterias que crecen en los fósiles, y muchas veces las muestras tienen contaminación de los humanos que las manipularon (Esto último es muy grave, pues a veces es imposible distinguir las secuencias del homínido fósil de la de los humanos actuales. Actualmente los fósiles se excavan con cuidados que evitan la contaminación con ADN humano, pero no fue así en el caso de valiosísimas muestra de muchos museos que fueron excavadas hace décadas). Secuenciar ADN antiguo requiere de técnicas e instalaciones y equipo altamente especializados, y su posterior análisis usa métodos computacionales muy sofisticados desarrollados especialmente para ello.

Lecturas recomendadas

Paleoantropología hoy. Sitio dedicado al origen de los humanos.

<http://paleoantropologiahoy.blogspot.com/p/el-azaroso-origen-del-ser-humano.html>

Los neandertales siguen vivos en nuestro genoma

https://elpais.com/elpais/2017/02/23/ciencia/1487868615_293495.html

Homo naledi: el descubrimiento que puede reescribir la historia sobre la evolución del ser humano

<https://www.bbc.com/mundo/noticias-39857216>

Quiénes eran los misteriosos homínidos de Denisova y por qué importan sus encuentros sexuales con los humanos modernos

<https://www.bbc.com/mundo/noticias-43429963>

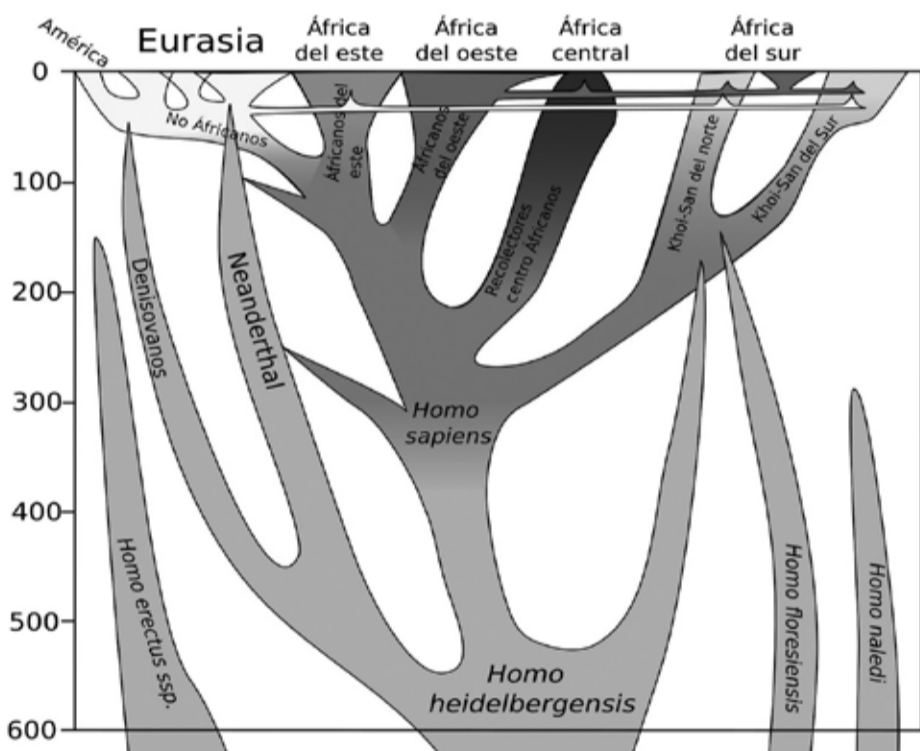
Aclarado el origen del Hombre de Flores
<https://www.abc.es/ciencia/abci-aclarado-origen-hombre-flores-201606081856-noticia.html>

Referencias

<http://science.sciencemag.org/content/328/5979/710>

<https://www.nature.com/articles/nature09710>

<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0455-x>



Los neandertales ganan un nuevo hermano

La joven ciencia del ADN antiguo ha traído abundantes sorpresas. La cueva de Denisova en Siberia es un lugar muy especial. Por ofrecer tan buen refugio, abundan en ella fósiles de animales, neandertales y humanos antiguos. Por su temperatura, casi siempre bajo cero, el ADN de esos fósiles se ha preservado mucho mejor que en sitios más templados. En 2010, al secuenciar el ADN de un diminuto fragmento de hueso de la punta de un meñique, los investigadores hicieron el descubrimiento más sorprendente. La secuencia indicó que el genoma no podía ser de neandertal, ni de humano: ¡tenía que ser de una nueva especie de Homo, cuya existencia ignorábamos hasta entonces!

Aun ahora, nuestro conocimiento de los "denisovanos" es muy desigual. Por un lado, ya tenemos la secuencia del genoma de 5 de ellos, dos con excelente calidad. Por otro, toda la evidencia paleontológica se limita a menos de 4 gramos de huesos y dientes hallados en esa misma cueva, visualmente tan poco informativos que, antes de su secuencia, era imposible saber si eran de humano, lobo, ardilla, o cualquier

La historia de un amor improbable

Un hallazgo, apenas reportado hace días, confirmó de forma contundente lo que ya se sospechaba: que neandertales y denisovanos también se habían cruzado. Unos científicos aplicaron un método novedoso, que analiza el patrón de una proteína, a un conjunto de fragmentos óseos hallados en la cueva de Denisova. Entre los 2000 fragmentos de distintos animales, solo una astilla de 2.5 centímetros de largo (llamada "Denisova 11") resultó ser de homínido, por lo que procedieron a caracterizarla. ¡Cual no sería su sorpresa al descubrir que la mitad de los cromosomas eran neandertal y la mitad denisovanos! El grosor de la parte externa del hueso indicó que Denisova 11 pertenecía a un adolescente que tenía unos 13 años al morir, hace 55 milenios. El ADN indicó que era una hembrita (con dos cromosomas X). Su padre denisovano tenía, a su vez, un ancestro neandertal unas 300 generaciones atrás. Su madre, 100% neandertal, se parecía más a los neandertales de Europa occidental que a los de Siberia (lo cual sugiere que los neandertales migraban con frecuencia de entre ambas regiones). Con tan solo 5 genomas de denisovanos secuenciados a