

PROCEDIMIENTOS UTILIZADOS
POR LA EVOLUCIÓN MOLECULAR
PARA ENTENDER EL ORIGEN
DEL HOMBRE MODERNO

FRANCESC MESTRES

Hasta hace unas décadas, la única forma de intentar determinar el momento de la aparición de los seres humanos con aspecto moderno era el análisis en diversos yacimientos del registro fósil y de las posibles herramientas y utensilios encontrados. Pero el estudio e interpretación de los restos fósiles es siempre complicado. Si se recuperan pocos restos las interpretaciones pueden ser un tanto imprecisas. Si las muestras presentan un número importante de restos óseos, su análisis estadístico normalmente no es fácil, ya que muchos pueden estar fracturados, siendo pues piezas incompletas y por tanto se presentará el problema de disponer de datos con mediciones faltantes (Rao, 1989). Incluso el estudio de los huesos de las razas humanas recientemente desaparecidas, como los Ona, Yamana y Alacaluf, de la Tierra de Fuego, presenta dicha problemática (Arenas y Turbón, 1998). El análisis de los posibles utensilios es también difícil y se puede caer en el terreno de la especulación.

Francisco J. Ayala nos propone en su artículo un enfoque distinto y complementario a los métodos tradicionales para entender la aparición y expansión de los seres humanos modernos. El procedimiento utilizado por el autor es el de la evolución molecular. En primer lugar, me gustaría presentar brevemente en qué consiste esta disciplina científica y repasar

también las técnicas que ha utilizado Francisco J. Ayala en su análisis. En segundo lugar, se comentarán los resultados obtenidos y su valoración.

La evolución molecular es relativamente reciente y surge de la fusión de la genética de poblaciones y de la biología molecular. La primera disciplina aporta los fundamentos teóricos para el estudio de los procesos evolutivos, mientras que la segunda proporciona los protocolos experimentales. Históricamente, un descubrimiento crucial fue el de lo que hoy se denomina la hipótesis del reloj molecular. Zuckerkandl y Pauling (1965) se dieron cuenta de que las tasas de sustitución de los aminoácidos en las proteínas eran aproximadamente constantes en los linajes que estudiaron. Es decir, el número de sustituciones (cambios) en las secuencias de aminoácidos sería constante en el tiempo. Por tanto, si se conoce el número de sustituciones entre dos líneas evolutivas (linajes) es posible estimar cuánto tiempo ha pasado desde que se separaron (divergieron). Por este procedimiento sería posible reconstruir las relaciones filogenéticas entre los organismos. En muchos libros de texto se muestra el árbol filogenético de diferentes seres vivos realizado por Fitch y Margoliash (1967) utilizando las secuencias del citocromo c. Éste coincide, con bastante precisión, con la filogenia obtenida por otros métodos evolutivos "clásicos" (como el registro fósil, las semejanzas anatómicas y embriológicas, etcétera). Como el número de cambios es proporcional al tiempo transcurrido, se pueden referenciar temporalmente los diferentes episodios de divergencia. La hipótesis del reloj molecular permite tan solo conocer en una escala de tiempo relativa los diferentes acontecimientos de una filogenia. Se necesita una datación absoluta de un fenómeno evolutivo a partir de una fuente externa (por ejemplo, a partir de datos paleontológicos) para poder relacionar en una escala absoluta de tiempo todos los sucesos de la filogenia. Evidentemente, la hipótesis del reloj molecular desató un gran interés en el uso de las macromoléculas para los estudios evolutivos. Además, estimuló a los investigadores a intentar verificar si dicha hipótesis era correcta o no. Lo que actualmente se sabe es que el reloj molecular no mide el tiempo con exactitud, pero es bastante preciso para periodos largos de tiempo si la probabilidad de sustituciones es relativamente constante. También se sabe que cada proteína (o gen) presenta un reloj molecular diferente, es decir, no todas evolucionan al mismo ritmo. Además, las tasas de sustitución para una misma proteína (o gen) pueden variar si se analizan en diferentes grupos de organismos (Ayala, 1997). Existen evolucionistas no moleculares que arguyen contra la hipótesis del reloj molecular porque el suponer una constancia en los cambios no encaja bien con su visión más errática de la evolución basada en sus observaciones morfológicas y fisiológicas. Actualmente, se sabe que la evolución no tiene por qué actuar igual en todos los niveles (molecular, morfológico o fisiológico).

Es más, algunas fuerzas evolutivas son más importantes en unos que en otros niveles. Sin embargo, para realizar correctamente una filogenia debe utilizarse toda la información disponible, molecular y no molecular. Hacer uso únicamente de la información molecular puede llevar a errores en los que han caído algunos especialistas. En un congreso de biología evolutiva, un investigador presentó una filogenia molecular de varios grupos de mamíferos y no tuvo en cuenta que entraba en contradicción con los estudios paleontológicos. Los zoólogos presentes en la comunicación replicaron viva y airadamente. Finalmente, hay evolucionistas moleculares que también cuestionan la hipótesis del reloj molecular (Goodman, 1981; Czelusniak *et al.*, 1982). Dichos autores sostienen la idea de que a menudo la tasa de evolución se acelera después de una duplicación génica. Por todo lo expuesto, ¿es útil el reloj molecular? A pesar de la controversia respecto a si la tasa de sustitución es constante, el reloj molecular se utiliza ampliamente, porque para periodos largos de tiempo, en promedio, la tasa es constante. Si se usan varias moléculas a la vez y se analizan conjuntamente, la fiabilidad aumenta. Por último, cabe recordar que los datos moleculares son una fuente más (a veces la única) en la construcción de filogenias y deben contrastarse con la información obtenida por otros medios.

Otro procedimiento interesante es el de la coalescencia o estudio de la genealogía de un gen. Existe toda una teoría matemática para poder reconstruir dichas genealogías (para más detalles se puede consultar Li, 1997). Esta teoría se ha utilizado para el estudio del origen del hombre moderno tal y como lo comenta Francisco J. Ayala en su artículo (un breve resumen puede encontrarse también en Page y Holmes, 1998). Sin embargo, existe una confusión relativamente frecuente que es mezclar la evolución de los genes con la de las especies, a pesar de que los libros de texto de evolución molecular las diferencian claramente. Francisco J. Ayala comenta en su artículo esta posible fuente de error.

Como se ha mencionado con anterioridad, es interesante también reparar algunos de los tipos de datos que aparecen en el artículo: el mtDNA (o ADN mitocondrial); los genes nucleares del sistema inmunitario (como el gen DRB1) y el cromosoma Y. El mtDNA presenta una serie de ventajas. Es una molécula relativamente pequeña y además es fácil de aislar. Por ejemplo, se puede realizar una práctica para los alumnos consistente en la extracción del mtDNA de *Drosophila subobscura* y el análisis de los fragmentos obtenidos con enzimas de restricción (un tipo de endonucleasa que cortan la doble hélice de DNA a partir del reconocimiento de secuencias cortas de nucleótidos denominadas "dianas"). Nuestra experiencia indica que los estudiantes pueden llevarla a cabo de forma exitosa. Otra característica es que el mtDNA se hereda por vía materna. Así, las mitocondrias del cigoto son las que proceden del óvulo. Existen excep-

ciones, como en los mejillones del género *Mytilus* y en otros bivalvos (Zouros *et al.* 1992; 1994; Hoeh *et al.*, 1997). En el mtDNA humano se puede distinguir una región (denominada de control) sin función codificante que acumula las mutaciones a un ritmo unas diez veces superior al resto del cromosoma mitocondrial. Esta región es, pues, extraordinariamente interesante desde el punto de vista evolutivo. Finalmente, hasta hace poco se consideraba que era una molécula libre de recombinación. Sin embargo, hay indicios que pueden hacer pensar en su existencia en el mtDNA humano (Awadalla *et al.*, 1999). Este hecho podría ser una desventaja para su uso evolutivo, pero es un fenómeno aún por confirmar, y si realmente existe debe cuantificarse. Por todo lo expuesto, esta molécula es muy útil para los estudios evolutivos, y en concreto, para el caso que nos ocupa. Francisco J. Ayala reconoció hace tiempo la importancia del mtDNA y alertó sobre los posibles errores en la interpretación de los resultados que se obtienen (Latorre *et al.*, 1986). La otra fuente importante de datos es el análisis de la secuencia de los genes del sistema inmunitario. Estos genes son muy polimórficos y por lo tanto especialmente útiles en los estudios evolutivos, como el del origen del hombre moderno. La secuenciación de los genes nucleares era un proceso laborioso hasta la puesta a punto de la secuenciación automática, que ha permitido disponer de las secuencias de muchos individuos. Los genes del complejo HLA y del MHC han sido realizados por diferentes autores. Francisco J. Ayala conoce bien estos genes (Ayala, 1995; Ayala *et al.*, 1995) y en concreto utiliza secuencias del gen DRB1 para el presente artículo. Por último, está el estudio del cromosoma Y. Éste presenta regiones no homólogas respecto al cromosoma X, por tanto, cualquier gen o marcador genético localizado en esta zona tiene un patrón particular de herencia (denominada holándrica). La transmisión es únicamente de padre a hijo y es, pues, la equivalencia en la línea masculina de la herencia del mtDNA. Francisco J. Ayala menciona en su artículo la información obtenida de la secuenciación de un fragmento del gen ZFY. También pueden emplearse otros marcadores, como los microsatélites, que en el caso de los analizados en el cromosoma Y son unidades de 2 a 5 pares de bases de DNA repetidas un número variable de veces (de 5 a 50). Sus frecuencias alélicas son especialmente variables y pueden ser extremadamente útiles en estudios sobre la evolución de las poblaciones humanas (Bertranpetit *et al.*, 1997; Pérez-Lezaun *et al.*, 1997).

Una vez realizado este repaso a los procedimientos empleados en el campo de la evolución molecular y el tipo de datos que se utilizan, es ahora el momento de analizar los resultados y conclusiones del artículo de Francisco J. Ayala. De hecho, trata dos aspectos importantes: el origen y expansión del hombre moderno, y los tamaños poblacionales en el momento de su aparición. Desde el punto de vista antropológico, no está claro qué características definen al hombre moderno (Kidder *et al.*, 1992).

Los evolutivos genéticos tenemos más fácil, puesto que podemos hacer un *by pass* y sortear este escollo. Para nosotros, el hombre moderno es aquel que presenta un genoma similar al nuestro. Por ello nos centramos únicamente en la aplicación de los procedimientos que nos presta la evolución molecular y a partir de datos actuales tratamos de reconstruir la historia sobre el origen, la expansión y las poblaciones del hombre moderno. Respecto al origen, existen dos hipótesis principales: la del origen africano o de sustitución, y la multicéntrica o de continuidad regional. Según la primera, el rastro más antiguo del hombre moderno sería africano. De África se habría expandido a Oriente Medio y después por toda Asia y Europa. Las poblaciones de *Homo erectus* y de *Homo sapiens* antiguos se irían extinguiendo y serían sustituidas por las del hombre moderno en expansión. De acuerdo con la segunda hipótesis la aparición del hombre moderno habría tenido lugar de forma independiente en diversos puntos geográficos. Las poblaciones de *Homo erectus* habrían evolucionado de forma continua en África, Europa y Asia. Sobre ellas habría actuado la selección natural, la deriva genética (al ser poblaciones supuestamente pequeñas) y además habría flujo genético entre ellas, produciendo una evolución paralela. Existe una tercera hipótesis, la del candelabro, que en la actualidad ni se considera (para una definición sencilla puede consultarse el artículo de Ayala *et al.*, 1995). Los estudios antropológicos de diversos yacimientos apoyan la primera hipótesis. El autor expone una serie de trabajos que sustentan esta hipótesis, a los cuales puede añadirse el de Waddle (1994). También los estudios de evolución molecular apoyan claramente este modelo y sobre ellos se centra el artículo de Francisco J. Ayala. Con ellos se puede realizar, además, una datación del fenómeno. La divergencia entre las poblaciones africanas y no africanas estaría entre los 100 000 (según el estudio de los genes nucleares) y los 200 000 años (de acuerdo con los análisis del mtDNA). El estudio de los microsatélites nucleares da un valor de unos 150 000 años que, como el autor indica, es un valor intermedio. La hipótesis multicéntrica tiene muchos argumentos en contra, por ejemplo, la gran variación morfológica de los primeros australianos, que muestran características que no están en los individuos antiguos de Java, pero en cambio sí están en los africanos más modernos. Además, el registro fósil no sustenta una transición, sino que más bien en ciertos lugares se evidencia una sustitución. Como ya se ha comentado, los estudios moleculares apoyan la primera hipótesis. Así pues, al aceptar esta hipótesis, hay que intentar entender cómo tuvo lugar la expansión. El autor repasa la dispersión geográfica de los hombres modernos, basándose en los trabajos genéticos de Cavalli-Sforza *et al.* (1994) y otras fuentes de información como los registros arqueológicos. Existen todavía muchos detalles por conocer de estas migraciones que permitieron la expansión, por ejemplo las que condujeron al origen de los amerindios (Lahr, 1995).

Los estudios de evolución molecular pueden ser también de gran ayuda para esclarecer muchos aspectos poco conocidos (por ejemplo, son interesantes los trabajos de Comas *et al.*, 1997 y Pérez-Lezaun *et al.*, 1997).

El segundo punto tratado por Francisco J. Ayala es el tamaño de las poblaciones humanas ancestrales. Este es un aspecto crucial para entender su evolución. Así, un tamaño poblacional pequeño implicaría un papel preponderante de la deriva genética. Además, si dicho tamaño es reducido se podría pensar incluso que pudo haber ocurrido un proceso de especiación por efecto fundador. En él intervendrían la deriva genética, la consanguinidad y la selección natural. Ésta actuaría rápidamente, de tal forma que si los individuos no son adaptativos serían eliminados, pero si lo son se verían favorecidos por la selección y en pocas generaciones podría surgir una nueva especie. Para el autor, dicho mecanismo de especiación es menos probable de lo que algunos investigadores proponen. Aplicando la teoría de la coalescencia genética se pueden lograr estimas bastante precisas de los tamaños poblacionales. Analizando los genes DRB1 y DQB1 se llega a la conclusión de que las poblaciones ancestrales de los humanos modernos tendrían un tamaño de alrededor de 100 000 individuos. Se puede verificar este resultado con simulaciones en el ordenador suponiendo diversas condiciones y por tanto diferentes escenarios evolutivos. Según estos estudios, el número de individuos promedio estaría también sobre los 100 000 (Ayala, 1995; Ayala y Escalante, 1996). Analizando todas las fuentes de información se puede concluir que el número mínimo de individuos nunca fue inferior a 4 000.

En resumen, el artículo de Francisco J. Ayala es muy interesante, pues es una buena síntesis de toda la información actual sobre el origen del hombre moderno. Utiliza diversos procedimientos de la evolución molecular, sin renunciar a los datos procedentes de otras ramas de la ciencia. Ya se ha comentado que la evolución molecular es un enfoque más en el proceso de la comprensión del problema y, por lo tanto, no es el único. Todas las informaciones deben tenerse en cuenta, compaginarse y ver qué conclusiones se pueden obtener de todas ellas. Poco a poco podremos reconstruir el proceso evolutivo del hombre y recordar nuestras "Memorias de África".

BIBLIOGRAFIA

- Arenas, C. and Turbón, D. (1989), "The usefulness of discrimination based on distances on human evolution," *Questiú* 22:529-538.
- Awadalla, P., Eyre-Walker, A. and Maynard Smith, J. (1999), "Linkage disequilibrium and recombination in hominid mitochondrial DNA," *Science* 286:2524-2525.
- Ayala, F. J. (1995), "The myth of Eve: molecular biology of human origins," *Science* 270:1930-1936.
- Ayala, F. J. (1997), "Vagaries of the molecular clock," *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:7776-7783.
- Ayala, F. J. and Escalante, A. (1996), "The evolution of human populations: a molecular perspective," *Mol. Phylogenet. Evol.* 5:188-201.
- Ayala, F. J., Escalante, A., O'Huigin, C. and Klein, J. (1995), "Molecular genetics of speciation and human origins," in Fitch, W. and Ayala, F. J. (eds.) *Tempo and Mode in Evolution. Genetics and Paleontology 50 years after Simpson*. Washington: National Academy of Sciences.
- Bertranpetit, J., Comas, D., Calafell, F., Pérez-Lezaun, A., Mateu, E., Bosch, E. and Martínez-Arias, R. (1997), "El pasado está en los genes: la reconstrucción de la historia de las poblaciones humanas a través del DNA," *Mundo Científico* 179:425-431.
- Cavalli-Sforza, L. L., Menozzi, P. and Piazza, A. (1994), *The History and Geography of Human Genes*. Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.
- Comas, D., Calafell, F., Mateu, E., Pérez-Lezaun, A., Bosch, E. and Bertranpetit, J. (1997), "Mitochondrial DNA variation and the origin of the Europeans," *Human. Genet.* 99:443-449.
- Czelusniak, J., Goodman, M., Hewett-Emmett, D., Weiss, P. M. L., Venta, P. J., Tashian, R. E. (1982), "Phylogenetic origins and adaptive evolution of avian and mammalian haemoglobin genes," *Nature* 298: 297-300.
- Fitch, W.M. and Margoliash, E. (1967), "Construction of phylogenetic trees. A method based on mutation distances as estimated from cytochrome c sequences is of general applicability," *Science* 155:279-284.
- Goodman, M. (1981), "Decoding the pattern of protein evolution," *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 38:105-164.
- Hoeh, W. R., Stewart, D. T. Saavedra, C., Sutherland, B. W. and Zouros, E. (1997), "Phylogenetic evidence for role-reversals of gender-associated mitochondrial DNA in *Mytilus* (Bivalvia: Mytilidae)," *Mol. Biol. Evol.* 14:959-967.
- Kidder, J. H., Jantz, R. L. and Smith, F. H. (1992), "Defining modern humans: A multivariate approach," in Brauer, G. and Smith F. H. (eds.) *Continuity vs Replacement*. Rotterdam: A. A. Balkema Pub.
- Lahr, M. M. (1995), "Patterns of modern human diversification: implications for Amerindian origins," *Yearbook of Physical Anthropology* 38: 163-198.
- Latorre, A., Moya, A. and Ayala, F. J. (1986), "Evolution of mitochondrial DNA in *D. subobscura*," *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83: 8649-8653.
- Li, W.-H. (1997) *Molecular Evolution*. Sunderland, MA: Sinauer.
- Page, D. M. and Holmes, E. C. (1998) *Molecular Evolution. A Phylogenetic Approach*. Oxford: Blackwell Science Pub.
- Pérez-Lezaun, A., Calafell, F., Seielstad, M., Mateu, E., Comas, D., Bosch, E. and Bertranpetit, J. (1997), "Population genetics of Y-chromosome short tandem repeats in humans," *J. Mol. Evol.* 45:265-270.

- Rao, C. R. (1989), *Statistics and Truth. Putting Chance to Work*. Fairland, MD: International Co-operative Publishing House.
- Waddle, D. M. (1994), "Matrix correlation tests support a single origin for modern humans," *Nature* 368:452-454.
- Zouros, E., Freeman, K. R., Ball, A. O. and Pogson, G. H. (1992), "Direct evidence for extensive parental mitochondrial DNA inheritance in the marine mussel *Mytilus*," *Nature* 359: 412-414.
- Zouros, E., Ball, A. O., Saavedra, C. and Freeman, K. R. (1994), "An unusual type of mitochondrial DNA inheritance in the blue mussel *Mytilus*," *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91: 7463-7467.
- Zuckerandl, E. and Pauling, L. (1965), "Evolutionary divergence and convergence in proteins," in Bryson, V. and Vogel, H. J. (eds.), *Evolving Genes and Proteins*. New York: Academic Press.