



Memoria del 46.º Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

Bocetos evolutivos del genoma humano.

Evolutionary outlines of the human genome.

Valdés López, Víctor^{1*}; Escobar Sánchez, Viviana¹ y Segal Kischinevzky, Claudia¹

1. Laboratorio de Biología Molecular y Genómica, Facultad de Ciencias, UNAM

*Correspondencia. Laboratorio de Biología Molecular y Genómica, Facultad de Ciencias, UNAM, Avenida Universidad 3000 Circuito Exterior S/N, Col. Ciudad Universitaria, Coyoacán, CDMX, CP 04510 Tel. +52 (55) 5622-4831, vvaldes@unam.mx

Resumen

Como el resto de las especies, los humanos somos el resultado de miles de millones de años de evolución. En este proceso se ha ido modelando nuestra anatomía, fisiología, bioquímica, etc. La huella queda en los genomas. En particular los humanos compartimos un último ancestro con nuestros parientes actuales más cercanos, los chimpancés, el cual vivió hace aproximadamente seis millones de años. Durante el devenir evolutivo subsecuente se fueron seleccionando las características que modelaron a nuestra especie. No tenemos todas las respuestas a los detalles particulares, pero hoy se pueden asociar algunos cambios genéticos con estos procesos. Aunque compartimos un 99% de identidad molecular con los chimpancés, en el 1% restante se pueden encontrar diferencias clave. Hace aproximadamente dos y medio millones de años ocurrieron cambios en dos genes de nuestros ancestros que dieron lugar al desarrollo de más neuronas y sinapsis en el cerebro. Casi al mismo tiempo ocurrieron cambios en otro gen que nos llevó a un importante cambio de dieta. Por su lado, un gen asociado al habla fijó dos sustituciones que refinaron nuestra capacidad de comunicación. Estos cambios ocurrieron en el ancestro de los humanos anatómicamente modernos y los neandertales –de los cuales llevamos su huella genética-. Actualmente los humanos seguimos acumulando cambios en el genoma que se correlacionan con aspectos muy específicos de cada población humana.

Palabras clave: Genoma humano, evolución molecular, línea del tiempo, genómica.

Abstract

Humans like the rest of the species, are the result of billions of years of evolution. This process has modeled our anatomy, physiology, biochemistry, etc., and its hints remain in the genomes. In particular, humans shared the last common ancestor with our closest current relatives, the chimpanzees, at about six million years ago. During subsequent evolutionary events, the traits that modeled our species were selected. We do not have all the answers to explain those modifications, but today, some genetic changes can be associated with these processes. We share a 99% of molecular identity with chimpanzees; however, there are some key changes. About two and a half million of years ago, two genes underwent changes that led to the brain of our ancestors developing more neurons and synapses. Almost at the same time, changes occurred in another gene that led to a major change in diet. On the other hand, two substitutions were fixed in a gene associated with speech that polished our communication capacity. These variations occurred in the ancestor of anatomically modern humans and Neanderthals - of whom we carry their genetic imprint. Currently humans continue to accumulate changes in the genome that correlate with very specific aspects of each human population.

Key words: Human genome, molecular evolution, timeline, genomics.

Evolución y genómica

El genoma haploide humano está constituido por poco más de tres mil millones de pares de bases. La comparación de la secuencia del DNA de dos individuos muestra una identidad del 99.9% que correspondería “sólo” a tres millones de nucleótidos de diferencia. Sin embargo, esas diferencias no necesariamente son las mismas al comparar tres, cuatro o más individuos. Lo anterior revela una enorme variabilidad genética en la población humana la cual es precisamente la base de los procesos de selección natural planteados por Darwin en 1859 (Figura 1) [1].

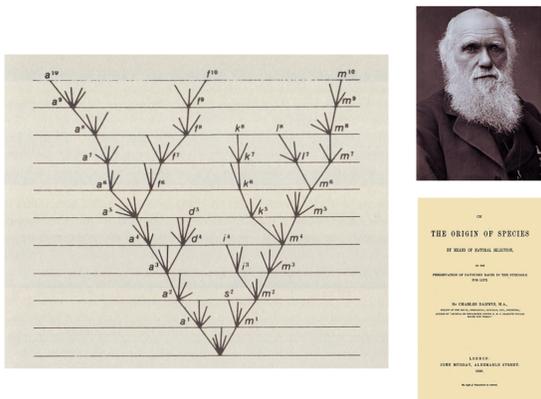


Figura 1. Parte de la única figura en “El Origen de las Especies” de Darwin. De ésta, se derivan los conceptos de variabilidad, herencia, selección natural, especiación, divergencia, ancestro común y extinción.

La evolución humana ha sido ampliamente documentada por el registro fósil [2] y sabemos que en África del Este vivió, hace aproximadamente seis millones de años, el ancestro de humanos y nuestros parientes más cercanos los chimpancés. Este ancestro pronto adquirió la capacidad de caminar erecto lo cual ya nos distingue de estos parientes. Continuó el proceso evolutivo y fue derivando en diversos géneros y especies de homíninos (que caminan erectos), hasta llegar a nosotros (Figura 2). Esta travesía evolutiva reconstruida a partir de características anatómicas y morfológicas también puede recorrerse, al menos parcialmente, utilizando las secuencias de nuestros genomas [3].

Chimpancés y humanos: algunas similitudes y algunas diferencias.

La genómica evolutiva ubica a los humanos en relación al resto de la biosfera y en particular indica que el genoma más cercano es el del chimpancé, con el que compartimos 99% de identidad. En la figura 3 se muestra el alineamiento de una pequeña región del

genoma de estos dos organismos. Esto contrasta con la evidente diferencia anatómica de aproximadamente 30%. Esta aparente paradoja llevó a proponer a Allan Wilson y Marie Claire King que entre estas dos especies las principales diferencias se deben a cambios en la regulación génica [4]. Un contraste evidente es la escasa expresión de los genes que llevan a que los humanos tengamos muy poco pelo. El valor adaptativo de esta peculiaridad es que hace millones de años en África del Este, el cambio climático impactó sobre la actividad de los humanos y la disminución del pelo se asoció a una mejora de su termorregulación [5].

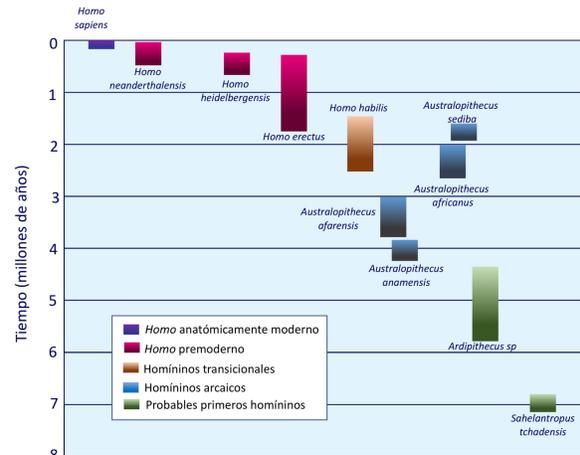


Figura 2. Representación esquemática del espacio de tiempo aproximado ocupado por los homíninos mejor estudiados. Las barras corresponden al tiempo aproximado en el que se infiere habitaron las diferentes especies. No se indican las posibles relaciones de ancestría entre géneros y especies aunque en general se asume que el género *Homo* derivó de alguna especie de australopiteco. Modificada de la referencia 2.

```

humano AAGAATTGAGAGTTGAAGATGCTCTTAATG...
chimpancé AAGAATTGAGAGTTGAAGATGCTCTTAATG...
          * * * * *
humano TTGAGGTGGTGCACCTCTGCTGCTTGCTCAA...
chimpancé TTGAGGTGGTGCACCTCTGCTGCTTGCTCAA...
          * * * * *
humano CTACAAAGGCGCTGTGAGGAAGGTATTGTG
chimpancé CACAAAGGCGCTGTGAGGAAGGTATTGTG
          * * * * *
    
```

Figura 3. Alineamiento pareado de dos secuencias homólogas de humano y chimpancé. Con asteriscos se indican los sitios de identidad. Se observa un 99% de identidad (1% de diferencia). Comparaciones de regiones más amplias muestran resultados similares. En los exones las diferencias con frecuencia corresponden a mutaciones silenciosas (sin cambio de aminoácido), haciendo más evidente el parecido molecular de estas especies, contrastando con el cambio morfológico que es alrededor del 30%.

Historia de dos familias multigénicas

En términos generales se dice que la mutación es la materia prima de la evolución. Pero esta es sólo una faceta de un panorama más amplio. En particular una estrategia evolutiva que ha tenido un fuerte impacto evolutivo es la duplicación génica. Una vez que una región genómica se duplica, la mutación y los rearrreglos genómicos resultantes son puestos a prueba por la selección natural. El resultado final puede ser desde la pérdida de la función hasta la neofuncionalización con una amplia gama de resultados intermedios (Figura 4) [6]. Se ha propuesto que dos procesos independientes de duplicación tuvieron un fuerte impacto en cambios en el cerebro de nuestros ancestros.

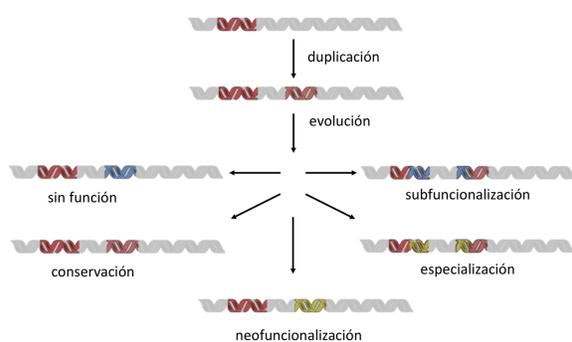


Figura 4. Algunos de los posibles resultados de la duplicación génica. Una consecuencia no siempre evidente es que la función de la nueva copia sea idéntica al gen original resultando en la síntesis del doble del producto polipeptídico. Otra posible afectación en el gen duplicado puede ser que su nivel de expresión aumente o disminuya. No siempre se generan sólo dos copias, sino pueden ser más. Uno de los casos, la pérdida de función, genera lo que se denomina un pseudogen, lo cual aunque no lo parece a primera vista, puede tener un impacto evolutivo relevante. En la subfuncionalización, la especialización y la neofuncionalización, las copias acumulan mutaciones que llevan a la evolución de nuevas capacidades. Se ha propuesto que la causa de la duplicación génica más frecuente es el entrecruzamiento desigual de regiones no homólogas [6].

El primer caso es el de *NOTCH2*, un gen que codifica a una proteína que participa en la regulación del equilibrio entre división celular y diferenciación en el cerebro, (en particular frena la diferenciación). El análisis genómico indica que este gen se duplicó hace aproximadamente 14 millones de años, pero el resultado fue una copia no-funcional (lo que se denomina un pseudogen). Esta versión la heredaron los ancestros de los chimpancés y los gorilas, que por lo tanto sólo expresan la versión original; pero en la línea de los homíninos (nosotros), hace aproximadamente tres y medio millones de años, ese pseudogen recuperó su función, resultando que en el cerebro se producen dos versiones funcionales de la misma proteína. La consecuencia es que el equilibrio

se desplaza hacia un mayor número de divisiones celulares y después a la diferenciación, dando como resultado un mayor número de neuronas [7].

El segundo caso se refiere al gen *SRGAP2A*, que codifica a una proteína que participa en las vías de diferenciación neuronal y juega un papel central en la regulación de la formación de espinas dendríticas y en consecuencia, en el establecimiento de sinapsis neuronales. Este gen sufrió tres duplicaciones sucesivas hace millones de años en el linaje de los homíninos. De estas, la que tuvo un impacto evolutivo ocurrió hace 2.4 millones de años. En este caso la nueva copia quedó incompleta y sólo produce el polipéptido que corresponde a uno de los tres dominios de la proteína de tal manera que en sí, no es funcional. Interesantemente para que *SRGAP2A* pueda llevar a cabo su función, debe formar dímeros que se establecen por la interacción del dominio de dimerización. El producto truncado de la nueva copia, *SRGAP2C*, interacciona con los monómeros de la copia funcional ya que corresponde al dominio de dimerización con la consecuencia de que interfiere con la formación de dímeros funcionales. El efecto fisiológico es que se retrasa la maduración de algunas neuronas las cuales en consecuencia siguen desarrollando espinas dendríticas, lo que finalmente derivará en un mayor número de sinapsis funcionales [8].

Estos dos ejemplos sugieren un importante impacto evolutivo de la regulación en el desarrollo del cerebro de nuestros ancestros.

Un cambio de dieta

Dentro del linaje de los homíninos encontramos a un género muy exitoso hace 3 - 2 millones de años: *Australopithecus*. De alguna de sus especies se desarrolló un nuevo género: *Homo*. Desde el punto de vista anatómico, australopiteco es muy parecido al chimpancé, aunque ya tenía un cerebro mayor, fabricaba herramientas rudimentarias y por supuesto caminaba erecto. En el tránsito del género *Australopithecus* al género *Homo*, se observan cambios anatómicos muy específicos. Se ha propuesto que varios de estos cambios permitieron que *Homo* se convirtiera en un mono corredor de distancia (en contraste, un gorila es un corredor de velocidad en distancias cortas). El ser capaz de correr distancias largas (2 -7 kilómetros) a paso constante es una ventaja adaptativa ya que en aquel entonces *Homo* era un carroñero y esta habilidad nos fue muy útil para contender con nuestros competidores, como las hienas [9].

Otro cambio anatómico relevante es que el género *Homo* perdió un “penacho” en el cráneo: la cresta sagital. Esta estructura ósea en australopiteco y presente en gorilas y otros primates, es el sitio donde se anclan los músculos de la masticación, los cuales son muy fuertes en el caso de una dieta predominantemente vegetariana. En *Homo*, esta cresta no existe debido a que nuestra dieta es omnívora y en consecuencia, nuestros músculos de la masticación son, comparativamente, más débiles y no requieren unirse a estructuras óseas tan prominentes. Las preguntas desde el punto de vista darwiniano serían: ¿una consecuencia de convertirnos en omnívoros fue que se nos debilitaron los músculos de la masticación? O por el contrario, ¿nos convertimos en omnívoros porque se nos debilitaron los músculos de la masticación? La evidencia molecular apoya esta última opción.

De manera esencial, la contracción muscular depende de dos proteínas: actina y miosina. Esta última está codificada por varios miembros de una familia multigénica, algunos de los cuales tienen un patrón de expresión constitutivo y otros un patrón de expresión tejido específico. En particular en los primates, incluido el hombre, se ha establecido que el gen *MYH16* (cadena pesada de miosina 16) se expresa específicamente en los músculos de la masticación (junto con otra miosina de expresión constitutiva). Sin embargo el análisis genómico ha mostrado que en nuestro genoma se presenta la delección de dos nucleótidos en el exón 18 [10]. Así, el gen se transcribe completo, se empalman los exones, el mensajero se exporta al citoplasma, los ribosomas inician correctamente la traducción; pero al llegar al exón 18, debido a la delección, ocurre un corrimiento de la fase de lectura de tal manera que se introducen algunos aminoácidos incorrectos seguidos de un triplete TGA que ahora se lee como codón de término provocando una terminación prematura de la síntesis de proteínas (Figura 5). La consecuencia molecular es que la proteína queda truncada y no es capaz de llevar a cabo su función. Dicho de otro modo, a diferencia de otros primates, en el genoma humano *MYH16* es un pseudogen. Ciertamente no se puede conocer la secuencia genómica de este gen en los australopitecos, pero comparando las secuencias de nucleótidos de otros mamíferos y haciendo inferencias de las tasas de cambio (reloj molecular), se ha calculado que esta mutación (delección) ocurrió hace aproximadamente 2.4 millones de años, justo cuando se estaba dando la transición del género *Australopithecus* al género *Homo* [10]. Por supuesto el cambio no fue inmediato. Un escenario pudo ser que en una población ancestral de homínidos con dieta predominantemente vegetariana, un primer

individuo nació con la delección en uno de sus genes de *MYH16* (heterocigoto). En principio este mutante no se vio afectado ya que como mamífero se alimentaba de la leche materna. Sería hasta la época del destete que podría considerarse en desventaja con sus congéneres ya que con sólo la mitad de la proteína MYH16 funcional su capacidad de alimentarse de raíces, tallos y tubérculos estaría disminuida. Sin embargo este primer mutante pudo encontrar otras fuentes de alimentación como insectos, huevos o gusanos que le aportaron energía y nutrientes lo cual no sólo le permitió sobrevivir, sino además llegar a la edad reproductiva y pasar su gen “defectuoso” a la siguiente generación. Así, poco a poco se fue dando la transición de una dieta vegetariana a una dieta omnívora. Este cambio de dieta claramente tuvo ventajas adaptativas. Eventualmente al transitar a la etapa de carroñeros, estos primeros humanos comenzaron a abrir los cráneos de los despojos y usar la masa encefálica como una importantísima fuente de nutrientes y energía, que por supuesto no requiere músculos de la masticación potentes.

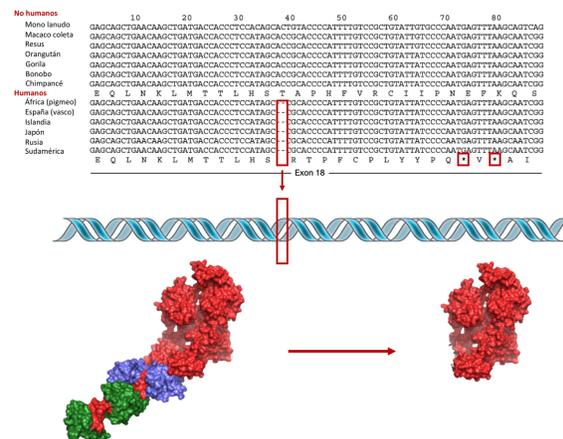


Figura 5. Alineamiento múltiple de secuencias del exón 18 de *MYH16* que incluye secuencias de siete primates no-humanos y seis diferentes poblaciones de humanos. Se marca el efecto de la delección de dos nucleótidos en el corrimiento del marco de lectura con el consecuente cambio en la secuencia de residuos de aminoácidos y la aparición de un triplete TGA en la posición 72-74, que actuaría como codón de paro. En consecuencia, sólo se traduce la primera parte del mRNA y se produce una proteína incompleta no funcional. Figura modificada de la referencia [10].

En los procesos evolutivos no están involucrados sólo unos cuantos genes sino que participa el genoma completo. No obstante los casos particulares que se han visto, marcan claramente un paralelismo importante entre evolución molecular y evolución orgánica.

Dos aminoácidos nos hablan: retoques evolutivos al lenguaje articulado

No todos los cambios adaptativos que tuvieron lugar en el largo y sinuoso camino evolutivo hacia los humanos modernos se reflejan en aspectos fenotípicos. Algunas de nuestras diferencias con los chimpancés son más sutiles. Sin lugar a dudas los chimpancés poseen una inteligencia notable y en particular son capaces de tener un alto nivel de comunicación entre ellos. Pero nuestra capacidad de usar el lenguaje articulado es una de nuestras habilidades más notables. Esta cualidad depende de procesos regulados durante el desarrollo prenatal (ontogenético) que conllevan al desarrollo de las estructuras anatómicas y neuronales que nos permiten usar el lenguaje. Desde principios de este siglo se demostró una asociación entre el gen *FOXP2* con el habla y el uso del lenguaje; en particular, se mostró que mutantes en una posición específica del gen, eran incapaces de usar el lenguaje [11]. La proteína que codifica este gen es un factor de transcripción que regula la actividad de cientos de genes durante el desarrollo ontogenético. Se han encontrado homólogos de este gen en vertebrados en general. La comparación de la secuencia de aminoácidos de la versión del humano con la de otros mamíferos muestra un alto grado de conservación a lo largo de la secuencia. Sin embargo en la versión de los humanos aparecen dos sustituciones (T/N y N/S) ausentes de todas las otras secuencias, incluyendo a la de los chimpancés. Al construir los árboles evolutivos se infiere que estas dos mutaciones que derivaron en el cambio de dos aminoácidos ocurrieron hace aproximadamente 600,000 años [11]. Este cálculo sugiere que las mutaciones ocurrieron en *Homo heidelbergensis*, el ancestro común de los neandertales, los denisovanos y los humanos modernos. Los denisovanos es una especie recientemente descrita muy cercana a los neandertales. En congruencia con esta hipótesis, se ha demostrado que en el genoma de los neandertales se encuentran las mutaciones referidas. Como hipótesis se plantea que estos dos cambios recientes de aminoácidos en *FOXP2* dieron los últimos retoques en el desarrollo ontogenético para ampliar el habla y el lenguaje.

Se ha establecido que la función de *FOXP2* en otros vertebrados es la de la comunicación. La evolución no improvisa sino construye sobre lo preexistente. En las palabras del propio Darwin: “a lo largo de la naturaleza prácticamente todas las partes de cada ser vivo probablemente han desempeñado una función similar, aunque no idéntica, en alguno u otro de sus ancestros” [12]. Por supuesto esta

fantástica premisa de Darwin se aplica a los genes, su regulación y su evolución. En la figura 6 se presenta un bosquejo de la evolución de la comunicación.

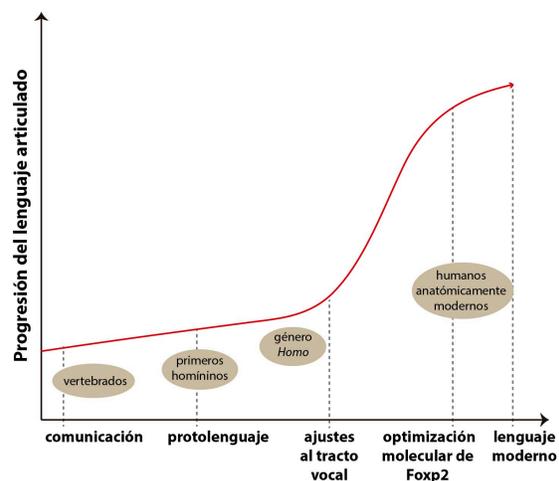


Figura 6. Representación esquemática de la evolución de la comunicación (no a escala). *FOXP2* ha acompañado todo el proceso y hace aproximadamente 600,000 años sufrió dos mutaciones no sinónimas que refinaron su función, permitiendo el desarrollo de las estructuras anatómicas y neuronales características de los humanos recientes, incluido los neandertales y denisovanos que se asocian al lenguaje articulado.

Encuentros cercanos: nuestro neandertal interno

Tradicionalmente la figura, características y relaciones evolutivas de *H. neanderthalensis* ha sido controvertida. Por decirlo así, ha sido nuestro primo incómodo, enfoque basado principalmente en sus características morfológicas. Sin embargo, desde que se pudo secuenciar primero su genoma mitocondrial y después el nuclear, queda claro que somos especies muy cercanas con un 99.7% de identidad genómica [13]. Nuestro ancestro común más cercano *H. heidelbergensis*, vivió en África hace más de 600,000 años y de ahí algunos de ellos migraron a Europa, donde evolucionaron a *H. neanderthalensis*, mientras que la población que permaneció en África evolucionó hacia humanos anatómicamente modernos, *Homo sapiens* (Figura 7). Más tarde, estos humanos anatómicamente modernos también salieron de África. El análisis molecular hecho principalmente por el grupo de Svante Pääbo, indica que cuando nuestros ancestros se encontraron con los neandertales, posiblemente en el medio oriente en la zona del Levante, hace alrededor de 60,000 años, ocurrió un intercambio genético; es decir se reprodujeron dando lugar a híbridos fértiles. De aquel encuentro, los descendientes de aquellos humanos conservamos alrededor de un 3% de secuencias de neandertal en nuestro genoma (Figura 8). Quedan

muchos aspectos aún no resueltos, pero el hecho es que si bien como especie *H. neanderthalensis* está extinto y *H. sapiens* es el último de los homínidos, los neandertales siguen con nosotros (o dentro de nuestro genoma). Hay evidencias no moleculares que nos presentan otras facetas de los neandertales: Cuidaban de sus enfermos, llevaban a cabo rituales

funerarios, posiblemente manejaban plantas medicinales del tipo de la manzanilla, construían círculos con estalagmitas en cuevas a 400 metros de la entrada y posiblemente hicieron pinturas rupestres antes que los humanos modernos llegaran a Europa. El debate sobre el impacto de este encuentro es complejo y continuará por un largo tiempo.

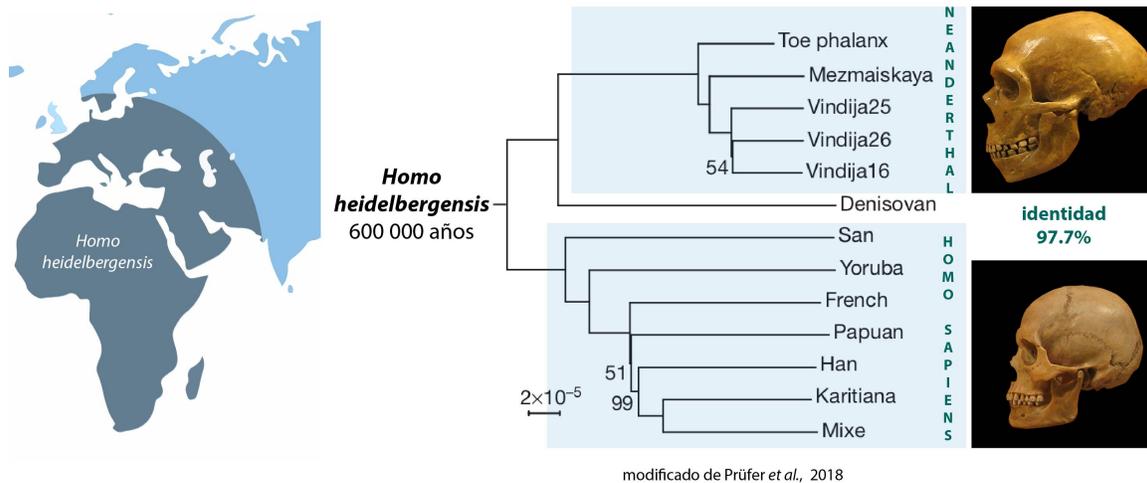


Figura 7. Relaciones filogenéticas entre cinco neandertales, un denisovano y siete humanos contemporáneos. Se indica el tiempo estimado al último ancestro común, así como su posible distribución geográfica. Figura modificada de la referencia [13].

Saliendo de África: era actual

En general los primeros homínidos sólo han sido encontrados en África [2]. Por el contrario, una característica del género *Homo* es su inclinación a la migración. Por ejemplo, el registro fósil muestra que *Homo erectus* salió de África y llegó hasta Java y Pekín hace casi dos millones de años. Ya se mencionó el caso de *H. heidelbergensis*. El último de los miembros del género en migrar fue nuestra especie *H. sapiens*. Evidencias fósiles y moleculares coinciden en que hace aproximadamente 60,000 años nuestros ancestros directos salieron de África del Este y migraron al resto del mundo, sustituyendo al resto de las especies del género que habitaban en Europa y Asia. Estas diásporas fueron contundentes y en el transcurso de algunos miles de años los humanos modernos llegaron no sólo a Europa, Asia y Australia, sino hasta la Patagonia, literalmente (Figura 9). De hecho somos la única especie de humanos que llegó a América [14]. Los datos genómicos muestran que junto con los humanos que permanecieron en África, somos una misma especie. Si bien entre dos humanos tenemos globalmente un 99.9% de identidad genómica y por esta razón no se justifica el concepto de “raza”, esto no significa que a nivel molecular no tengamos características distintivas asociadas a regiones geográficas particulares. Cuando salimos de África cargamos con

nuestros genomas mitocondriales y nucleares que como era de esperarse, continuaron acumulando mutaciones al igual que lo hicieron los genomas de las poblaciones que permanecieron en África. A nivel de la secuencia genómica se encuentran cambios puntuales denominados polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés), que se pueden asociar a características físicas morfológicas, a la predisposición a desarrollar algún padecimiento y a la ancestría genética, entre otras posibilidades. Pero básicamente lo que evidencian estos SNPs es la esencia darwiniana de la variabilidad genética de la especie, que es la fuente de la selección natural. Se han descrito múltiples asociaciones de estos polimorfismos a diversas capacidades o características; una de estas tiene que ver con adaptaciones recientes a la capacidad de efectuar el buceo libre.

En los mares del sureste asiático habita el pueblo Bajau que es conocido como “los nómadas del mar”. Su principal sustento lo obtienen del océano y en particular bucean cotidianamente y se calcula que han llevado a cabo esta actividad durante los últimos mil o mil quinientos años. Estudios fisiológicos y moleculares recientes [15], han mostrado que la población de este pueblo ha desarrollado en promedio, un bazo casi 50% más grande que el tamaño común y poseen dos SNPs particulares

asociados a la capacidad de desarrollar el buceo libre (Figura 10). El bazo es un órgano que sirve como reservorio de eritrocitos que pueden ser enviados a la circulación al ser requeridos (una ventaja evidente en el buceo libre).

En concordancia con el tamaño del bazo, uno de los SNPs (rs3008049) está asociado a un gen que codifica a una fosfodiesterasa involucrada en la regulación de la contracción del músculo liso, incluido aquel que rodea al bazo. El otro SNP (rs7158863) está asociado a un gen que codifica a un receptor de bradiquinina involucrado en los procesos de vasodilatación y vasoconstricción que ya ha sido vinculado a la capacidad de realizar buceo libre [16].

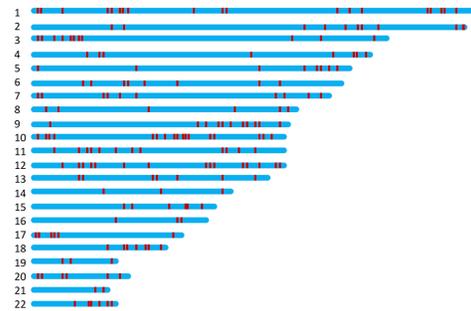


Figura 8. Distribución de las secuencias de neandertal en el mapa cromosómico de un individuo no-africano. Se muestran aproximadamente 250 sitios de variantes heredadas de neandertal que equivalen a 2.9% del genoma. Se aprecia que las variantes están uniformemente distribuidas en el genoma [13].

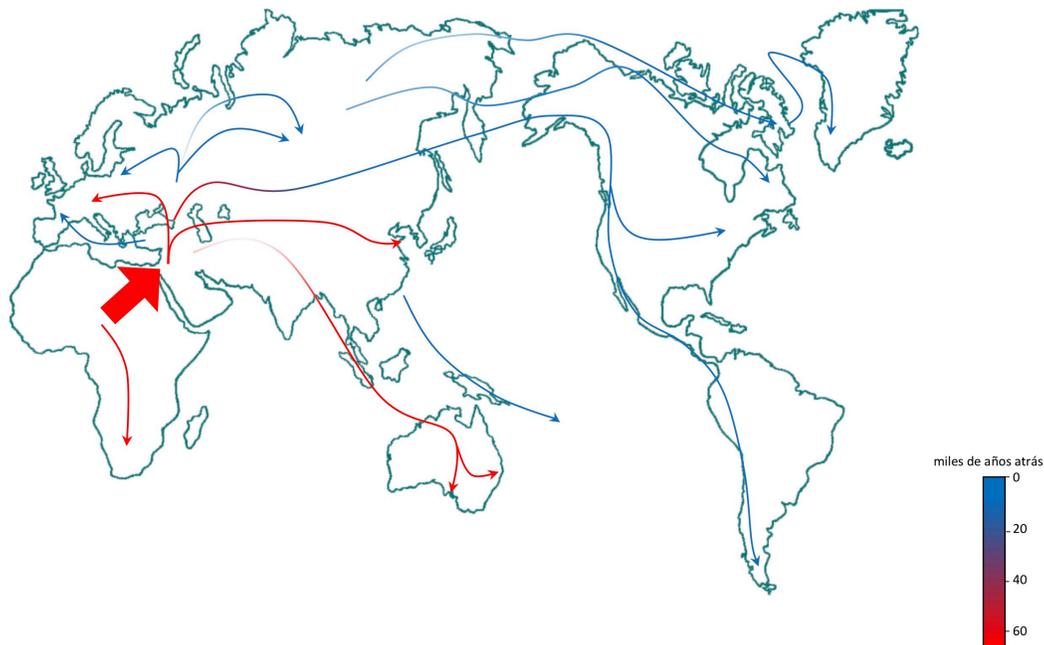


Figura 9. Principales diásporas de *H. sapiens* derivadas del análisis genómico. El análisis comparativo de secuencias de DNA mitocondrial, nuclear y del cromosoma Y convergen mostrando cuáles han sido los caminos y los tiempos aproximados de las travesías emprendidas por los humanos contemporáneos. Modificada de la referencia 14.

Los SNPs pueden ser vistos como variantes alélicas polimórficas de los genes y para cada caso pueden existir varios asociados a éstos. Su frecuencia en una población específica puede sugerir un proceso de selección natural. Para el SNP de la fosfodiesterasa, la frecuencia en el pueblo Bajau es de 37%, mientras que en poblaciones continentales cercanas es de 4.8% en promedio. Dicho de otro modo, su frecuencia mayor en la población Bajau puede interpretarse en el sentido de que a partir de la variabilidad poblacional y debido a la actividad de buceo la variante mencionada, ya está siendo

seleccionada en esta población. A Darwin le hubiera gustado este ejemplo.

Conclusión

Aún nos falta mucho por conocer pero queda claro que empezamos a entender que los humanos somos sólo una más de las especies actuales y que nuestro genoma ha tenido una travesía reciente de millones de años, en la cual se han conjugado el cambio molecular y la selección natural. El resultado de estas relaciones siempre es al azar.

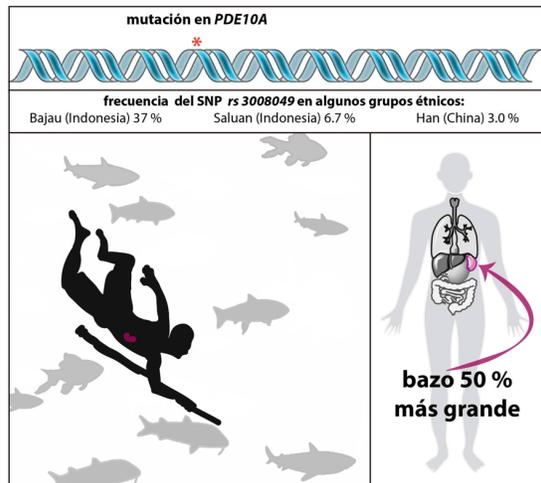


Figura 10. El pueblo Bajau llamado “los nómadas del mar” ha desarrollado un bazo 50% más grande que sus contrapartes continentales. Esta característica se asocia a una mayor frecuencia de un SNP (rs3008049), relacionado con una fosfodiesterasa (*PDE10A*) implicada en la contracción del músculo liso. La menor frecuencia de esta variante en poblaciones continentales (Saluan y

Han), indica que está siendo seleccionada en los Bajau. (Basada en la referencia 15).

No era obligado que un gen se duplicara en un momento dado: se duplicó y el resultado pasó la prueba de la selección natural.

Lo mismo se diría de una mutación o de la delección de dos nucleótidos. Los humanos actuales no somos el producto obligado de un proceso dirigido. Actualmente la ruleta evolutiva continúa operando, sólo que en esta ocasión puede ser que el resultado dependa de una circunstancia contingente: nuestra conducta hacia el resto de la biósfera y hacia el planeta. Somos el único homínido que queda en este planeta. Con cierta soberbia nos hemos autodenominado *H. sapiens*. Ojalá y hagamos honor a este título y seamos capaces de cuidar nuestro futuro.

Referencias

- Darwin, C. (1859) *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*, J. Murray. London, U.K.
- Futuyma, D. J. (2013) *Evolution*. 3a Ed. Sinauer, Massachusetts U.S.A
- Valdés López, V. *Biología Molecular, Evolución y Genómica*. En: Ana Flisser Steinbruch y Ruy Pérez Tamayo, editores. Aprendizaje de la parasitología basado en problemas. México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. P. 215–235.
- King, M. C. y Wilson, A. C. (1975) Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science*. **188**, 107–116.
- Jablonski, N. G. (2012) The Naked Truth. *Sci. Am.* **22**, 23–29.
- Zhang, J. (2003) Evolution by gene duplication: an update. *Trends Ecol. Evol.* **18**, 292–298.
- Fiddes, I. T., Lodewijk, G. A., Mooring, M., Bosworth, C. M., Ewing, A. D., Mantalas, G. L., Novak, A. M., van den Bout, A., Bishara, A., Rosenkrantz, J. L., Lorig-Roach, R., Field, A. R., Haeussler, M., Russo, L., Bhaduri, A., Nowakowski, T. J., Pollen, A. A., Dougherty, M. L., Nuttle, X., Addor, M.-C., Zwolinski, S., Katzman, S., Kriegstein, A., Eichler, E. E., Salama, S. R., Jacobs, F. M. J. y Haussler, D. (2018) Human-Specific *NOTCH2NL* Genes Affect Notch Signaling and Cortical Neurogenesis. *Cell*. **173**, 1356–1369.
- Dennis, M. Y., Nuttle, X., Sudmant, P. H., Antonacci, F., Graves, T. A., Nefedov, M., Rosenfeld, J. A., Sajjadian, S., Malig, M., Kotkiewicz, H., Curry, C. J., Shafer, S., Shaffer, L. G., de Jong, P. J., Wilson, R. K. y Eichler, E. E. (2012) Evolution of human-specific neural *SRGAP2* genes by incomplete segmental duplication. *Cell*. **149**, 912–922.
- Bramble, D. M. y Lieberman, D. E. (2004) Endurance running and the evolution of Homo. *Nature*. **432**, 345–352.
- Stedman, H. H., Kozyak, B. W., Nelson, A., Thesier, D. M., Su, L. T., Low, D. W., Bridges, C. R., Shrager, J. B., Minugh-Purvis, N. y Mitchell, M. A. (2004) Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. *Nature*. **428**, 415–418.
- Staes, N., Sherwood, C. C., Wright, K., de Manuel, M., Guevara, E. E., Marques-Bonet, T., Krützen, M., Massiah, M., Hopkins, W. D., Ely, J. J. y Bradley, B. J. (2017) *FOXP2* variation in great ape populations offers insight into the evolution of communication skills. *Sci. Rep.* **7**, 16866.
- Darwin, C. (1862) *On the Various Contrivances by Which British and Foreign Orchids are Fertilized by Insects: And on the Good Effect of Interbreeding*, Cambridge University Press, Cambridge. P. 348.
- Prüfer, K., Racimo, F., Patterson, N., Jay, F., Sankararaman, S., Sawyer, S., Heinze, A., Renaud, G., Sudmant, P. H., de Filippo, C., Li, H., Mallick, S., Dannemann, M., Fu, Q., Kircher, M., Kuhlwil, M., Lachmann, M., Meyer, M., Ongyerth, M., Siebauer, M., Theunert, C., Tandon, A., Moorjani, P., Pickrell, J., Mullikin, J. C., Vohr, S. H., Green, R. E., Hellmann, I., Johnson, P. L. F., Blanche, H., Cann, H., Kitzman, J. O., Shendure, J., Eichler, E. E., Lein, E. S., Bakken, T. E., Golovanova, L. V., Doronichev, V. B., Shunkov, M. V., Derevianko, A. P., Viola, B., Slatkin, M., Reich, D., Kelso, J. y Pääbo, S. (2014) The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature*. **505**, 43–49.
- Nielsen, R., Akey, J. M., Jakobsson, M., Pritchard, J. K., Tishkoff, S., y Willerslev, E. (2017) Tracing the peopling of the world through genomics. *Nature*. **541**, 302–310.
- Ilardo, M. A., Moltke, I., Korneliussen, T. S., Cheng, J., et al. (2018) Physiological and genetic adaptations to diving in sea nomads. *Cell*. **173**, 569–580.
- Baranova, T. I., Berlov, D. N., Glotov, O. S., Korf, E. A. et al. (2017) Genetic determination of the vascular reactions in humans in response to the diving reflex. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **312**: H622–H631.



DR. VÍCTOR VALDÉS LÓPEZ

Se desempeñó como Profesor Titular del Departamento de Biología Celular de la Facultad de Ciencias de la UNAM, adscrito al Laboratorio de Biología Molecular y Genómica hasta diciembre de 2017.

Realizó sus estudios de licenciatura (biología), maestría y doctorado en la misma Facultad de Ciencias.

Ha publicado más de 57 artículos y capítulos de libros tanto de investigación como de divulgación en revistas nacionales e internacionales. Ha

impartido más de 185 conferencias de divulgación y seminarios de investigación dentro y fuera de la UNAM. Desde 1977 y hasta 2017, impartió la asignatura de Biología Molecular en la carrera de Biología (~ 85 semestres). Además, participa o ha participado en muchos cursos de posgrado dentro y fuera de la UNAM.

Adicionalmente, ha participado en múltiples cursos intensivos y de actualización en diversas universidades de provincia y en la UNAM.

El Dr. Valdés, ha desempeñado diversos cargos académico-administrativos y ha sido miembro de múltiples comisiones, comités, consejos y jurados dentro y fuera de la UNAM. Asimismo ha sido Consejero Universitario propietario por la Facultad de Ciencias.

Sus áreas de trabajo han abarcado desde el metabolismo del hierro y la diferenciación de células sanguíneas en mamíferos, hasta la biología molecular de plantas y la genómica evolutiva y comparada.

Ha sido miembro del “Consortio del Proyecto de Secuenciación del Genoma de *Taenia solium*”