

APLICACIÓN DE METODOLOGÍAS MOLECULARES EN EL ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN HUMANA: SNP¹

Geovani López-Ortiz* y Héctor Serrano§

Los primeros estudios en los que se determinaron variaciones genéticas entre los grupos humanos se encaminaron a la detección de los grupos sanguíneos ABO y la presencia de variantes alélicas que determinan el tipo de sangre. La importancia de estas investigaciones se acentuó aun más cuando Fisher mostró que podía trazarse la historia evolutiva, a través de estudios realizados, atendiendo a la expresión genotípica de diversos cromosomas presente en poblaciones, donde dicha expresión se perpetúa a través de mecanismos hereditarios.

Cuando se compara la secuencia de aminoácidos de la albúmina o el citocromo c en diversos animales, se puede observar que entre más cercanas sean dos especies, más parecidas son sus proteínas. Se pueden obtener medidas cuantitativas del parecido de unas especies con otras de acuerdo con las alteraciones que sufren sus proteínas en regiones o residuos específicos. Se ha determinado que existe un cambio del 0,6

% cada millón de años. Así pues, cuando se compara la secuencia de aminoácidos de la albúmina humana y del chimpancé se obtiene una diferencia del 5 %, lo cual indica la presencia de un ancestro común hace 4 millones de años. Este tipo de estudios permitió el establecimiento de un conocimiento medio de las bases moleculares del proceso evolutivo. Pero hasta que no se desarrollaron de manera adecuada las metodologías de la Ingeniería Genética y la Biología Molecular, principalmente en proyectos plurinacionales como el del Genoma Humano, la aplicación de ellas en estudios de evolución no pudo encontrar un campo fértil. Al igual que en el caso de los relojes proteínicos, las diferencias comparativas en las secuencias de nucleótidos se convierten en distancias genéticas y establecen relaciones entre especies emparentadas.

Al determinar las divergencias que se presentan en el ADN de mitocondrias, se ha determinado que todos los grupos humanos actuales descendieron de un pequeño grupo

¹ *Estudiante de la Licenciatura en Biología Experimental. §Catedrático de Biología y Genética Molecular. Depto. de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México, DF, México.

que habitó África hace 130 000 años aproximadamente, aunque existen también investigadores que manifiestan que la escisión de los grupos humanos fue apenas hace 60 000 años. Se ha llegado a determinar que los orígenes de la población europea estuvo en un grupo escindido que salió de África hace aproximadamente 40000 años.

Conjuntamente con los análisis del ADN mitocondrial, se han utilizado marcadores del cromosoma Y que han probado tener un inestimable valor en la generación de modelos utilizados para delinear cómo fue la evolución humana [Cavalli-Sforza y Feldman, *Nature Genetics* **33** Suppl 266-275. (2003)]. Además del uso de las herramientas anteriores, utilizadas para tratar de identificar los orígenes y la filogenia de los seres humanos, existe otra técnica muy eficiente para trazar su evolución; esta técnica está relacionada con la identificación de los llamados SNP (*single nucleotide polymorphisms*) o «polimorfismos en un nucleótido». Los SNP son el reflejo de los cambios que pueden presentarse en el material hereditario a lo largo de la historia evolutiva de una especie. Estos cambios pueden identificarse en las secuencias del ADN y proveen información acerca de la historia evolutiva de las poblaciones humanas. Un SNP se presenta cuando existe la sustitución de un solo nucleótido por otro en una región específica del material genético que puede pertenecer a un gen, el cual codificará una cadena polipeptídica con características diferentes a la cadena original y, a su vez, presentará un posible cambio en el fenotipo. Este tipo de variaciones puede formar parte de la

región no codificante del gen como podría ser un intrón o un espacio intergénico pero cuya presencia puede asociarse con una característica específica. Cabe mencionar también que los SNP tienen una gran importancia en el avance de las nuevas metodologías médicas, así como en la identificación y etiología de diversas enfermedades. El material genético puede presentar cambios en sus constituyentes. Los nucleótidos de adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T) presentes en una secuencia cualquiera pueden variar constituyendo esencialmente una mutación. En la secuencia AGTGACTTAC puede presentarse la variante AGTGACTTCA en la cual el nucleótido resaltado muestra ese cambio. Si al comparar varias muestras con la misma secuencia general se encuentra que este cambio es frecuente, es posible utilizarlo como un marcador genético. Esta es la forma más común en que se presentan los SNP. Para ser considerado un SNP debe implicar la alteración de un nucleótido determinado dentro de una región específica a nivel poblacional mayor al 1 %. Se ha estimado la existencia de 1,4 millones de SNP a lo largo del genoma humano, lo que representa un SNP cada 1,9 kilopares de bases (kpb). La cantidad de SNP presentes en el genoma refleja en cierto grado las diferencias entre los seres humanos. La forma a través de la cual los investigadores se apoyan en los SNP para establecer relaciones filogenéticas en común está ligada a demostrar que las mutaciones pasadas han sido acumuladas a lo largo de la historia evolutiva de las especies y podrían conformar un rasgo único. A pesar de que la presencia de SNP a lo largo del genoma es totalmente aleatoria, la existencia de SNP adicionales en la vecindad permite asociarlos

a regiones específicas, con lo que ahora esta región delimitada por SNP puede servir como marcador y, si se encuentra asociada a alguna característica específica, entonces su presencia determinaría la misma característica en otra muestra del ADN. Obviamente, el grado de variación entre regiones que sirven como marcadores y que están delimitadas por SNP específicos permite su uso como reloj evolutivo. Con base en estas aseveraciones, se han construido mapas de identificación de SNP. Las características de historia evolutiva humana se pueden obtener usando estos mapas, los cuales caracterizan la diversidad del haplotipo (combinación específica de 2 o más SNP) a través del genoma. Ciertos rasgos coheredados de los alelos en los SNP pueden llevar a distintas asociaciones entre dichos alelos en determinada población. A este hecho se le conoce como desequilibrio en las proporciones de agrupamiento o LD, del inglés *linkage disequilibrium*. Por lo regular, los SNP más comunes en una población determinada tienden a ser más viejos que los SNP particulares; los patrones de LD reflejan la mayoría de las veces recombinaciones a lo largo de la filogenia, aunque también muestran escisiones demográficas. Algunos acontecimientos en la recombinación ocurren repetidamente en puntos preferentes. Se han registrado datos donde los haplotipos y los patrones de LD son compartidos por cromosomas que no tienen relación alguna dentro de las poblaciones y generalmente entre poblaciones. Este fenómeno indica que los cromosomas actuales son mosaicos de las regiones ancestrales de esos

cromosomas. Gracias a los SNP se puede determinar que los genes humanos están relacionados con migraciones del *Homo sapiens* en África. El conocimiento de estos datos es de gran ayuda ya que a través de los mismos se puede obtener información de las migraciones llevadas a cabo por poblaciones humanas hasta constituir las diferentes poblaciones actuales. Tal es el caso de la colonización de la Polinesia y América. Las migraciones han jugado un papel muy importante en la evolución del *Homo sapiens*, debido a éstas se han generado los diversos fenotipos presentes en los grupos humanos. Las poblaciones africanas muestran ligeras variaciones de SNP en comparación con los europeos y asiáticos, lo cual indica la existencia de presiones selectivas que actúan directamente sobre mutaciones y sugiere que diferentes factores evolutivos son relevantes en continentes distintos. La combinación de SNP que posee un individuo puede determinarse a través de microarreglos. Los microarreglos son superficies preparadas para mantener sobre ellas cadenas pequeñas de nucleótidos capaces de formar dobles hélices (hibridar, en el lenguaje técnico de la Biología Molecular) de tal suerte que con ellos se pueden detectar en un solo ensayo los 30 000 genes humanos tomados como referencia, ordenados en filas y columnas. Su funcionamiento se basa en la propiedad de los genes de pegarse entre sí sólo cuando son complementarios. Cuando el ADN de una persona se hibrida con el biochip, se puede observar que sus genes tienen una alteración de una letra respecto a los genes de referencia. Cuando no existe una compatibilidad pueden rastrearse escisiones a partir de diferencias presentes en individuos

o poblaciones.

Los estudios realizados en el gen *FOXP2*, uno de los factores determinantes que controla una serie de mecanismos responsables de la evolución del lenguaje y, por lo tanto, de la humanidad, está relacionado directamente con un SNP presente en este gen. El gen *FOXP2* muestra una diferencia de sólo 2 aminoácidos en contraste con el que se presenta en primates. El SNP del gen *FOXP2*, además de diferir con los del gorila y el chimpancé, difiere en 3 aminoácidos con el del orangután y en 4 con el del ratón. Lo anterior es un claro ejemplo de cómo la expresión de un aminoácido relacionado con el estudio de los SNP, puede formar parte de un conjunto determinante en la filogenia de una especie. A partir de este tipo de estudios se puede incrementar el conocimiento acerca del pasado evolutivo del ser humano y responder de manera más exacta a una de las interrogantes que durante siglos han surgido en la mente humana y que es: «¿de dónde venimos?». Cada día surgen nuevas técnicas, las cuales tratan de sondear las profundidades del tiempo, con la finalidad de develar los misterios de la evolución. La potencialidad de los SNP como marcadores evolutivos se verá favorecida en el futuro cercano, cuando nuevos investigadores se conviertan en cronistas de la historia molecular del ser humano.