

Evolución desde los primeros homínidos a los humanos modernos: filosofía, bioarqueología y biología - Revisión

Gabriel Dorado ¹, Fernando Luque ², Plácido Pascual ³, Inmaculada Jiménez ⁴, Francisco Javier S. Sánchez-Cañete ⁵, Patricia Raya ⁶, Jesús Sáiz ⁷, Adela Sánchez ⁷, Teresa E. Rosales ⁸, Víctor F. Vásquez ⁹, Pilar Hernández ¹⁰

¹ Autor para correspondencia, Dep. Bioquímica y Biología Molecular, Campus Rabanales C6-1-E17, Campus de Excelencia Internacional Agroalimentario (ceiA3), Universidad de Córdoba, 14071 Córdoba (Spain), eMail: <bb1dopeg@uco.es>; ² Laboratorio de Producción y Sanidad Animal de Córdoba, Ctra. Madrid-Cádiz km 395, 14071 Córdoba; ³ Laboratorio Agroalimentario de Córdoba, Consejería de Agricultura y Pesca, Junta de Andalucía, 14004 Córdoba; ⁴ IES Puertas del Campo, Avda. San Juan de Dios 1, 51001 Ceuta; ⁵ EE.PP. Sagrada Familia de Baena, Avda. Padre Villoslada 22, 14850 Baena (Córdoba); ⁶ Dep. Radiología y Medicina Física, Unidad de Física Médica, Facultad de Medicina, Avda. Menéndez Pidal s/n, Universidad de Córdoba, 14071 Córdoba; ⁷ Dep. Farmacología, Toxicología y Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina, Avda. Menéndez Pidal, s/n, Universidad de Córdoba, 14071 Córdoba; ⁸ Co-Director, Centro de Investigaciones Arqueobiológicas y Paleoecológicas Andinas Arqueobios, Apartado Postal 595, Trujillo (Perú); ⁹ Director, Centro de Investigaciones Arqueobiológicas y Paleoecológicas Andinas Arqueobios, Apartado Postal 595, Trujillo (Perú); ¹⁰ Instituto de Agricultura Sostenible (IAS), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Alameda del Obispo s/n, 14080 Córdoba

Resumen

¿Qué nos hizo humanos? La evolución desde los primeros homínidos (*Homo habilis*) a los humanos modernos (*Homo sapiens sapiens*) es un tema fascinante, por razones obvias. Ello está relacionado no solo con el uso de herramientas (que otros animales también pueden usar), sino –y más importante– con la consciencia (conciencia de sí mismo), para preguntarse las tres grandes cuestiones filosóficas de la vida. Así, en un momento de la evolución humana, comenzamos a preguntarnos sobre de dónde venimos, el sentido de la vida y qué hay tras la muerte. Se han usado diferentes aproximaciones para tratar de dar respuesta a dichas cuestiones, incluyendo religión (creencias), filosofía (ideas) y ciencia (experimentos). Afortunadamente, los recientes avances en tecnología permiten aplicar la ciencia, en general, y la biología molecular como la secuenciación de genomas de ADN antiguo (ADNa), en particular, para descifrar la base más fundamental de la evolución humana. La conclusión es apasionante, ya que parece que dichos cambios biológicos fueron debidos a la duplicación, reparación y conversión de genes homólogos de muesca 2 (NOTCH2; del inglés, “Notch Homolog 2”) en genes similares a N terminal de homólogos de muesca 2 (NOTCH2NL; del inglés, “Notch Homolog 2 N-terminal-Like”). Ello causó la expansión del córtex cerebral y nos hizo humanos. Pero, lamentablemente, ello está también relacionado con enfermedades recurrentes del desarrollo neurológico, a las que los humanos son especialmente propensos, en relación con otros animales.

Palabras clave: metafísica, Darwin, Australopithecus, Hominoidea, monos menores, gibones, grandes simios.

Abstract

What made us human? Evolution from first hominins (*Homo habilis*) to modern humans (*Homo sapiens sapiens*) is a fascinating subject, for obvious reasons. That is related not only to the use of tools (which other animals may also

handle), but –most importantly– to self-consciousness and, consequently, wondering about the three big philosophical questions of life. Thus, at a point in human evolution, we started to ask ourselves about where do we come from, what is our purpose in life and what comes after death. Different approaches have been taken to try to address such questions, including religion (beliefs), philosophy (thoughts) and science (experiments). Fortunately, recent breakthroughs in technology allow to apply science, in general, and molecular biology like sequencing of ancient DNA (aDNA) genomes, in particular, to decipher the most fundamental basis of human evolution. The conclusion is exciting, since it seems that such biological changes were due to duplication, repair and conversion of Notch Homolog 2 (*NOTCH2*) genes into Notch Homolog 2 N-terminal-Like (*NOTCH2NL*) ones. That caused the expansion of brain cortex and made us human. But, unfortunately, that is also related to recurrent neurodevelopmental diseases, to which humans are specially prone, in relation to other animals.

Key words: metaphysics, Darwin, Australopithecus, Hominoidea, lesser apes, gibbons, great apes.

Introducción

Los monos actuales incluyen los monos del Viejo Mundo (catarrinos) y los monos del Nuevo Mundo (platirrininos). Los primeros también incluyen los simios (superfamilia Hominoidea), con dos ramas actualmente existentes (vivientes): simios menores (gibones) y grandes simios u homínidos. Los últimos pertenecen a la familia de primates Hominidae, incluyendo cuatro géneros y ocho especies vivientes: i) orangutanes de Borneo, Sumatra y Tapanuli (*Pongo* spp.); ii) gorilas orientales y occidentales (*Gorilla* spp.); iii) chimpancé común y bonobo (*Pan* spp.); y iv) *Homo* spp., incluyendo los humanos modernos (*Homo sapiens sapiens*). Los simios aparecieron hace 10 millones de años (Ma) en África, estando representados por *Nakalipithecus nakayamai*, que evolucionó a *Ouranopithecus* spp. hace nueve Ma, siendo el Último Ancestro Común de Gorilas y Humanos (UACGH) o Ancestro Común Más Reciente de Gorilas y Humanos (ACMRGH), con posterior separación y evolución en Gorillini y Hominini. Este último evolucionó a *Sahelanthropus tchadensis*, probablemente siendo bípedo hace siete Ma. Este evolucionó a *Orrorin tugenensis* hace seis Ma, siendo el Último Ancestro Común de Chimpancés y Humanos (UACCH) o Último Ancestro Común Más Reciente de Chimpancés y Humanos (ACMRCH). Este último evolucionó a Hominini (homininis) hace 5'5 Ma, que incluye *Homo* spp. (pero no *Gorilla* spp.). No está claro si *Pan* spp. debe incluirse en el primero. Esto se debe a los complejos procesos de especiación y al desarrollo del bipedismo en protohumanos. Por otro lado, recientemente se ha propuesto que nuestra especie no evolucionó a partir de una sola población/región de África, sino a partir de varias relacionadas, a través de dicho continente (Scerri et al, 2018).

Posteriormente surgió *Ardipithecus* spp. hace 4'5 Ma, con características que reflejan la adaptación al bipedismo. Este evolucionó a *Australopithecus* spp. hace 3'5 Ma, que –curiosamente– usó herramientas de piedra para comer carne, trinchanto cadáveres de animales (McPherron et al, 2010). Sin

embargo, el uso de estas herramientas fue bastante simple, similar al observado en los simios africanos actuales, como los chimpancés y los gorilas. Así, manejaban herramientas simples como piedras para partir nueces, palos para capturar termitas de montículos y lanzas para cazar, aunque sin lanzarlas a distancia.

La evolución de los homínidos (*Australopithecus* spp.) a los primeros homínidos (*Homo habilis*) comenzó hace tres Ma. Continuó con *Homo ergaster* hace tres Ma. Curiosamente, recientemente se ha descubierto que emigraron a Asia (*Homo erectus*) hace 2'1 Ma en lugar de 1'85 Ma, como se pensaba anteriormente (Zhu et al, 2018). Se ha propuesto que los *Homo* africanos tempranos conocidos como *H. habilis*, *H. rudolfensis* y *H. erectus* fueron de hecho el mismo; las variaciones entre ellos simplemente reflejarían diversidad (Lordkipanidze et al, 2013). Más tarde, controlaron el fuego hace 1'5 Ma. Se consideran el comienzo de la evolución humana temprana, con innovaciones tecnológicas que incluyen herramientas como hachas de mano de piedra y cocinar con fuego, creando manifestaciones culturales específicas. Eso llevó a animales que pensaban y resolvían problemas de una manera sin precedentes. También se preguntaban sobre las grandes cuestiones relacionadas con el significado de la vida, incluyendo de dónde venimos, cuál es nuestro propósito en la vida y lo que viene después de la muerte.

De esta manera, *Homo heidelbergensis*, también conocido como *Homo rhodesiensis*, vivió hace 700.000 a. Representa las primeras especies de *Homo* que enterraron a sus muertos, encontrados dentro de un foso llamado "Sima de los Huesos" ubicado en la Sierra de Atapuerca, en el pueblo de Atapuerca (España) donde se encontraron 28 esqueletos de homínidos (Meyer et al, 2014, 2016). Curiosamente, estos humanos fueron de hecho neandertales tempranos (*Homo sapiens neanderthalensis*) de Eurasia Occidental, que se separó de la subespecie de los denisovanos del sur de Siberia (*Homo sapiens denisova*) hace 430.000 a (Meyer et al, 2016). De hecho, se encontraron con humanos modernos cuando emigraron de África y el Cercano Oriente hace 75.000 a. Los humanos modernos se separaron de la subespecie de neandertales hace 370.000 a, compartiendo un ancestro común que vivió hace 706.000 a (Noonan et al, 2006). Los humanos se cruzaron con denisovanos y neandertales (Dorado et al, 2010, 2013, 2015; Prüfer et al, 2014; Der Sarkissian et al, 2015; Ermini et al, 2015; Hofreiter et al, 2015; Knapp et al, 2015; Pääbo, 2015; Perry y Orlando, 2015; Vernot y Akey, 2015). Además, se ha descubierto recientemente que hubo mezclas genéticas ancestrales entre las subespecies de denisovanos y neandertales. Tales cruzamientos no deberían sorprender, ya que no eran especies diferentes, sino subespecies. Pero los denisovanos y neandertales eran menos diversos que los humanos modernos, y posiblemente ello fuera una de las causas de su extinción (Warren, 2018).

Curiosamente, *H. heidelbergensis* tenía una morfología similar de las estructuras esqueléticas y, por lo tanto, capacidades auditivas, a las del oído externo y medio de los humanos modernos. Ello permite una alta sensibilidad en el rango de 2 a 4 kHz, que es relevante para el lenguaje hablado. Sin embargo, la mayoría de los otros antropoides no tienen tal anatomía y capacidad. Por lo tanto, *H. heidelbergensis* y sus descendientes (denisovanos y

neandertales) probablemente se comunicaron usando algún tipo de lenguaje primitivo (Martínez et al, 2004; Mithen, 2007).

Además, *H. heidelbergensis* usó pigmentos como óxidos de hierro rojo (hematita). Más tarde, los neandertales también los utilizaron, al menos desde hace 250.000 a, junto con óxidos de manganeso rojos, como también se encuentran para los humanos africanos. Sin embargo, sus propósitos no son claros y, en cualquier caso, hasta ahora no se han encontrado obras de arte (Roebroeks et al, 2012). Curiosamente, *H. heidelbergensis* era diestro, como los humanos modernos, como se demuestra por los análisis del desgaste dental de 28 homínidos de Atapuerca que datan de hace 500.000 a. Ese no es un tema trivial, ya que la destreza es el resultado de la especialización cerebral. Además, esta última permite el desarrollo de capacidades cognitivas superiores, como las que se encuentran en los seres humanos, incluidos el lenguaje y la tecnología (Lozano et al, 2009). En relación con eso, se han encontrado lanzas y puntas de piedra en África (de hace 500.000 a) y Alemania (de hace 400.000 a). Cabe destacar que el uso de puntas de piedra para lanzas representa un logro tecnológico armamentístico importante. Ello puede ser relevante para la supervivencia, en general, y para la caza, en particular. Por lo tanto, parece que denisovanos, neandertales y humanos modernos no inventaron, sino que heredaron dicha tecnología de *H. heidelbergensis*, siendo su último antepasado común (Wilkins et al, 2012). Por otro lado, denisovanos y neandertales probablemente vestían ropas sencillas (tipo capa) no hechas a medida, mientras que los humanos modernos fabricaban ropas más sofisticadas y especializadas para protegerse mejor del clima frío (Wales, 2012; Collard et al, 2016). La llegada de los humanos modernos trajo impresionantes desarrollos culturales y tecnológicos hasta nuestros días.

Pero, ¿cómo responder a las tres grandes preguntas relacionadas con el significado de la vida previamente descritas (origen, vida y muerte)? Hay muchos enfoques posibles y, por lo tanto, respuestas a tales preguntas, incluyendo la religión (creencias), filosofía (pensamientos) y ciencia (experimentos). La religión se basa en dogmas y, por lo tanto, no puede cuestionarse, por definición. Por otro lado, la filosofía puede ser debatida, discutida y argumentada, pero en última instancia puede no ser demostrada. Afortunadamente, la ciencia usa el método científico, que se basa en el establecimiento de hipótesis, que pueden ser probadas experimentalmente, para ser refutadas o aceptadas para construir teorías. Eso le da a la ciencia un tremendo potencial de descubrimiento y desarrollo tecnológico. De hecho, dicho crecimiento ha sido exponencial desde que se implementó el método científico.

La época en que los homínidos se convirtieron también en humanos está representada por restos arqueológicos, incluidos los entierros ceremoniales. Usualmente contienen objetos arqueológicos. Algunas veces, los ácidos nucleicos de los restos biológicos de tales seres pueden ser analizados. Durante muchos años, esos restos fueron objeto de las ciencias sociales o las denominadas "letras" (incluidas las artes y las humanidades). Las metodologías modernas de biología molecular han permitido amplificar y secuenciar el ADN de tales restos, siendo por lo tanto también sujeto potencial de las ciencias

experimentales. Eso fue posible primero aplicando técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; del inglés, “Polymerase Chain-Reaction”), así como la secuenciación de ácidos nucleicos y péptidos. Ahora, es posible incluso secuenciar el ADN de dichos restos sin amplificación previa, utilizando la Secuenciación de Tercera Generación (TGS; del inglés, “Third-Generation Sequencing”). Eso, junto con los nuevos desarrollos en hardware (tecnología del proceso litográfico de semiconductores para nodos más pequeños y microprocesadores de muchos núcleos) y paralelización de software (bioinformática), ha permitido el desarrollo de una nueva y revolucionaria bioarqueología (Dorado et al, 2007-2017).

Evolución de las especies a través de la lucha por recursos limitados y selección reproductiva

Charles Darwin suspendió su formación académica médica –a pesar de la oposición de su padre– por su verdadera pasión: las ciencias naturales. Se embarcó en el barco *Beagle* de Su Majestad (HMS; del inglés, “His Majesty’s Ship”) el 27 de diciembre de 1831, como un joven graduado de 22 años. El 30 de diciembre de 1831, estaba a bordo en el golfo de Vizcaya (España) “profundamente desanimado y muy mareado”. De hecho, tuvo la tentación de regresar a casa, debido dicho mareo tan severo. Afortunadamente, continuó, aunque estando tanto tiempo como podía en tierra, en lugar de en el barco, debido a tan “afortunada” enfermedad, mientras viajaba alrededor del mundo durante casi cinco años (hasta el 2 de octubre de 1836). Por lo tanto, tal problema le ayudó a recopilar más datos, muestras de fósiles, plantas y animales, de forma metódica y laboriosa, durante tan largo viaje que si hubiera permanecido a bordo.

Lo más interesante es que Darwin se sorprendió al descubrir que algunas especies como los cenizales comunes (o sinsontes) y pinzones de las islas Galápagos se parecían a las que vivían en tierra continental, y que también diferían de una isla a otra. Además, se inspiró en 1838 al leer la sexta edición de “Ensayo sobre el principio de la población” (título corto) o “Ensayo sobre el principio de la población, tal como afecta a la futura mejora de la sociedad. Con observaciones sobre las especulaciones de Godwin, Condorcet y otros escritores” (título largo), por Thomas Robert Malthus, que fue publicado anónimamente por primera vez 40 años antes (Malthus, 1798). El 28 de septiembre de 1838, Darwin advirtió el hecho sorprendente de que los recursos naturales crecen aritméticamente o linealmente (eg., $2n$, siendo n el número de generaciones, suponiendo un escenario simplificado de dos descendientes por genitor, para simplificar el razonamiento), pero las poblaciones biológicas crecen de forma exponencial o logarítmica (eg., 2^n , en el ejemplo simplificado anterior). Así, las poblaciones humanas se duplican cada 25 años cuando hay recursos disponibles y no se ejerce control reproductivo. La consecuencia es la superpoblación, hambre, inanición y muertes (catástrofe maltusiana), a menos que se implemente el control de la natalidad.

Darwin también era consciente de la interesante idea de la “beligerancia de las especies” o “guerra de la naturaleza”, del botánico suizo Agustín Pyramus (o Pyrame) de Candolle, que describía las plantas como “en guerra

unas con otras”, por espacio y recursos. Del mismo modo, dicho investigador reconoció que las características nuevas y similares (más tarde nombradas como analogía) pueden surgir en diferentes especies, sin estar presentes en un ancestro evolutivo común. De hecho, Darwin lo invitó a cenar cuando visitó Gran Bretaña en 1839.

El estudio de todas estas pruebas hizo que Darwin concibiera su teoría de la selección natural en la lucha por la supervivencia en 1838. Después de 12 años escribiendo el manuscrito del libro sobre tales ideas científicas, se sorprendió al recibir un ensayo de 20 páginas de Alfred Russel Wallace, describiendo ideas similares para su publicación, si se consideraba que valía la pena, el 18 de junio de 1858. Tal investigador se encontraba en las Islas Maluku (archipiélago de las Molucas, en el mar de Banda, Indonesia). Como dicen, “las grandes mentes piensan igual” o “las mentes inteligentes piensan igual”. Las nuevas ideas surgen generalmente debido a la influencia de otras circundantes. De hecho, nuestro cerebro generalmente funciona por asociación de ideas, saltando de una a otra, comenzando por las conocidas y llegando a veces a escenarios sorprendentes.

Darwin envió el manuscrito de Wallace a dos científicos amigos (Joseph Dalton Hooker y Charles Lyell). Organizaron la presentación conjunta de dos artículos científicos, titulados “Sobre la tendencia de las especies para formar variedades; y sobre la perpetuación de las variedades y especies por medio de la selección”, en la Sociedad Linneana de Londres, el 1 de julio de 1858. De esta manera, el trabajo de Wallace (“Sobre la tendencia de las variedades para alejarse indefinidamente del tipo original”), con extractos de un ensayo inédito de Darwin (1844) y un resumen de una carta al científico Asa Gray (1857), se presentaron en dicha reunión científica. Los artículos “Sobre la tendencia de las especies para formar variedades” (Wallace) y “Sobre la perpetuación de las variedades y las especies por los medios naturales de selección natural” (Darwin) fueron leídos e impresos el 20 de agosto de 1858, pero pasaron casi desapercibidos en la comunidad científica.

El manuscrito de Wallace animó a Darwin a terminar su libro, aunque como una versión reducida de su antigua intención. Tal teoría revolucionaria fue titulada “El origen de las especies” (título corto) o “El origen de las especies por medio de la selección natural, o la preservación de las razas preferidas en la lucha por la vida” (título largo), siendo publicado el 24 de noviembre de 1859. Más tarde, publicó más artículos científicos y libros, incluyendo “El origen del hombre y la selección en relación al sexo” (1871), “La expresión de las emociones en los animales y en el hombre” (1872) y “La formación del manto vegetal por la acción de las lombrices” (1881).

Debe señalarse que Darwin consideró que las ideas de Wallace eran similares a las suyas en relación con la selección natural. Sin embargo, algunos estudiosos han destacado que el primero consideraba que la selección natural tenía efectos similares a los de la selección artificial (llevada a cabo por humanos usando la reproducción selectiva), enfatizando la selección natural a través de la competencia. Por otro lado, Wallace no mencionó la reproducción artificial de variedades o especies. Por el contrario, se centró en la selección de

grupos a través de presiones ecológicas, para adaptarse a entornos específicos, en lugar de selección sobre la variación individual. Además, el trabajo de Darwin fue mucho más completo, siendo de hecho un libro, además de otras publicaciones científicas, como se describió anteriormente.

Tales descubrimientos cambiaron nuestro conocimiento sobre el origen de las especies en general, y los humanos en particular. Establecieron el concepto de selección y evolución natural. De esta manera, abrieron la puerta a nuevas investigaciones sobre la evolución desde los primeros homínidos a los humanos modernos, relacionados con el desarrollo del cerebro, la cultura y la tecnología de nuestra especie.

Desde los primeros homínidos hasta los humanos modernos

Los estudios arqueológicos pueden ser fascinantes. Esto, junto con la biología molecular, ha permitido que la bioarqueología produzca resultados científicos sin precedentes (Dorado et al, 2007-2017; Reich, 2018). De hecho, los estudios arqueológicos han encontrado que, en un punto de la evolución biológica de los primeros homínidos a los humanos modernos, se construyeron sepulturas ceremoniales, incluyendo utensilios que apuntan a creencias religiosas en vida más allá de la muerte. Además, se desarrolló el lenguaje y todo eso generó un crecimiento exponencial de logros culturales y tecnológicos. No es sorprendente que ello esté relacionado con algunos cambios repentinamente generados en la naturaleza humana (genoma humano y cerebro), que permitieron tales logros. Fueron además potenciados por el desarrollo de la agricultura en sentido amplio, mediante la reproducción (domesticación y mejora) de microorganismos, plantas y animales. De esta manera, los humanos podrían establecerse, en lugar de ser nómadas en busca de comida. A su vez, eso trajo una nueva ola de desarrollos culturales y tecnológicos.

Curiosamente, inicialmente se pensó que los humanos se reunieron primero en las comunidades, apoyados por la agricultura, y luego desarrollaron creencias religiosas, representadas por la construcción de templos. Sin embargo, los sorprendentes descubrimientos en el templo religioso más antiguo conocido hasta la fecha en Gobekli Tepe (Turquía) probaron lo contrario. Como su principal arqueólogo (Klaus Schmidt) dijo: “primero llegó el templo, después la ciudad” (Dietrich et al, 2012). En otras palabras, –y bastante sorprendentemente–, la religión y la construcción de templos existieron antes de la agricultura, cuando los humanos todavía eran nómadas (recolectores y cazadores). Todo esto también demuestra la base profunda de la religión dentro de la naturaleza humana (Dorado et al, 2014).

Desarrollo del cerebro y secuenciación del genomas antiguos

Actualmente, no hay probablemente ninguna tarea científica más compleja e interesante que la investigación del cerebro. La base molecular de los cambios biológicos –primero en el genoma, y luego en el cerebro, como consecuencia de la primera–, desde los primeros homínidos hasta los humanos modernos ha permanecido esquivada durante muchos años. Afortunadamente,

dos nuevos y asombrosos artículos, de dos equipos independientes de investigación, han arrojado luz sobre los genes relacionados con el desarrollo cerebral en el genoma, en relación con tales cambios evolutivos. Tales hallazgos se han publicado recientemente en *Cell*, que es una de las revistas científicas más prestigiosas (Fiddes et al, 2018; Suzuki et al, 2018). Describen que la familia de genes derivados de homólogos de muesca 2 (*NOTCH2*; del inglés, “Notch Homolog 2”), denominados genes similares a N terminal de homólogos de muesca 2 (*NOTCH2NL*; del inglés, “Notch Homolog 2 N-terminal-Like”), se generaron a partir de la duplicación parcial, reparación y conversión de *NOTCH2*. Dichos parálogos incluyen los genes *NOTCH2NLA*, *NOTCH2NLB* y *NOTCH2NLC*, que están implicados en el desarrollo cortical del cerebro humano, siendo una fuerza impulsora de su evolución desde los primeros homínidos hasta los humanos modernos. Los recientes desarrollos en biología molecular han permitido secuenciar, alinear y comparar genomas de denisovanos (Meyer et al, 2012) y neandertales (Pr fer et al, 2014, 2017), así como humanos arcaicos y modernos (Lazaridis et al, 2014). De esta forma, se ha generado un dendrograma o árbol filogenético de la familia de genes *NOTCH2* a *NOTCH2NL* (Fig. 1).

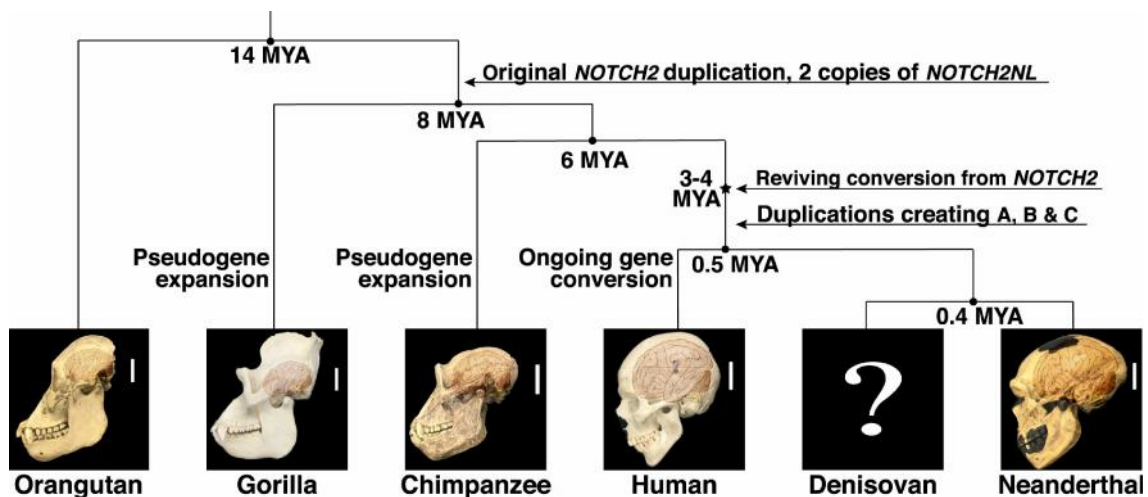


Figura 1. Dendrograma de grandes simios en relación con *NOTCH2NL*. El árbol filogenético incluye orangután, gorila, chimpancé, humano, denisovano y neandertal. © 2018 Elsevier (Fiddes et al, 2018).

Algunas personas (86%) también tienen el denominado gen relacionado con *NOTCH2NL* (*NOTCH2NLR*; del inglés, “*NOTCH2NL*-Related”), que por lo tanto está ausente en el 14% de la población sana, lo que sugiere que es un pseudogén no funcional (Mallick et al, 2016). *NOTCH2NLA*, *NOTCH2NLB* y *NOTCH2NLC* se encuentran en el locus 1q21.1, mientras que *NOTCH2NLR* está en el brazo p del cromosoma 1, cerca de *NOTCH2*. Los genes *NOTCH2NL* codifican las proteínas *NOTCH2NL*, que están relacionadas con varias funciones biológicas. Estas incluyen la unión de iones de calcio y proteínas. Curiosamente, contienen dominios similares al Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE). Su participación en el desarrollo del cerebro proviene del hecho de que mejoran la diferenciación de las células madre corticales en neuronas. Eso aumenta la cantidad de neuronas generadas

durante el desarrollo del cerebro, expandiendo aún más ciertas áreas funcionales en la corteza cerebral. A su vez, eso aumenta el tamaño de la corteza y, por lo tanto, el tamaño general del cerebro. Así, los cerebros humanos son tres veces más grandes que los de otros homínidos, debido a la corteza cerebral más grande. Curiosamente, dichos genes funcionales son exclusivos de los humanos. De hecho, no están presentes en otros primates (como los macacos) o incluso en los grandes simios, como los orangutanes, estando truncados e inactivos en nuestros parientes más cercanos (gorilas y chimpancés). Sorprendentemente, parece que la duplicación génica, reparación, conversión y activación de la señalización de Muesca, a través de la sobreexpresión de estos genes, permitió la expansión de la corteza cerebral humana y, por lo tanto, la evolución de los primeros homínidos a los humanos modernos. En particular, *NOTCH2NLB* activa la señalización de Muesca y su sobreexpresión produce la expansión clonal de progenitores corticales y neuronas (Fig. 2).

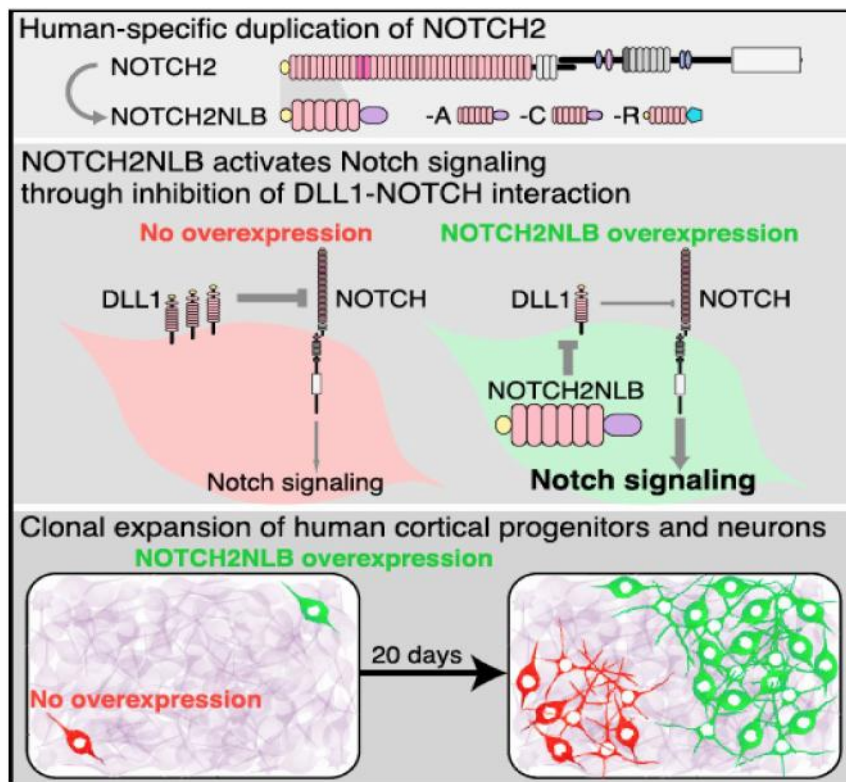


Figura 2. Contribución de *NOTCH2NL* a la expansión de la corteza cerebral humana. Arriba) duplicación de *NOTCH2*; Medio) activación de la ruta de señalización Muesca por *NOTCH2NLB*; y Bajo) expansión clonal de progenitores corticales y neuronas por sobreexpresión de *NOTCH2NLB*. © 2018 Elsevier (Suzuki et al, 2018).

Por otro lado, la sobreexpresión de *NOTCH2NL* retrasa la diferenciación neuronal, mientras que su eliminación lo acelera. Y, desafortunadamente, hay un inconveniente: curiosamente, los genes *NOTCH2NLA* y *NOTCH2NLB* se encuentran en regiones cromosómicas asociadas a trastornos del neurodesarrollo. Así, las duplicaciones, reparaciones y conversiones de uno o ambos genes *NOTCH2NLA* y *NOTCH2NLB* pueden estar relacionados con

macrocefalia, mientras que las deleciones de uno o ambos se han asociado a microcefalia (Fig. 3).

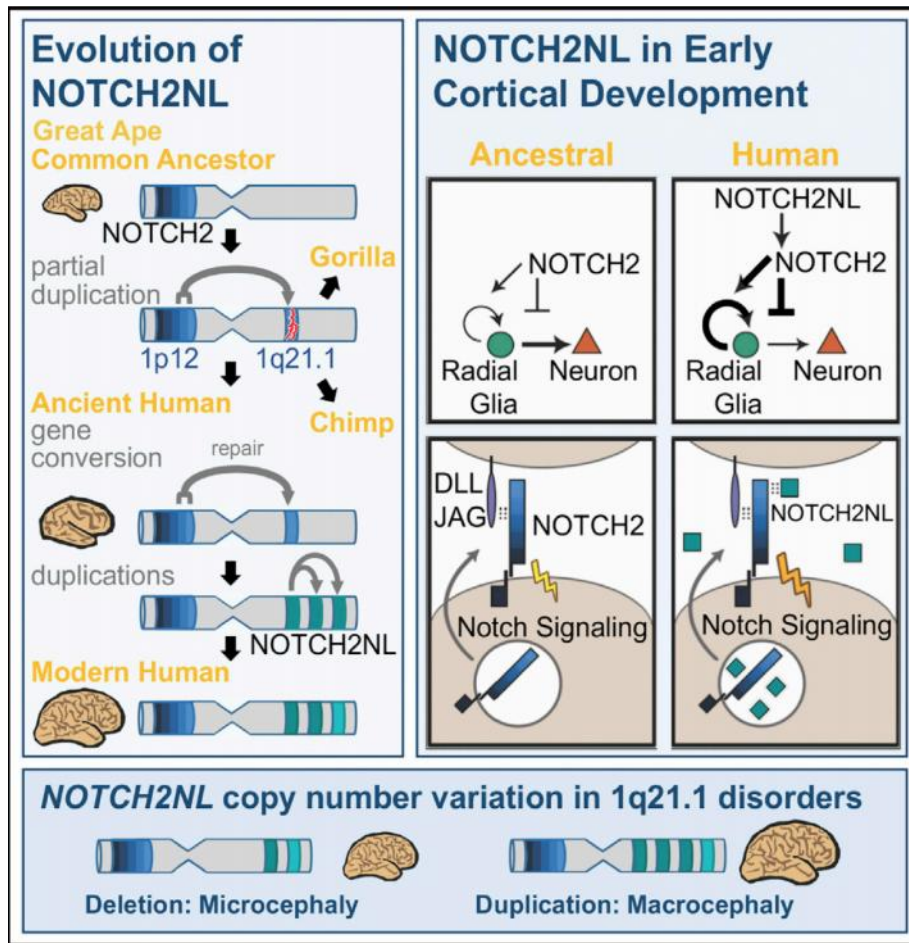


Figura 3. Evolución de NOTCH2NL. **Izquierda)** Del ancestro común de grandes simios al humano antiguo y moderno; **Derecha)** NOTCH2NL en el desarrollo cortical temprano, comparando ancestral con humano; y **Abajo)** las duplicaciones de NOTCH2NL pueden estar asociadas con macrocefalia y autismo, mientras que las deleciones pueden estar relacionadas con microcefalia y esquizofrenia. © 2018 Elsevier (Fiddes et al, 2018).

Observaciones finales y perspectivas de futuro

El potencial del descubrimiento de la participación de la familia de genes NOTCH2NL en el desarrollo cerebral y las enfermedades recurrentes del neurodesarrollo es impresionante. Por primera vez, la evolución de los primeros homínidos a los humanos modernos se ha explicado con una sólida base científica. Ello implica genes que desencadenan el desarrollo y crecimiento de la corteza cerebral. Además, se ha llevado a cabo una comparación de dicha familia de genes entre seres humanos extintos y modernos a nivel genómico. Esto destaca la relevancia y el potencial de la bioarqueología moderna para explicar la evolución biológica, en general, y la evolución humana, en particular. Pero las perspectivas futuras son aún más asombrosas. No solo para curar los desórdenes neurológicos a través de técnicas como repeticiones palindrómicas

cortas, agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR; del inglés, “Clustered Regularly-Interspaced Short-Palindromic Repeats”), sino incluso para generar superhumanos y otros animales inteligentes. Obviamente, esto tiene implicaciones éticas críticamente importantes, que deben considerarse adecuadamente (Dorado et al, 2017). La biología, en general, y la bioarqueología, en particular, nunca han sido tan interesantes, gracias a la biología molecular.

Agradecimientos. Financiado por Ministerio de Economía y Competitividad (proyecto MINECO BIO2015-64737-R) e Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (MINECO e INIA RF2012-00002-C02-02); Consejería de Agricultura y Pesca (041/C/2007, 75/C/2009 y 56/C/2010), Consejería de Economía, Innovación y Ciencia (P11-AGR-7322 y P12-AGR-0482) y Grupo PAI (AGR-248) de Junta de Andalucía; y Universidad de Córdoba (Ayuda a Grupos), España.

Referencias bibliográficas

- Collard M, Tarle L, Sandgathe D, Allan A (2016): Faunal evidence for a difference in clothing use between Neanderthals and early modern humans in Europe. *Journal of Anthropological Archaeology* 44: 235-246.
- Darwin C (1859): “*On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*”. John Murray (London).
- DerSarkissian C, Allentoft ME, Ávila-Arcos MC, Barnett R, Campos PF, Cappellini E, Ermini L, Fernández R, da Fonseca R, Ginolhac A, Hansen AJ, Jónsson H, Korneliussen T, Margaryan A, Martin MD, Moreno-Mayar JV, Raghavan M, Rasmussen M, Velasco MS, Schroeder H, Schubert M, Seguin-Orlando A, Wales N, Gilbert MT, Willerslev E, Orlando L (2015): Ancient genomics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370: 20130387 (12 pp).
- Dietrich O, Heun M, Notroff J, Schmidt K, Zarnkow M (2012): The role of cult and feasting in the emergence of Neolithic communities. New evidence from Gobekli Tepe, south-eastern Turkey. *Antiquity* 86: 674-695.
- Dorado G, Jiménez I, Rey I, Sánchez-Cañete FJS, Luque F, Morales A, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2013): Genomics and proteomics in bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 7: 47-63.
- Dorado G, Luque F, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Pérez-Jiménez M, Raya P, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2015): Second-generation nucleic-acid sequencing and bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 9: 216-230.
- Dorado G, Luque F, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Pérez-Jiménez M, Raya P, Sáiz J, Sánchez A, Martín J, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2016): Sequencing ancient RNA in bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 10: 103-111.
- Dorado G, Luque F, Pascual P, Jiménez I, Sánchez-Cañete FJS, Raya P, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF (2017): Clustered Regularly-Interspaced Short-Palindromic Repeats (CRISPR) in bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 11: 179-188.
- Dorado G, Rey I, Rosales TE, Sánchez-Cañete FJS, Luque F, Jiménez I, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Vásquez VF (2009): Ancient DNA to decipher the domestication of dog - Review. *Archaeobios* 3: 127-132.

- Dorado G, Rey I, Rosales TE, Sánchez-Cañete FJS, Luque F, Jiménez I, Morales A, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Hernández P, Vásquez VF (2010): Biological mass extinctions on planet Earth – Review. *Archaeobios* 4: 53-64.
- Dorado G, Rosales TE, Luque F, Sánchez-Cañete FJS, Rey I, Jiménez I, Morales A, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Vásquez VF, Hernández P (2011): Ancient nucleic acids from maize - Review. *Archaeobios* 5: 21-28.
- Dorado G, Rosales TE, Luque F, Sánchez-Cañete FJS, Rey I, Jiménez I, Morales A, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Vásquez VF, Hernández P (2012): Isotopes in bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 6: 79-91.
- Dorado G, Sánchez-Cañete FJS, Pascual P, Jiménez I, Luque F, Pérez-Jiménez M, Raya P, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P (2014): Starch genomics and bioarchaeology - Review. *Archaeobios* 8: 41-50.
- Dorado G, Vásquez V, Rey I, Luque F, Jiménez I, Morales A, Gálvez M, Sáiz J, Sánchez A, Hernández P (2008): Sequencing ancient and modern genomes - Review. *Archaeobios* 2: 75-80.
- Dorado G, Vásquez V, Rey I, Vega JL (2007): Archaeology meets Molecular Biology - Review. *Archaeobios* 1: 1-2.
- Ermini L, DerSarkissian C, Willerslev E, Orlando L (2015): Major transitions in human evolution revisited: a tribute to ancient DNA. *J Hum Evol* 79: 4-20.
- Fiddes IT, Lodewijk GA, Mooring M, Bosworth CM, Ewing AD, Mantalas GL, Novak AM, VanDenBout A, Bishara A, Rosenkrantz JL, Lorig-Roach R, Field AR, Haeussler M, Russo L, Bhaduri A, Nowakowski TJ, Pollen AA, Dougherty ML, Nuttle X, Addor MC, Zwolinski S, Katzman S, Kriegstein A, Eichler EE, Salama SR, Jacobs FMJ, Haussler D (2018): Human-specific *NOTCH2NL* genes affect Notch signaling and cortical neurogenesis. *Cell* 173: 1356-1369.
- Hofreiter M, Paijmans JL, Goodchild H, Speller CF, Barlow A, Fortes GG, Thomas JA, Ludwig A, Collins MJ (2015): The future of ancient DNA: Technical advances and conceptual shifts. *Bioessays* 37: 284-293.
- Knapp M, Lalueza-Fox C, Hofreiter M (2015): Re-inventing ancient human DNA. *Investig Genet* 6: 4 (11 pp)
- Lazaridis I, Patterson N, Mittnik A, Renaud G, Mallick S, Kirsanow K, Sudmant PH, Schraiber JG, Castellano S, Lipson M, Berger B, Economou C, Bollongino R, Fu Q, Bos KI, Nordenfelt S, Li H, de Filippo C, Prifer K, Sawyer S, Posth C, Haak W, Hallgren F, Fornander E, Rohland N, Delsate D, Francken M, Guinet JM, Wahl J, Ayodo G, Babiker HA, Bailliet G, Balanovska E, Balanovsky O, Barrantes R, Bedoya G, Ben-Ami H, Bene J, Berrada F, Bravi CM, Brisighelli F, Busby GB, Cali F, Churnosov M, Cole DE, Corach D, Damba L, VanDriem G, Dryomov S, Dugoujon JM, Fedorova SA, Gallego Romero I, Gubina M, Hammer M, Henn BM, Hervig T, Hodoglugil U, Jha AR, Karachanak-Yankova S, Khusainova R, Khusnutdinova E, Kittles R, Kivisild T, Klitz W, Kucinskas V, Kushniarevich A, Laredj L, Litvinov S, Loukidis T, Mahley RW, Melegh B, Metspalu E, Molina J, Mountain J, Nakkalajarvi K, Nesheva D, Nyambo T, Osipova L, Parik J, Platonov F, Posukh O, Romano V, Rothhammer F, Rudan I, Ruizbakiev R, Sahakyan H, Sajantila A, Salas A, Starikovskaya EB, Tarekegn A, Toncheva D, Turdikulova S, Uktveryte I, Utevska O, Vasquez R, Villena M, Voevoda M, Winkler CA, Yepiskoposyan L, Zalloua P, Zemunik T, Cooper A, Capelli C, Thomas MG, Ruiz-Linares A, Tishkoff SA, Singh L, Thangaraj K, VILLEMS R, Comas D, Sukernik R, Metspalu M, Meyer M, Eichler EE, Burger J, Slatkin M, Pääbo S, Kelso J, Reich D, Krause J (2014): Ancient

- human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. *Nature* 513: 409-413.
- Lordkipanidze D, Ponce de León MS, Margvelashvili A, Rak Y, Rightmire GP, Vekua A, Zollikofer CP (2013): A complete skull from Dmanisi, Georgia, and the evolutionary biology of early Homo. *Science* 342: 326-331.
- Lozano M, Mosquera M, Bermúdez de Castro JM, Arsuaga JL, Carbonell E (2009): Right handedness of *Homo heidelbergensis* from Sima de los Huesos (Atapuerca, Spain) 500,000 years ago. *Evolution and Human Behavior* 30: 369-376.
- Mallick S, Li H, Lipson M, Mathieson I, Gymrek M, Racimo F, Zhao M, Chennagiri N, Nordenfelt S, Tandon A, Skoglund P, Lazaridis I, Sankararaman S, Fu Q, Rohland N, Renaud G, Erlich Y, Willems T, Gallo C, Spence JP, Song YS, Poletti G, Balloux F, VanDriem G, de Knijff P, Romero IG, Jha AR, Behar DM, Bravi CM, Capelli C, Hervig T, Moreno-Estrada A, Posukh OL, Balanovska E, Balanovsky O, Karachanak-Yankova S, Sahakyan H, Toncheva D, Yepiskoposyan L, Tyler-Smith C, Xue Y, Abdullah MS, Ruiz-Linares A, Beall CM, Di Rienzo A, Jeong C, Starikovskaya EB, Metspalu E, Parik J, Villems R, Henn BM, Hodoglugil U, Mahley R, Sajantila A, Stamatoyannopoulos G, Wee JT, Khusainova R, Khusnutdinova E, Litvinov S, Ayodo G, Comas D, Hammer MF, Kivisild T, Klitz W, Winkler CA, Labuda D, Bamshad M, Jorde LB, Tishkoff SA, Watkins WS, Metspalu M, Dryomov S, Sukernik R, Singh L, Thangaraj K, Pääbo S, Kelso J, Patterson N, Reich D (2016): The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations. *Nature* 538: 201-206.
- Malthus TR (1798): "An Essay on the Principle of Population, as it Affects the Future Improvement of Society. With Remarks on the Speculations of Mr. Godwin, M. Condorcet and Other Writers" (Johnson, London).
- Martínez I, Rosa M, Arsuaga JL, Jarabo P, Quam R, Lorenzo C, Gracia A, Carretero JM, Bermúdez de Castro JM, Carbonell E (2004): Auditory capacities in Middle Pleistocene humans from the Sierra de Atapuerca in Spain. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 9976-9981.
- McPherron SP, Alemseged Z, Marean CW, Wynn JG, Reed D, Geraads D, Bobe R, Bearat HA (2010): Evidence for stone-tool-assisted consumption of animal tissues before 3.39 million years ago at Dikika, Ethiopia. *Nature* 466: 857-860.
- Meyer M, Arsuaga JL, De Filippo C, Nagel S, Aximu-Petri A, Nickel B, Martínez I, Gracia A, Bermúdez de Castro JM, Carbonell E, Viola B, Kelso J, Prufer K, Pääbo S (2016): Nuclear DNA sequences from the Middle Pleistocene Sima de los Huesos hominins. *Nature* 531: 504-507.
- Meyer M, Fu Q, Aximu-Petri A, Glocke I, Nickel B, Arsuaga JL, Martínez I, Gracia A, De Castro JM, Carbonell E, Pääbo S (2014): A mitochondrial genome sequence of a hominin from Sima de los Huesos. *Nature* 505: 403-406.
- Meyer M, Kircher M, Gansauge MT, Li H, Racimo F, Mallick S, Schraiber JG, Jay F, Prufer K, de Filippo C, Sudmant PH, Alkan C, Fu Q, Do R, Rohland N, Tandon A, Siebauer M, Green RE, Bryc K, Briggs AW, Stenzel U, Dabney J, Shendure J, Kitzman J, Hammer MF, Shunkov MV, Derevianko AP, Patterson N, Andrés AM, Eichler EE, Slatkin M, Reich D, Kelso J, Pääbo S (2012): A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science* 338: 222-226.

- Mithen M (2007): “*The Singing Neanderthals - The Origins of Music, Language, Mind, and Body*”. Harvard University Press (Cambridge, Massachusetts, USA).
- Noonan JP, Coop G, Kudaravalli S, Smith D, Krause J, Alessi J, Chen F, Platt D, Pääbo S, Pritchard JK, Rubin EM (2006): Sequencing and analysis of Neanderthal genomic DNA. *Science* 314: 1113-1118.
- Pääbo S (2015): The diverse origins of the human gene pool. *Nat Rev Genet* 16: 313-314.
- Perry GH, Orlando L (2015): Ancient DNA and human evolution. *J Hum Evol* 79: 1-3.
- Prüfer K, de Filippo C, Grote S, Mafessoni F, Korlevic P, Hajdinjak M, Vernot B, Skov L, Hsieh P, Peyregne S, Reher D, Hopfe C, Nagel S, Maricic T, Fu Q, Theunert C, Rogers R, Skoglund P, Chintalapati M, Dannemann M, Nelson BJ, Key FM, Rudan P, Kucan Ž, Gusic I, Golovanova LV, Doronichev VB, Patterson N, Reich D, Eichler EE, Slatkin M, Schierup MH, Andrés AM, Kelso J, Meyer M, Pääbo S (2017): A high-coverage Neandertal genome from Vindija Cave in Croatia. *Science* 358: 655-658.
- Prüfer K, Racimo F, Patterson N, Jay F, Sankararaman S, Sawyer S, Heinze A, Renaud G, Sudmant PH, de Filippo C, Li H, Mallick S, Dannemann M, Fu Q, Kircher M, Kuhlwilm M, Lachmann M, Meyer M, Ongyerth M, Siebauer M, Theunert C, Tandon A, Moorjani P, Pickrell J, Mullikin JC, Vohr SH, Green RE, Hellmann I, Johnson PL, Blanche H, Cann H, Kitzman JO, Shendure J, Eichler EE, Lein ES, Bakken TE, Golovanova LV, Doronichev VB, Shunkov MV, Derevianko AP, Viola B, Slatkin M, Reich D, Kelso J, Pääbo S (2014): The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* 505:43-49.
- Reich D (2018): “*Who We Are and How We Got Here - Ancient DNA and the New Science of the Human Past*”. Pantheon Books (New York, NY, USA).
- Roebroeks W, Sier MJ, Nielsen TK, De Loecker D, Parés JM, Arps CE, Mocher HJ (2012): Use of red ochre by early Neanderthals. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 1889-1894.
- Scerri EML, Thomas MG, Manica A, Gunz P, Stock JT, Stringer C, Grove M, Groucutt HS, Timmermann A, Rightmire GP, D’Errico F, Tryon CA, Drake NA, Brooks AS, Dennell RW, Durbin R, Henn BM, Lee-Thorp J, DeMenocal P, Petraglia MD, Thompson JC, Scally A, Chikhi L (2018): Did our species evolve in subdivided populations across Africa, and why does it matter? *Trends in Ecology & Evolution* 33: 582-594.
- Suzuki IK, Gacquer D, VanHeurck R, Kumar D, Wojno M, Bilheu A, Herpoel A, Lambert N, Cheron J, Polleux F, Detours V, Vanderhaeghen P (2018): Human-specific *NOTCH2NL* genes expand cortical neurogenesis through Delta/Notch Regulation. *Cell* 173: 1370-1384.
- Vernot B, Akey JM (2015): Complex history of admixture between modern humans and Neanderthals. *Am J Hum Genet* 96: 448-453.
- Wales N (2012): Modeling Neanderthal clothing using ethnographic analogues. *J Hum Evol* 63: 781-795.
- Warren M (2018): Mum’s a Neanderthal, dad’s a Denisovan: First discovery of an ancient-human hybrid. *Nature* 560: 417-418.
- Wilkins J, Schoville BJ, Brown KS, Chazan M (2012): Evidence for early hafted hunting technology. *Science* 338: 942-946.

Zhu Z, Dennell R, Huang W, Wu Y, Qiu S, Yang S, Rao Z, Hou Y, Xie J, Han J, Ouyang T (2018): Hominin occupation of the Chinese Loess Plateau since about 2.1 million years ago. *Nature* 559: 608-612.

