

Artículo de revisión

El caminar de los genes y el reloj molecular: Realidad del Ecuador

The walking of genes and the molecular clock: Reality of Ecuador

César Paz-y-Miño¹, Ana Karina Zambrano¹, Paola E. Leone¹

¹ Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial, Av. Mariscal Sucre, Quito 170129, Ecuador.

Autor de correspondencia: cesar.pazymino@ute.edu.ec

<https://doi.org/10.26807/remcb.v39i2.645>

Recibido 05-02-2018; Aceptado 02-10-2018

RESUMEN.- La genética convencional y la molecular han acumulado suficientes datos sobre las poblaciones humanas mundiales; por ello, en la actualidad se puede desentrañar el origen fidedigno de cada grupo humano. Una serie de marcadores genéticos han permitido rastrear el origen y la migración humana. STRs, Indels, Mitocondrias, Cromosoma Y, entre los más usados, dan cuenta de la trayectoria de la humanidad y el poblamiento del planeta. La genética moderna nos muestra la composición poblacional de diversas variantes de genes y secuencias no informativas; así permiten hoy entender mejor y hasta clasificar grupos poblacionales como etnias. Aunque, el ADN es el mismo para todos los humanos, secuencias no esenciales muestran diferentes frecuencias de presentación según el grupo étnico. Adicionalmente, a través del estudio de los marcadores genéticos, podemos calcular los tiempos migratorios y el momento del origen y expansión de los humanos; lo que se llama el reloj molecular. Este artículo aborda algunos de los conocimientos actuales en genética poblacional, etnicidad y tiempos genéticos, incluso, presenta datos reales de análisis del ADN.

PALABRAS CLAVES: reloj molecular, origen poblacional, genes y poblaciones

ABSTRACT.- Conventional and molecular genetics have accumulated enough data about global human populations; for that reason, at the present time it is possible to unravel the trustworthy origin of each human group. A series of genetic markers have allowed to trace the origin and human migration. STRs, Indels, Mitochondria, Chromosome Y, among the most used, they give an account of the trajectory of humanity and the settlement of the planet. Modern genetics shows us the population composition of diverse variants of genes and non-informative sequences; thus today they allow us to better understand and even classify population groups as ethnic groups. Although, the DNA is the same for all humans, non-essential sequences show different frequencies of presentation according to the ethnic group. Additionally, through the study of genetic markers, we can calculate migratory times and the time of origin and expansion of humans; what is called the molecular clock. This article addresses some of the current knowledge in population genetics, ethnicity and genetic times, and even presents real data on DNA analysis.

KEYWORD: molecular clock, population origin, genes and populations

DESDE EL ORIGEN DEL SER HUMANO HASTA LOS ECUATORIANOS

En el ADN está marcada toda la evolución de la humanidad y mediante su estudio podemos saber, con mucha precisión, cómo y en qué momento se

dio esta evolución, tal como podemos rastrear el origen de las poblaciones (Chen y Li, 2001; Wilke et al. 2001).

En el ADN existen porciones que determinan funciones, pero otras fracciones no tienen

función específica y están presentes como zonas espaciadoras entre genes o zonas que se repiten muchas veces en estos espacios o en los mismos genes; así se determina las variaciones genéticas individuales o interpopulacionales (Chorev y Carmel, 2012; Jo y Choi, 2015; Devany et al. 2016).

Equivocadamente, se pensaba en el siglo XIX, que los seres humanos provenían de tres especies diferentes de ancestros (blancos, asiáticos y negros), hasta que Darwin postuló el origen común de las especies en la Teoría de la Evolución (Francis 2007); cada vez existen más evidencias contundentes e irrefutables.

Los conocimientos actuales aseguran que el origen de los humanos modernos está en África central; esto ocurrió hace un millón de años. Los estudios de ADN coinciden con este origen, en los tiempos paleontológicos (Rito et al. 2013). Este cálculo de tiempo en períodos evolutivos largos, se llama reloj molecular (Fu et al. 2013); Este se ocupa de las diferencias entre secuencias de ADN entre especies próximas o en la misma especie (Lanfear et al. 2010).

El principio de la medida de tiempo por ADN radica en que se tiene evidencia que el ADN es constante en las especies, pero existen mutaciones que dirigen la evolución; estas al fijarse en una especie y no en otra sirven para calcular sus distancias genéticas y sus distancias en años. Más precisión evolutiva se tiene si hay registros fósiles, conocidos en espacio y tiempo, ya que es una manera de corroborar y dar validez a la prueba molecular. Por tanto, si el cálculo coincide con los datos conocidos, al aplicar en nuevas muestras no documentadas o aisladas, la certidumbre es mayor (Ho y Duchêne 2014).

Por ejemplo, la tasa de mutación por nucleótido (Adenina, Guanina, Citosina, Timina) reportada para *Homo sapiens* para línea germinal es de $12,85 \times 10^{-9}$ por generación; mientras que para la *Arabidopsis thaliana* es de $6,5 \times 10^{-9}$ por generación (Lynch 2010). Para otro gen cualquiera que se mantenga en la evolución, si comparamos dos especies y una se diferencia de la otra en 4 letras químicas del ADN, cuya mutación esen una letra de manera constante cada 250 mil años, significaría que las dos especies están separadas al menos en 1 millón de años (Lynch 2010). A más mutaciones acumuladas, más distancia genética medible se obtendrá o más

lejanía o proximidad de especies o individuos (Stern y Orgogozo 2008). Entre dos hermanos las mutaciones medibles casi no evidencian separación en tiempo, ya que son muy próximos, pero sí se puede discriminar entre personas de un sitio geográfico y otro, o entre un individuo y sus ancestros.

Las técnicas de reloj molecular se agudizaron al introducir el análisis del ADN mitocondrial, que son orgánulos intracelulares con una sola cadena de 37 genes, muy estables, con mutaciones muy separadas en el tiempo; con un aditivo más, se transmiten solo por vía materna, por lo que se podría decir que el ADN de la primera mujer humana es el mismo que el de una mujer actual (Hasegawa et al. 1985; Ho y Larson 2006). Los hombres también tienen mitocondrias transmitidas por sus madres; entonces se puede realizar el estudio de antigüedad de un individuo, justamente, a través de las mutaciones acumuladas en el ADN mitocondrial, incluso, con más riqueza al unirlos con los datos del ADN del núcleo.

Adicionalmente, los hombres heredan el cromosoma Y solo del padre, por lo tanto, la información de los genes de este cromosoma sirve para ubicar y rastrearlos hasta el primer varón humano moderno (Bromham y Penny 2003; Galtier et al. 2009).

RASTREANDO POBLACIONES

Aplicando los análisis de ADN nuclear, mitocondrial y del cromosoma Y, se han evaluado muchas poblaciones en el mundo, con la finalidad de determinar sus relaciones de parentesco, diversidad genética, distancias genéticas y tiempo evolutivo. Los resultados muestran que el ADN mitocondrial varía muy poco en la población humana; entonces, somos una especie reciente. La acumulación de mutaciones de las mitocondrias ocurren una cada 250 mil años; se han detectado 4 mutaciones informativas para edad de la especie, se surgió como *Homo sapiens* hace un millón de años, pero el hombre moderno (*Homo sapiens sapiens*) surge hace solo 250 mil años en África (Sigurðardóttir, Helgason et al. 2000; Bromham y Penny 2003).

Según los rastros de ADN se determina que el hombre moderno salió de África hacia Europa,

Medio Oriente, Asia occidental, Asia Oriental y Oceanía, hasta llegar a América por el estrecho de Bering hace unos cuarenta mil años (Elhaik et al. 2014; Pickrell y Reich 2014). Desde el punto de vista del reloj molecular, los primeros humanos acumularían más mutaciones, mientras más se alejaban de su origen subsahariano (Kivisild 2015; Fu et al. 2013). Con un fenómeno más, que migraban pocos individuos, por tanto viajaban con pocos genes y, al poblar otra zona quedaban aislados, así se fueron fundando reductos geográficos pequeños en que compartían solo un grupo representativo de genes ancestrales; este al cruzarse solo entre ellos homogenizaron sus genes y fueron alejándose genéticamente de los pobladores originarios; fenómeno conocido como cuello de botella genético y efecto fundador (Fu et al. 2013). Es decir, mientras más alejado, más diverso de los congéneres, pero al mismo tiempo más común en los genes con los vecinos hoy; es lo que se llama etnia o poblaciones, pues comparten un ADN común. Unas poblaciones comparten más que otras.

Se puede estudiar por ADN, las distancias genéticas y la participación de porciones de material genético no informativo (variantes genéticas), para ubicarlos o asociarlos a grupos específicos; así, los habitantes de cada continente, Asia, África, Oceanía o América, tienen unos genes u otros; nunca todos similares. Centrando más el análisis, se puede determinar genes por regiones: mediterráneo, judío, vikingo, mongol, latino, etc. Por lo tanto, se puede estudiar variantes genéticas asociadas a cada población mundial.

Hay que reafirmar que el ADN humano es el mismo para todas las étnias, contiene unos 21 mil genes que nos hacen similares a todos en esencia; es decir, tenemos ADN mitocondrial similar, originado de un solo grupo homínido precursor (entre 6 a 10 mil individuos), con cruces muy esporádicos con otro grupo coevolutivo desaparecido, llamado Neandertales (de hecho tenemos pocos genes de ellos en nuestro material genético, a lo sumo unos 100); en sí, las pequeñas variaciones que tenemos entre todos los individuos del mundo son unas secuencias genéticas no esenciales, las dadoras de la individualidad y la identidad grupal. El ser humano es una única raza (Strausbaugh y Sakelaris 2001; Ovchinnikov et al. 1997).

LOS GENES ECUATORIANOS

Hablando estrictamente de diversidad genética y genómica, se ha calculado que la mayor distancia genética entre poblaciones, coincide con las llamadas razas; esto es entre el 85 al 90% de diferencias biológicas y genéticas no esenciales. Los genes nos permiten saber a qué grupo pertenece una persona, incluso, si se lo llamaría *raza*, pero no tiene nada que ver con características psíquicas, inteligencia o comportamiento, aun, al revés, estas últimas, si se evaluarían, no permiten discernir una raza (Paz-Y-Miño 2014; Pereira et al. 2012).

Con este preámbulo, se puede caracterizar a un individuo y para ello usaré datos de mi ADN, para estudiar las secuencias mutadas no esenciales del genoma (STRs, INDELS), que indican que pertenezco a la raza humana, soy mestizo, con 50% de genes centroamericanos, 15% sardo, 13% irlandés-escocés-gales, 12% norafricano y 10%, otras etnias. El ADN mitocondrial coincide con la historia de la población primigenia de América y es la variante B. Para el cromosoma Y, que es la manera de rastrear solo la vía paterna, la variante E1b1b, demuestra el origen del Oriente Medio mediterráneo, es decir, algo de árabe e ibérico (Figura 1, 2, 3).

En el Ecuador, los resultados del Censo Poblacional de 2010, las personas se autoidentificaron: como mestizas (71,9%), afroecuatorianas (7,20 %), indígenas (7,1%), montubias (7%), blancas (6,10%) y otras (0,3%). La encuesta evidenció el resultado de la “colonización” europea: el mestizaje (INEC 2010). Los ecuatorianos somos mestizos y la genética lo confirma (Zambrano et al. 2017).

Al analizar la ancestría en más de dos mil individuos mestizos, indígenas y afros, los resultados demostraron que en promedio, los mestizos están compuestos por 61% (± 23) de genes indígenas, 32% caucásicos (± 13), y 7% (± 3) afroecuatorianos. Analizando la ancestría, específicamente, de la sierra del Ecuador mostró datos de 63,1% de nativos americanos, 30,3% de europeos y 6,6% de africanos (Paz-Y-Miño 2014; Zambrano et al. 2017). Para el ADN mitocondrial se determinó que pertenecemos a la variante ancestral amerindia A y B (Paz-Y-Miño 2014; Baeta et al. 2012; Paz-Y-Miño et al. 2016). Mientras que el cromosoma Y muestra las líneas

migratorias que van de acuerdo con la parte histórica del Ecuador, eso es el 61% de europeo, 34% nativo y el 5% africano (Sánchez et al. 2015; Jota et al. 2016; Gaviria et al. 2013; Toscanini et al. 2018). El análisis de más poblaciones y datos nos permitirá entender mejor otras etnias ecuatorianas y de esta manera relacionar con la prevalencia de distintas enfermedades genéticas.

Los datos del ADN de la población ecuatoriana o los personales solo exponen una realidad genética, que puede ser insustancial al analizarla aisladamente; solo tiene sentido si se la asocia a características biológicas explicativas de la enfermedad, predisposición, toxicidad, alergias y

muchas más (Paz-Y-Miño et al. 2016; Paz-y-Miño et al. 2012).

Los resultados de las investigaciones muestran que se puede tener más ADN de un grupo que de otro: depende de la población a analizar, sea urbana o rural, rica o pobre, de un sector social u otro. EL ADN solo nos dice cuál es nuestro origen; jamás sustenta la discriminación, el poder o la posición socioeconómica. Todos los humanos somos únicos y, al mismo tiempo, comunes ya que tenemos el mismo ADN. Nos diferenciamos tan poco, que no es esencial como algunos desearían. Somos todos parientes en algún punto, al fin de cuentas somos *Homo sapiens sapiens*; todos venidos de África.

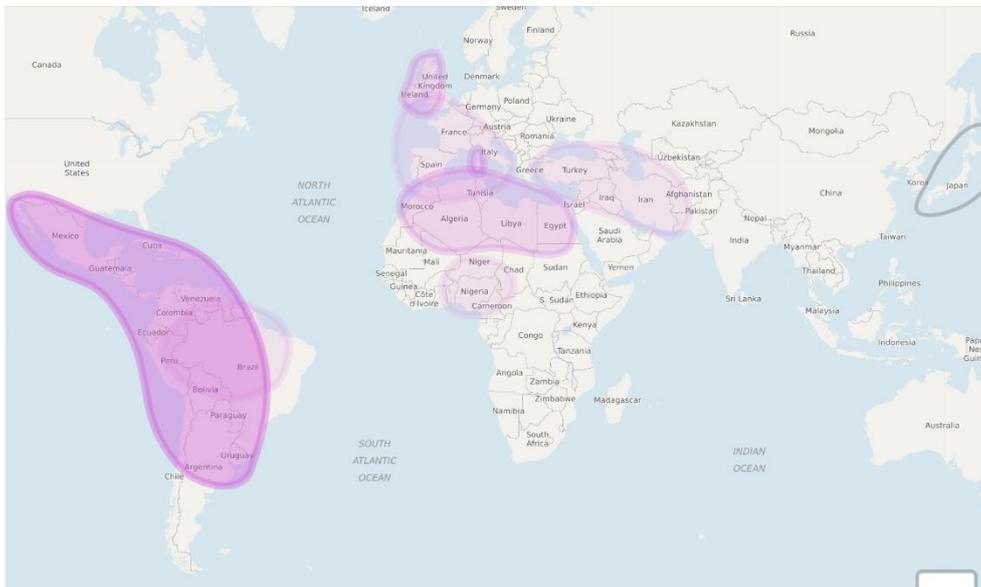


Figura 1. Ejemplo de Origen genético de César Paz-y-Miño. Centroamericano, Amazónico, Nor-africano, etíope, Ibérico, Oriente Medio, japonés.

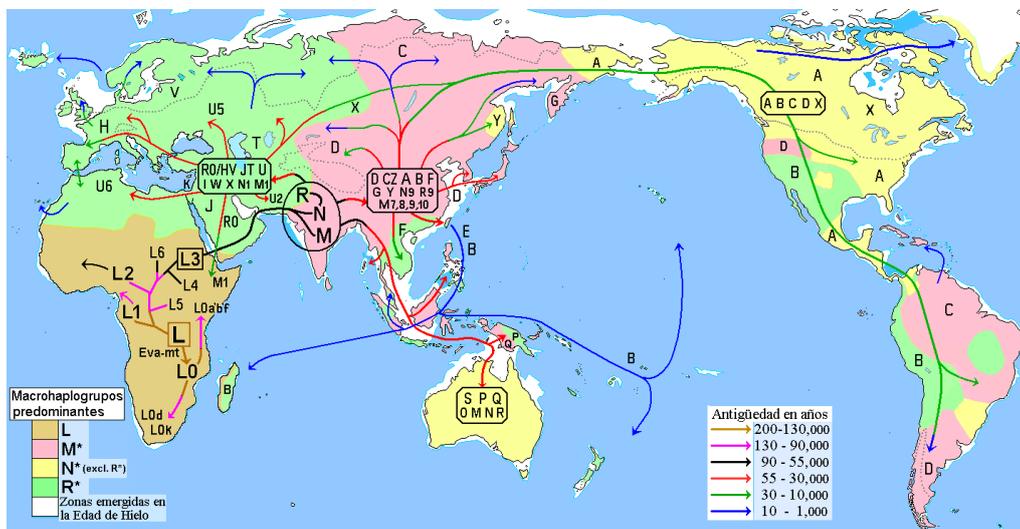


Figura 2. Origen del ADN mitocondrial. Observar la variante B latinoamericana.

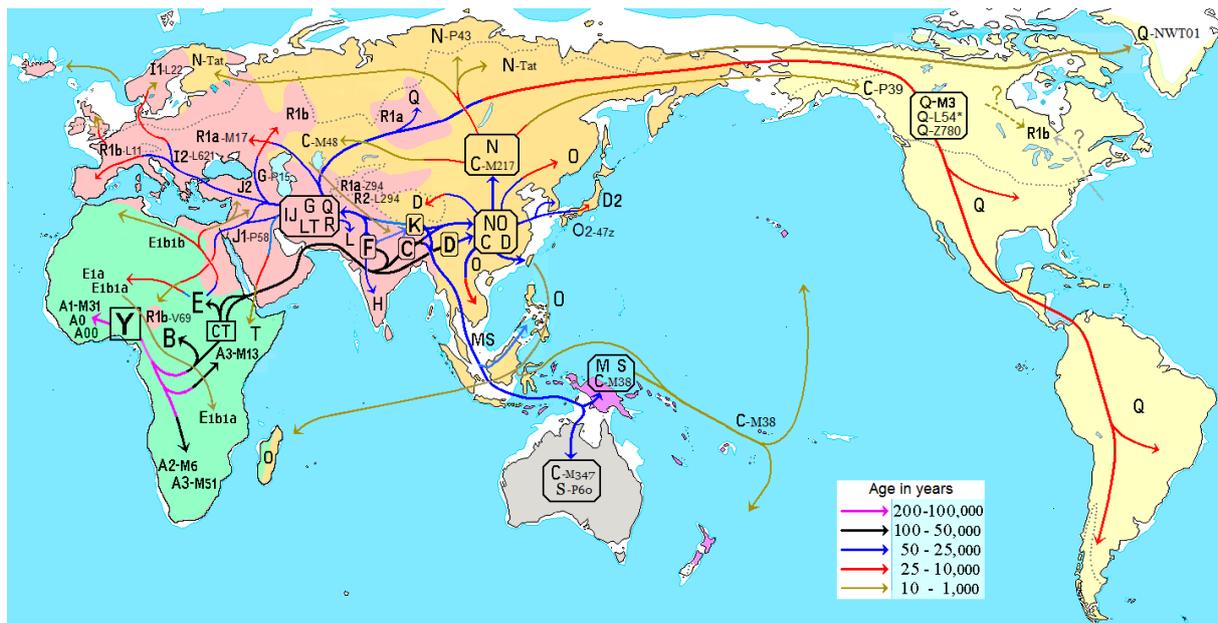


Figura 3. Origen del cromosoma Y. Fijarse en la variante Q latinoamericana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baeta M, Núñez C, Sosa C, Bolea M, Casalod Y, González-Andrade F, ... Martínez-Jarreta B. 2012. Mitochondrial diversity in Amerindian Kichwa and Mestizo populations from Ecuador. *International Journal of Legal Medicine*. 126(2): 299-302. <https://doi.org/10.1007/s00414-011-0656-4>
- Bromham L, Penny D. 2003. The modern molecular clock. *Nature Reviews Genetics*. <https://doi.org/10.1038/nrg1020>
- Chen F.-C, Li W.-H. 2001. Genomic Divergences between Humans and Other Hominoids and the Effective Population Size of the Common Ancestor of Humans and Chimpanzees. *The American Journal of Human Genetics*. 68(2): 444-456. <https://doi.org/10.1086/318206>
- Chorev M, Carmel L. 2012. The function of introns. *Frontiers in Genetics*. 3: 55. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00055>
- Devany E, Park J - Y, Murphy M. R, Zakusilo G, Baquero J, Zhang X, ... Kleiman F. E. 2016. Intronic cleavage and polyadenylation regulates gene expression during DNA damage response through U1 snRNA. *Cell Discovery*. 213(10). <https://doi.org/10.1038/celldisc.2016.13>
- Elhaik E, Tatarinova T, Chebotarev D, Piras I. S, Maria Calò C, De Montis A, ... Ziegler J. S. 2014. Geographic population structure analysis of worldwide human populations infers their biogeographical origins. *Nature Communications*. 5: 3513. <https://doi.org/10.1038/ncomms4513>
- Francis K. A. 2007. Charles Darwin and the Origin of Species. Retrieved from http://www.evolbiol.ru/docs/docs/large_files/charles_darwin.pdf
- Fu Q, Mittnik A, Johnson P. L. F, Bos K, Lari M, Bollongino R, ... Krause J. 2013. A Revised Timescale for Human Evolution Based on Ancient Mitochondrial Genomes. *Current Biology*. 23(7): 553-559. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2013.02.044>
- Galtier N, Nabholz B, Glémin S, Hurst G. D. D. 2009. Mitochondrial DNA as a marker of molecular diversity: a reappraisal. *Molecular Ecology*, 18(22): 4541-4550. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2009.04380.x>
- Gaviria A, Sánchez M. E, Morejón G, Vela M, Aguirre V, Burgos G, ... Paz-y-Miño C. 2013. Characterization and Haplotype analysis of 11 Y-STR loci in Ecuadorian population. *Forensic Science International: Genetics Supplement*

- Series. 4(1): 310–311.
<https://doi.org/10.1016/j.fsigss.2013.10.158>
- Hasegawa M, Kishino H, Yano T. aki. 1985. Dating of the human-ape splitting by a molecular clock of mitochondrial DNA. *Journal of Molecular Evolution*. 22(2): 160–174.
<https://doi.org/10.1007/BF02101694>
- Ho S. Y. W, Duchêne S. 2014. Molecular-clock models for estimating evolutionary rates and timescales. *Molecular Ecology*. 23(24): 5947–65. Retrieved from
<https://pdfs.semanticscholar.org/5a09/0efbb79617f73903c544c9184a2960b52327.pdf>
- Ho S. Y. W, Larson G. 2006. Molecular clocks: when times are a-changin'.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2005.11.006>
- Jo B.-S, Choi S. 2015. Introns: The Functional Benefits of Introns in Genomes. *Genomics Inform*. 13(4): 112–118.
<https://doi.org/10.5808/GI.2015.13.4.112>
- Jota M. S, Lacerda D. R, Sandoval J. R, Vieira P. R, Ohasi D, Santos-Júnior J. E, ... Santos F. R. 2016. New native South American Y chromosome lineages. *Journal of Human Genetics*. 61(7): 593–603.
<https://doi.org/10.1038/jhg.2016.26>
- Kivisild T. 2015. Maternal ancestry and population history from whole mitochondrial genomes. *Investigative Genetics*. 6: 3. <https://doi.org/10.1186/s13323-015-0022-2>
- Lanfear R, Welch J. J, Bromham L. 2010. Watching the clock: Studying variation in rates of molecular evolution between species. *Trends in Ecology and Evolution*.
<https://doi.org/10.1016/j.tree.2010.06.007>
- Lynch M. 2010. Evolution of the mutation rate. *Trends in Genetics*. 26: 345–352.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2010.05.003>
- Ovchinnikov I. V, Götherström A, Romanova G. P, Kharitonov V. M, Lidén K, Goodwin W. 1997. 1,2,3. New York. 6–8. Retrieved from
https://www.promega.co.uk/~media/files/resources/conference_proceedings/ishi_11/oral_presentations/goodwin.pdf
- Paz-y-Miño C, Cumbal N, Araujo S, Sánchez M. E. 2012. Alterations and Chromosomal Variants in the Ecuadorian Population. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012: 1–5.
<https://doi.org/10.1155/2012/432302>
- Paz-y-Miño C, Guillen Sacoto M. J, Leone P. E. 2016. Genetics and genomic medicine in Ecuador. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 4(1): 9–17.
<https://doi.org/10.1002/mgg3.192>
- Paz-y-Miño C. 2014. La Historia del Ecuador contada por los genes. *Historia de las Ciencias del Ecuador*. 29-41p
- Pereira R, Phillips C, Pinto N, Santos C, dos Santos S. E. B, Amorim A, ... Gusmão L. 2012. Straightforward inference of ancestry and admixture proportions through ancestry-informative insertion deletion multiplexing. *PLoS ONE*, 7(1).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029684>
- Pickrell J. K, Reich D. 2014. Toward a new history and geography of human genes informed by ancient DNA. *Trends in Genetics : TIG*. 30(9): 377–89.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2014.07.007>
- Rito T, Richards M. B, Fernandes V, Alshamali F, Cerny V, Pereira L, Soares P. 2013. The first modern human dispersals across Africa. *PloS One*. 8(11): e80031.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080031>
- Sánchez M. E, Burgos G, Gaviria A, Aguirre V, Vela M, Leone P. E, Paz-y-Miño C. 2015. Y STRs mutation events in father-son pairs in Ecuadorian individuals. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*. 5: e310–e311.
<https://doi.org/10.1016/j.fsigss.2015.09.123>
- Sigurðardóttir S, Helgason A, Gulcher J. R, K, Donnelly P. 2000. The Mutation Rate in the Human mtDNA Control Region. *The American Journal of Human Genetics*. 66(5): 1599–1609.
<https://doi.org/10.1086/302902>
- Stern D. L, Orgogozo V. 2008. The loci of evolution: How predictable is genetic evolution? *Evolution*. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2008.00450.x>
- Strausbaugh L, Sakelaris S. 2001. DNA and Early Human History Neandertals and Early Humans: But Did They Mate? Retrieved from
<http://www.indiana.edu/~ensiweb/dna.nean.pdf>
- Toscanini U, Gaviria A, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Moscoso F, Vela M, ... Salas A.

2018. The geographic mosaic of Ecuadorian Y-chromosome ancestry. *Forensic Science International: Genetics*. 33(June 2017): 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2017.11.011>

Wilke C. O, Wang J. L, Ofria C, Lenski R. E, Adami C. 2001. Evolution of digital organisms at high mutation rates leads to survival of the flattest. *Nature*. 412(6844): 331–333. <https://doi.org/10.1038/35085569>

Zambrano A. K, Gaviria A, Vela M, Cobos S, Leone P. E, Gruezo C, ... Paz-y-Miño C. 2017. Ancestry characterization of Ecuador's Highland mestizo population using autosomal AIM-INDELS. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*. 6: e477–e478. <https://doi.org/10.1016/J.FSIGSS.2017.09.191>