

## El DNA mitocondrial en estudios antropológicos y evolutivos

Doello González K 1, Mesas Hernández C 2, Amezcua Hernández V 1.

1 Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

2 Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain.

\*Corresponding author: Kevin Doello González, Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. email: kevin.doello@gmail.com

### Resumen

El DNA mitocondrial es un subtipo de DNA, circular y bicatenario que se encuentra en el interior de las mitocondrias. Se compone de diversas regiones con diferentes susceptibilidades a las mutaciones. Este hecho es aprovechado en diversas áreas científicas como la Medicina Legal de cara a la identificación criminal o de seres desaparecidos. En el ámbito de la Antropología, los estudios sobre el DNA mitocondrial humano de diferentes poblaciones ha permitido establecer los parentescos evolutivos entre ellas y, con ello, las rutas y el origen migratorio del ser humano moderno. Gracias al DNA mitocondrial se han podido establecer grupos humanos de parentescos evolutivos conocidos como haplogrupos mitocondriales. A modo de conclusión, el estudio de los haplogrupos mitocondriales aporta una información muy valiosa, no sólo de la procedencia de las diferentes poblaciones humanas, sino también de hasta qué punto el pertenecer a un haplogrupo u otro puede ser condicionante de características antropométricas y metabólicas concretas.

### DNA mitocondrial

El DNA mitocondrial es un tipo especial de ADN, bicatenario y circular que se encuentra en un número variable de entre 10 y 100 copias por mitocondria. Es haploide y contiene unos 16.569 pares de bases. Su herencia es de línea materna.

El DNA mitocondrial, como se ha dicho, se compone de dos cadenas de DNA, una de ellas está compuesta fundamentalmente por bases púricas, por lo que es conocida como cadena pesada o H, mientras que la otra lo está por bases pirimidínicas, siendo conocida como cadena ligera o L.

Cada macromolécula de DNA mitocondrial se compone de varias regiones, cada una de ellas con una información determinada:

- Regiones codificantes para los RNAr que constituyen los ribosomas mitocondriales (70S).
- Regiones codificantes para los RNA de transferencia mitocondriales.
- Región codificante para la ATPasa.
- Región codificante para el citocromo b.
- Regiones codificantes para la citocromo c oxidasa 1, 2 y 3.
- Regiones codificantes para la NADPH deshidrogenasa.
- Región no codificante o región control. Se trata de una porción particular de DNA, que se compone de una triple hélice. También es conocida como D-loop. Está constituida por las regiones hipervariables I, II y III, las cuales, como su propio nombre indica, se ven afectadas con relativa frecuencia por fenómenos de mutación.

	DNA nuclear	DNA mitocondrial
Tipo de DNA	Fragmentado	Circular
Nº de cadenas	Bicatenario	Bicatenario
Nº de copias	Diploide	Haploide
Localización	Núcleo	Mitocondria
Longitud	Largo	Corto

**Tabla1.** Diferencias entre el DNA nuclear y mitocondrial.

Ligados al DNA mitocondrial se encuentran genes relacionados con algunas patologías. La herencia del DNA mitocondrial es de línea materna, esto quiere decir que es transmitido por la madre, y sólo por mediación de ésta, a los hijos. Sin embargo, todos los hijos, independientemente de su sexo, portan el DNA mitocondrial materno. Esto es de este modo debido a que las mitocondrias del cigoto proceden en su totalidad del óvulo (maternas), mientras que el espermatozoide (padre) no aporta mitocondrias al nuevo cigoto.

### Variabilidad del DNA mitocondrial

Si clasificamos las regiones del DNA mitocondrial en cuanto su posibilidad de mutación y variabilidad tenemos dos grandes tipos de regiones.

Regiones con poca susceptibilidad a la mutación. Son regiones codificantes. Las mutaciones sobre estas regiones son infrecuentes, pero cuando tienen lugar se conservan bien. Se utilizan para llevar a cabo estudios de linajes poblacionales.

Regiones muy susceptibles a las mutaciones. Se trata de la región control o D – loop. Es una región no codificante. Las mutaciones sobre esta región son muy frecuentes, existiendo gran variabilidad entre individuos. Son, por ello, también conocidas como regiones hipervariables. Se utilizan para determinar parentescos familiares.

### Métodos de estudio del DNA mitocondrial

El estudio del DNA mitocondrial comienza con la extracción y purificación del DNA de la

muestra correspondiente y su posterior amplificación por PCR. Una vez amplificado se procede a su secuenciación. Este último es el método utilizado para el estudio de las variaciones en el DNA mitocondrial, ya que los polimorfismos que se pueden encontrar en el DNA mitocondrial son puntuales, es decir SNP (Simple Nucleotid Polimorfism), que se caracterizan por el cambio de una base nitrogenada por otra (fenómeno de sustitución). Cuando se encuentra algún polimorfismo mediante esta técnica, se indica mediante la posición del nucleótido afectado.

### Aplicaciones del estudio del DNA mitocondrial

Las aplicaciones del DNA mitocondrial son muy concretas. He aquí algunas de ellas:

- En Medicina Legal, en la identificación de personas desaparecidas a partir de muestras muy antiguas, mínimas y degradadas. También es utilizado en la identificación criminal y en el establecimiento de parentescos entre familias por vía materna.
- En Antropología y Evolución: los estudiaremos a continuación.

### El DNA mitocondrial en estudios antropológicos

El DNA mitocondrial es de herencia materna, lo que quiere decir que es transmitido por los individuos de sexo femenino a toda su prole. De ésta sólo las hijas tendrán la posibilidad de transmitirlo de nuevo a sus hijos. Decimos pues que es de línea materna. Además, si consideramos sus regiones codificantes, las mutaciones que acontecen sobre él no son frecuentes y, además, se conservan bien a lo largo de las generaciones sucesivas.

Estos dos hechos son los que han permitido establecer una serie de linajes humanos o haplogrupos, cada uno de ellos caracterizado por unas mutaciones determinadas sobre el DNA mitocondrial. Estos grupos evolucionaron de diferente forma a partir de nuestro antepasado común africano femenino o Eva mitocondrial, por lo que la pertenencia a un linaje o haplogrupo o a otro pone de manifiesto la trayectoria evolutiva seguida por los antepasados por línea materna de un determinado individuo. A continuación veremos de forma más detallada el concepto de haplogrupo mitocondrial y cuáles se definen.

### **Haplogrupos humanos del DNA mitocondrial**

Un haplogrupo mitocondrial se podría definir como un conjunto de mutaciones puntuales sobre el DNA mitocondrial que definen a un determinado linaje evolutivo humano por línea materna. También existen los haplogrupos con respecto al cromosoma Y, que configuran una serie de linajes pero, en este caso, vía paterna.

La mejor forma de comprender qué son los haplogrupos es remitirse a la travesía del ser humano desde África Oriental y cómo fue mutando el DNA mitocondrial y estableciéndose los diferentes linajes o haplogrupos.

“Eva mitocondrial” se puede definir como la primera mujer sapiens moderna a partir de la cual surgieron todos los demás seres humanos. Los individuos que contienen las mismas mutaciones mitocondriales que “Eva mitocondrial” constituyen el haplogrupo L, inexistente en la actualidad. De éste derivaron los haplogrupos africanos L0, L1, L2, L3, L4, L5 y L6. Estos se diferencian entre sí en sutiles mutaciones. Individuos del haplogrupo L3 migraron a Oriente Medio donde surgieron los haplogrupos M y N en Oriente Medio, cada uno de ellos constituidos por individuos con unas mutaciones concretas en el DNA mitocondrial. El árbol

evolutivo del ser humano moderno se fue bifurcando del modo descrito y siguiendo un esquema parecido a lo largo de la geografía mundial hasta dar lugar a los haplogrupos y distribuciones actuales, los cuales se muestran a continuación.

Bryan Skyes, profesor de genética de la Universidad de Oxford, ha establecido 7 haplogrupos a partir de los cuales surgieron los diferentes pueblos europeos tal como los conocemos hoy día, es decir, algo así como “7 Evas mitocondriales”, que se encuentran repartidas por diferentes lugares de Europa y Oriente Próximo. Son las llamadas “Seven Daughters of Eve” (“Siete hijas de Eva”). Como indica hay 7 “Hijas de Eva” en Europa: Velda, Helena, Tara, Katrine, Ursula, Xenia y Jasmine.

- Velda: vivió hace unos 17.000 años en el actual País Vasco. Representaba al haplogrupo V.

- Helena: vivió hace unos 20.000 años en la frontera franco – española. Representaba al haplogrupo H.

- Tara: vivió hace unos 17.000 años en la Toscana. Representaba al haplogrupo T.

- Katrine: vivió hace unos 15.000 años entre la región sur de los Alpes y la costa Veneciana. Representaba al haplogrupo K.

- Ursula: vivió hace 45.000 años en el norte de Grecia. Representaba al haplogrupo U.

- Xenia: vivió hace 25.000 años en el Cáucaso y el Este del Mar Negro. Representaba al haplogrupo X.

- Jasmine: vivió hace 10.000 años en Oriente Próximo. Representaba al haplogrupo J.

Podría decirse que estas 7 mujeres fueron las 7 madres de Europa. Actualmente, Bryan Skyes está llevando a cabo un estudio similar para identificar a las “9 Hijas de Eva” japonesas.

A continuación vamos a ver de forma un poco más detallada las características de cada uno de los haplogrupos mitocondriales humanos más importantes.

Haplogrupo	Distribución	Fecha de origen	Predecesor
L0	África Sur (kóisán)	170.000 años	Eva mitocondrial
L1	África Central (pigmeos)	150.000 años	L0
L2	África Occidental	107.000 años	L0
L3	África Oriental (bantúes)	80.000 años	L0
L4	África Oriental (Tanzania)	90.000 años	L0
L5	África Oriental (Etiopía)	126.000 años	L0
L6	Sudán, Etiopía, Yemen	100.000 años	L0
M	Eurasia Oriental (India)	65.000 años	L3
N	Oriente Próximo y otras áreas	65.000 años	L3
C	Sudamérica, Caribe, Siberia y Asia Central	28.000 años	M
Z	Siberia y Laponia	24.000 años	M
D	Extremo Oriente	60.000 años	M
E	Archipiélago Malayo e Indonesia	30.000 años	M
Q	Oceanía (melanesia)	50.000 años	M
A	Asia Oriental y nativos americanos	50.000 años	N
S	Nativos australianos	50.000 años	N
R	Europa	65.000 años	N
X	Indígenas norteamericanos y cuenca mediterránea	25.000 años	N
Y	Extremo Oriente	22.000 años	N
B	Extremo Oriente	50.000 años	R
F	Extremo Oriente	50.000 año	R
P	Aborígenes australianos y melanesios	50.000 años	R
H	Europa Occidental	20.000 años	R
V	Europa Occidental y Oriente Próximo	17.000 años	R
J	Oriente Medio	40.000 años	R
T	Región del Caspio (Cáucaso, norte de Irán, Turkmenistán)	27.000 años	R

**Tabla 10.** Principales haplogrupos humanos asociados al DNA mitocondrial.

### Rutas migratorias del ser humano

A partir del conocimiento de los haplogrupos mitocondriales se ha podido establecer de una forma bastante fiable cuál habría sido la ruta migratoria seguida por el ser humano desde que salió de África.

A partir de “Eva mitocondrial” surgieron los haplogrupos mitocondriales L0, L1, L2, L3, L4, L5, L6, que se repartieron por diferentes zonas de África. El haplogrupo L3 salió de

África en dirección a Oriente Próximo. Allí se cree que, según los descubrimientos recientes del alemán Svante Paavo, el genoma humano moderno y el Neanderthal pudieron mezclarse. Fuese como fuere, en Oriente Medio aparecieron otros dos haplogrupos. Uno de ellos fue M, que migró hacia el Sudeste Asiático, Indonesia, Oceanía y Asia Central. El otro fue el N, que se dirigió hacia Asia Central. De cada uno de ellos surgieron otros haplogrupos. Del M

sugieron el C (Asia Central y Siberia), el Z (Siberia y Laponia), el D (Extremo Oriente), el E (Archipiélago Malayo e Indonesia) y el Q (melanesia). Del N, en Asia Central surgieron varios haplogrupos que se repartieron por todo el globo terráqueo, el A (Asia Oriental), el S (Nativos australianos), el R (Europa), el X (Cuenca Mediterránea) y el Y (Extremo Oriente). El haplogrupo R, como hemos indicado, migró a Europa donde dio lugar a varios haplogrupos, cada uno de ellos en una región europea determinada. El H (Europa Occidental), el V (Europa Occidental y Oriente Próximo), el J (Oriente Medio) y el T (región del Caspio). Por otro lado, cabe mencionar que tanto del macrohaplogrupo M como del N migraron sujetos a norteamérica a través del estrecho de Bering, concretamente de los haplogrupos A, B, C, D y X. Este último es característico de indígenas norteamericanos y ha dado lugar a cierta controversia, ya que se ha visto que su presencia en norteamérica es anterior a la llegada de los primeros pobladores a través del estrecho de Bering.

### **Proyectos de estudio**

Entre los proyectos que han estudiado los haplogrupos mitocondriales humanos cabe citar a dos. Por un lado, el profesor Bryan Skyes de la Universidad de Oxford, quien estudia las “Evas” mitocondriales en cada continente, como se dijo anteriormente. Por otro lado, se encuentra el proyecto genográfico de la revista National Geographic donde no sólo se analizan los haplogrupos del ADN mitocondrial sino que también se estudian los marcadores asociados al cromosoma Y, estableciendo los haplogrupos del cromosoma Y. El proyecto genográfico lleva ya varios años en marcha y es encabezado por el doctor Spencer Wells.

### **Conclusiones**

A modo de conclusiones finales cabe destacar las siguientes:

Al demostrarse la existencia de una “Eva” y un “Adán”, podría decirse que, en cierto

modo, todos los seres humanos somos algo así como “primos lejanos” los unos con respecto a los otros.

Los haplogrupos se relacionan con mutaciones en genes codificantes del DNA mitocondrial, tal como puede verse en la figura 2, por lo que el pertenecer a uno u otro haplogrupo podría determinar el presentar algunas características metabólicas determinadas. El por qué hay países que destacan más en algunas pruebas olímpicas que en otras podría tener relación con este fenómeno. De igual modo, la propensión a ciertas enfermedades en unas u otras poblaciones podría estar también relacionada con el haplogrupo al que se pertenezca.

### **El DNA mitocondrial en estudios evolutivos**

Si nos referimos a evolución en un sentido más general, el DNA mitocondrial también podría ser de mucha utilidad ya que tanto animales, como plantas, como proctoctistas como hongos se componen de células eucariotas y, por ende, contienen mitocondrias. El DNA mitocondrial podría ayudar a esclarecer como han evolucionado unos organismos eucarióticos a partir de otros, siempre y cuando se tenga en cuenta cuál ha sido el mecanismo reproductivo a partir del cual ha acontecido la herencia mitocondrial. En algunos organismos, este tipo de estudios puede llegar a ser muy complejo e, incluso, imposible e inútil.

### **Bibliografía**

Chen YS, Olckers A, Schurr TH, Kogelnik AM, Huoponen K, Wallace DC. Variation in the South African Kung and Khwe—and Their Genetic Relationships to Other African Populations; American Journal of Human Genetics 2000;66:1362–83. El proyecto genográfico: <https://genographic.nationalgeographic.com/genographic/lan/es/index.html>.

Herrnstadt C. Reduced median network analysis of complete mitochondrial DNA coding region sequences for the major African, Asian and European haplogroups. *Am J Hum Genet* 2002;70:1152-71.

Maca-Meyer N, González AM, Larruga JM, Flores C, Cabrera VM. Linajes mayores del genoma mitocondrial trazan antiguas expansiones humanas. *Genetics* 2001;2:13.

Sykes B. *Las siete hijas de Eva*. Editorial Debate. 2001.

Torróni A, Neel JV, Barrantes R, Schurr TG, Wallace DC. Mitochondrial DNA "clock" for the Amerinds and its implications for timing their entry into North America". *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A* 1994;91:1158-62.