



FACULTAD DE BIOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

HIBRIDACIÓN ENTRE NEANDERTALES Y HUMANOS MODERNOS

ESTADO DE LA CUESTIÓN.

Interbreeding between Neanderthals and modern humans

State of the art.



TRABAJO DE FIN DE GRADO

MIGUEL MARÍN FOLGADO

Salamanca, Junio 2018

Abstract

Interbreeding between humans and Neanderthals has been a very controversial issue since the discovery of the latter and even though it is currently a fact, it has not always been so. In this essay we will review the different approaches that scientists have given over these past years and we will focus on the Neanderthal Genome Project, which marked a before and after in the field of paleogenomics. We will begin by explaining the results of the first morphological studies and mitochondrial DNA studies, which seemed to deny such interbreeding, and we will continue explaining the results of the Neanderthal Genome Project, which confirmed that interbreeding. After that, we will review other related works like the discovery of the Denisovans, the possible age of the interbreeding between species and the percent of Neanderthal genome which we keep. To conclude, we will approach the implications of this interbreeding and how the genes inherited from Neanderthals may be related to the suffering of certain diseases, such as diabetes or schizophrenia.

Interbreeding, Neanderthals, paleogenomics, Neanderthal Genome Project, Phylogenetic, Evolution

Índice

1) Introducción	1
2) Objetivos	2
3) Evolución y distribución global del <i>Homo sapiens</i> y <i>Homo neanderthalensis</i>	2
A) <i>Homo sapiens</i>	2
B) <i>Homo neanderthalensis</i>	3
C) Relación entre <i>H. sapiens</i> y <i>H. neanderthalensis</i>	4
4) Estudios anteriores al Proyecto Genoma Neandertal.....	5
A) Análisis morfológicos.....	5
B) Estudios de ADN mitocondrial	7
C) Análisis estadísticos	8
5) Proyecto Genoma Neandertal.....	9
A) Introducción.....	9
B) El primer millón	9
C) Borrador y final del Proyecto	12
D) Consecuencias del Proyecto.	13
6) Estudios posteriores al Proyecto Genoma Neandertal.	15
A) El descubrimiento de los denisovanos.....	15
B) Fechas de las hibridaciones	18
C) Porcentaje genoma hibridado	20
7) Genes heredados.....	23
8) Conclusiones	26
9) Bibliografía	27

1) Introducción

Quizás una de las preguntas más formuladas en la historia de la humanidad es: ¿Quiénes somos y de dónde venimos? Cada sociedad ha aportado una respuesta a la pregunta basándose en lo que conocían y creían: los griegos pensaron en la idea de grandes dioses, los judíos y los cristianos piensan en un único dios que creó a dos humanos a su imagen y semejanza, los hindúes por su parte creen en conceptos como el karma y la reencarnación... Incluso científicos de épocas pasadas trataron de aportar argumentos algo más racionales a aquellos pensamientos, dentro de sus limitaciones respecto a lo que conocían del mundo en aquellos tiempos.

Quizás el punto que sentó un antes y un después en la forma de responder a esta pregunta fue la teoría de la evolución publicada por Darwin en 1859. Lo que en un principio parecía ser la respuesta a la gran pregunta, se convirtió en un campo de batalla de cientos de teorías, algunas más acertadas y otras más desafortunadas, sobre cuál era nuestro verdadero origen. Cada nuevo fósil, cada nuevo descubrimiento, aportaba una respuesta distinta, y hasta el día de hoy todavía existen muchas preguntas sin respuesta sobre nuestra propia evolución.

Uno de los escalones que más atención se ha llevado ha sido el *Homo neanderthalensis*. Y no faltan motivos para que la comunidad científica (y a raíz de ello toda la sociedad) ponga sus ojos sobre esta especie, ya que los restos de neandertales son tantos, tan peculiares y tan relacionados con los nuestros, que es imposible apartar la mirada de esta especie si estamos repasando nuestros orígenes. A raíz de esto surge una pregunta clara: si nuestros antepasados convivieron con estos seres y éramos físicamente tan similares, ¿Es posible que alguno de nuestros antepasados se aparease con ellos? ¿Y sería entonces posible que nosotros mismos fuésemos descendientes de este cruce entre especies?

En el presente trabajo trataremos de dar respuesta a estas preguntas y trataremos de hacer un repaso histórico de las respuestas que se han ido dando a lo largo de los años. Comenzaremos el trabajo realizando una breve introducción sobre las especies de *Homo neanderthalensis* y *Homo sapiens* hablando sobre sus características, hipótesis sobre su origen y la relación entre ambas especies. Además, hablaremos también sobre el concepto de especie, concepto muy discutido no solo en este caso sino en toda la biología: ¿Somos dos especies diferentes? ¿Somos dos grupos hermanos? ¿O somos en realidad la misma especie dividida en dos subespecies distintas?

Tras ello revisaremos los primeros estudios que trataron de aportar luz sobre la cuestión neandertal y luego nos centraremos en el que muy probablemente haya sido el trabajo más relevante sobre los

neandertales, el Proyecto Genoma Neandertal. Seguiremos hablando sobre una serie de descubrimientos posteriores que son vitales para el conocimiento de esta especie y su relación con los humanos; y por último, estudiaremos la aportación y el legado genético que los neandertales han dejado impreso en nuestro genoma.

Aunque como ya hemos dicho todavía existen muchas preguntas sin responder en esta cuestión, este trabajo pretende ser una recopilación de las respuestas que hemos sido capaces de aportar hasta el día de hoy y de cómo ha ido creciendo nuestra comprensión sobre nuestra relación con los neandertales para, finalmente, poder responder a las preguntas de quiénes somos y de dónde venimos.

2) Objetivos

- Exponer las cuestiones fundamentales sobre ambas especies y debatir si se les puede considerar especies diferentes.
- Hacer un repaso bibliográfico de como los científicos han tratado de aproximarse al tema de la hibridación sapiens-neandertal a través de los años según ha ido avanzando la tecnología.
- Exponer de una forma detallada como se llevó a cabo el Proyecto Genoma Neandertal y cuáles fueron sus consecuencias en el ámbito de la antropología.
- Explicar los resultados de los estudios más recientes que tratan el tema del flujo génico entre sapiens y neandertales.
- Presentar los genes que hayan perdurado desde esa hibridación.

3) Evolución y distribución global del *Homo sapiens* y *Homo neanderthalensis*

A) *Homo sapiens*

Nuestra especie es completamente única; somos el único grupo de homínidos actualmente y hemos llegado a cotas que ninguna otra especie ha alcanzado en la historia de nuestro planeta.

La evolución de nuestra especie es todavía muy confusa y resulta imposible marcar un punto de inicio con completa exactitud, por lo que los expertos suelen usar el término de humanos anatómicamente modernos para colocar unos límites; aunque, como cualquier otra especie, este límite es artificial y creado por nosotros simplemente para facilitarnos la clasificación. Los estudios genéticos más recientes datan la aparición de la primera comunidad de humanos modernos en unos 260.000-350.000 años [1], y el fósil más antiguo que se ha clasificado como perteneciente a los humanos modernos tiene una edad de unos 300.000 años y se encuentra en Marruecos [2].

Hablando ahora sobre las teorías de nuestros orígenes, históricamente los investigadores se han dividido en dos grupos: aquellos que apoyaban la hipótesis multirregional y aquellos que apoyaban la hipótesis del reemplazamiento o “desde África”.

-Hipótesis multirregional: esta hipótesis sostiene que a partir de *Homo erectus* divergieron diversas especies o grupos que mantuvieron un contacto genético entre ellos. De esta manera el origen de nuestra especie es gradual y debido a continuos intercambios genéticos [3].

-Hipótesis del reemplazamiento: esta hipótesis afirma que *Homo sapiens* surgió de manera local en África a partir de *Homo erectus* (o *ergaster* según autores) y se habrían extendido y colonizado todo el planeta [4]. En la evolución de nuestra especie no habría habido ningún tipo de intercambio genético con aquellas poblaciones ya asentadas en Europa o en Asia. En el inicio, esta teoría hablaba de que los *Homo sapiens* salieron del continente africano y colonizaron el resto de la tierra de una sola vez, pero con la acumulación de conocimientos esta teoría se ha reformulado recientemente hablando de varias oleadas en vez de una sola.

B) *Homo neanderthalensis*

Cuando en 1829 se descubrieron los primeros restos de *Homo neanderthalensis* nadie podía llegar a sospechar los secretos que mantenía, y todavía mantiene ocultos, esta especie. Tal es así que estos restos fueron ignorados por la comunidad científica y no fue hasta 1864, ya tras la publicación del origen de las especies de Darwin, cuando se describieron y publicaron en una revista científica unos nuevos fósiles a los que se denominó Neanderthal 1 [5]. Incluso estos fósiles no estuvieron exentos de controversia, ya que desde su descubrimiento en 1856 no faltaron las teorías que trataban de explicar dichos restos siendo una de ellas, y quizás la que ha pasado a la historia, la que sostenía que pertenecían a un cosaco ruso de los tiempos de Napoleón [6].

Por definición, el *Homo neanderthalensis* es una especie extinta dentro del género *Homo* cuyo origen está todavía en disputa, pero se estima en unos 400.000 años, y cuyas últimas poblaciones se extinguieron hace aproximadamente 28.000 años [7]. Comparativamente, eran seres con mayor capacidad craneal, con frente huidiza y con un torus supraorbitario muy marcado, con un desarrollo ontogenético más rápido, cuerpos más robustos pero con una estatura menor y con una buena capacidad de adaptación a climas fríos [8]. También resulta relevante si queremos ahondar en el estudio de la especie, hablar sobre una clasificación que muchos científicos han usado ya desde mediados del siglo pasado para subdividir a los neandertales [8]:

-Neandertales clásicos: situados en Europa meridional y occidental. Poseen características y rasgos morfológicos más antiguos.

-Neandertales progresivos: situados en la zona de Oriente próximo. Tienen una serie de rasgos modernos o más similares a los de *Homo sapiens*. Se ha pensado que podrían ser un estadio intermedio resultante de la hibridación entre humanos modernos y neandertales.

Aunque en un principio se asoció a los neandertales clásicos como la forma más antigua cronológicamente hablando, ahora se sabe que ambos grupos convivieron durante un largo periodo de tiempo e incluso los neandertales clásicos reemplazaron a las poblaciones de neandertales progresivos en algunas zonas [9]. Por lo tanto, esta clasificación atiende más a comparaciones morfológicas y espaciales que a un proceso evolutivo.

Si hablamos ahora sobre su distribución espacial, los últimos estudios amplían las fronteras que tradicionalmente se han asociado con esta especie, y a día de hoy se sabe que los neandertales llegaron a Siberia [10] [Fig1] e incluso se teoriza que los restos de una comunidad de homínidos encontrados recientemente en América pudiesen pertenecer a la especie neandertal [11].



Figura 1: Distribución de las poblaciones neandertales en función de los yacimientos fósiles. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Range_of_Homo_neanderthalensis.png

C) Relación entre *H. sapiens* y *H. neanderthalensis*

Antes de entrar a tratar sobre una posible hibridación entre sapiens y neandertales es vital conocer qué relación de parentesco existe entre ellos.

Filogenéticamente, existen tres posibilidades [8]: que *H. neanderthalensis* sea un antepasado de *Homo sapiens* [Fig2-1], que *H. neanderthalensis* y *H. sapiens* sean especies diferentes [Fig2-3] o que ambas sean subespecies por lo que tendríamos que hablar de *H. sapiens neanderthalensis* y *H. sapiens sapiens* [Fig2-2]. La primera de las hipótesis suele ser descartada por la mayoría de expertos pero existe una gran controversia entre las otras dos. La definición clásica de especie implica la negación de una descendencia fértil en el caso de un posible apareamiento [12] por lo que

en el caso de existir una hibridación, deberíamos considerar a *H. sapiens sapiens* y a *H. sapiens neanderthalensis* como subespecies dentro de la especie *H. sapiens*.

Aunque en el fondo este problema sea más una cuestión formal y realmente no tenga repercusiones más allá de a la hora de elaborar una filogenia, es vital tratarlo ya que es una cuestión que se repite en todos los trabajos y que queda a la elección y opinión del autor, según los límites que quiera poner a la definición de especie biológica.

En el presente trabajo, y para facilitar su lectura, vamos a hablar de *H. sapiens* y *H. neanderthalensis* sin que ello implique a priori la aceptación de una teoría u otra y queda a opinión del lector, y de su propia idea de la definición de especie, considerarlas como especies separadas o como dos subespecies, con la información que aportaremos en todo el trabajo.

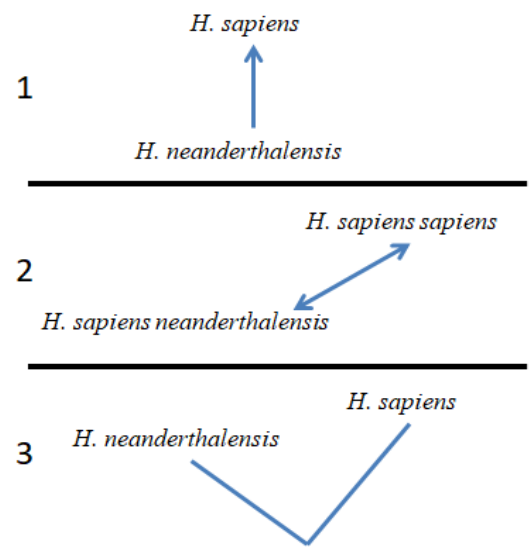


Figura 2: 1: Filogenia donde *H. neanderthalensis* es antepasado de *H. sapiens*. 2: Filogenia donde sapiens y neandertales son dos subespecies dentro de *H. sapiens*. 3: Filogenia donde sapiens y neandertales son dos grupos hermanos. Modificación de Cela Conde, C.J. y F.J. Ayala, 2013. Evolución Humana, el camino hacia nuestra especie. Alianza Editorial, Madrid.

4) Estudios anteriores al Proyecto Genoma Neandertal.

Aunque el Proyecto Genoma Neandertal ha sido el trabajo que marcó un antes y un después a la hora de entender las relaciones entre nuestras especies, ya muchos científicos habían realizado estudios que iban destinados a conocer si había ocurrido algún proceso de hibridación.

A) Análisis morfológicos

Al igual que en todas las especies de las que se quiere conocer el parentesco, históricamente siempre se ha comenzado buscando las diferencias y similitudes morfológicas. Obviamente, si queremos buscar pistas sobre una posible hibridación el lugar más oportuno es aquel donde haya restos de humanos y neandertales en un mismo estrato. Por desgracia, son pocos los lugares donde se hayan encontrado restos de ambas poblaciones juntas y si se encuentran en el mismo estrato, suelen estar de una forma alternada y no aseguran la cohabitación [13].

El lugar donde más se han centrado las investigaciones ha sido en la zona de Oriente próximo, donde una serie de restos fósiles neandertales, clasificados en principio como miembros muy

variables de una misma población [14], al ser revisados y estudiados de nuevo en la década de los 80 abrieron un debate. Se vio claramente como había un grupo de restos con características neandertales obvias, mientras que otro grupo tenían características similares a las de los humanos anatómicamente modernos. La pregunta ahora era si cada grupo de restos pertenecía a una especie diferente (*Homo sapiens* y *H. neanderthalensis*) o si los restos pertenecían a neandertales clásicos y progresivos. Además otro punto a tratar era la edad de los fósiles, ya que esta podría convertirse en una prueba sólida de la hipótesis multirregional: en el caso de que los restos con características anatómicas modernas datasen de eras más próximas a las nuestras los podríamos considerar como un escalón entre neandertales y humanos [8].

Durante cerca de dos décadas se sucedieron una gran cantidad de estudios en la zona que dieron como resultado algo que sorprendió a muchos científicos: algunos restos clasificados como neandertales progresivos databan de más antiguo que otros restos de neandertales clásicos [9]. Esto rompió por completo la idea de que podrían ser un paso intermedio entre nuestras dos especies. Resultó que ambas poblaciones se habían ido intercalando en el tiempo y habían ido ocupando los yacimientos de manera alternativa sin llegar a cohabitar. Respecto a la clasificación de los restos, no hubo un gran acuerdo, pero la teoría más admitida en la época fue que los restos de neandertales progresivos pudieron pertenecer en realidad a *Homo sapiens* muy primitivos, llamados también “Proto-CroMagnon” [15].

Sin embargo, el hallazgo fósil más relevante a nivel morfológico es “Lapedo 1”, también llamado Lagar Velho o “niño de Lapedo”. Descubierta por casualidad en Portugal en 1998 mientras se investigaban unas pinturas rupestres, es un conjunto de restos óseos pertenecientes a un niño de unos 4 años de edad a los que se estima una antigüedad de unos 24,500 años [16]. Pero lo más importante de estos restos es que conforman un mosaico entre características humanas y neandertales: sus extremidades inferiores, por ejemplo, eran parecidas a las de los neandertales, mientras que otros rasgos como la mandíbula incipiente o la estructura del oído, lo acercan más a un humano; además, fijándonos simplemente en el tiempo, deberían pertenecer a un individuo de *Homo sapiens*. Este descubrimiento parecía indicar que al menos en la península se dio un evento de hibridación y el niño de Lapedo debía ser heredero de rasgos neandertales. Incluso los investigadores se aventuraron a decir que esto indicaría que los rasgos conductuales de sapiens y neandertales debían haber sido muy similares para que este cruce se llevase a cabo [16]. Por desgracia ante la falta de más evidencias o nuevos restos fósiles que presentasen esta disposición de rasgos en mosaico y a la influencia de los estudios genéticos con ADN mitocondrial que ya estaban comenzando en esos años, el contraejemplo del niño de Lapedo fue apartado y se le consideró un

Homo sapiens de características robustas [17]. Sin embargo a día de hoy, si se considera la posibilidad de que realmente Lapedo 1 sea descendiente de una hibridación que se pudo dar lugar en los últimos años de poblamiento neandertal en la península.

B) Estudios de ADN mitocondrial

Los primeros estudios de ADN mitocondrial son muy recientes y más si hablamos de estudios genéticos de restos fósiles: la recuperación de ADN antiguo es más complicada que la obtención del ADN de un organismo vivo, por lo que estos estudios genéticos siempre han ido unos pasos por detrás y no fue hasta 1997 cuando se realizó la primera secuenciación de ADN mitocondrial neandertal. A partir de Feldhofer 1, un resto fósil proveniente del valle del Neander, el equipo de científicos a cargo del proyecto obtuvo una secuencia de 379 pares de bases que comparó con la secuencia correspondiente de una población de referencia actual [18]. Los resultados mostraban sin duda alguna que las secuencias eran muy diferentes: la diferencia entre el ADNmt de humanos y neandertales es entre 5 y 6 veces mayor que la diferencia entre las poblaciones humanas actuales y solo la mitad que las diferencias entre humanos y chimpancés [Fig3]. No solo eso, sino que al realizar pruebas comparando este ADNmt con ADNmt de individuos de distintos continentes, no había diferencias significativas; en caso de haber existido una hibridación debería ser más parecido al ADNmt de un europeo que al de, por ejemplo, una persona de Oceanía. Por último, este estudio estableció un tiempo de divergencia entre nuestros dos linajes de 550.000-690.000 años [18].

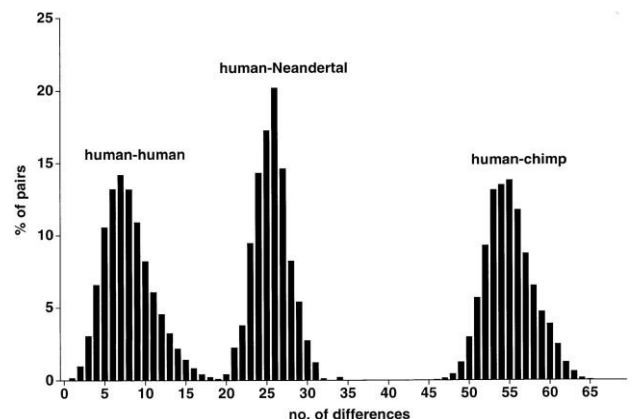


Figura 3: Diagrama de barras donde aparece representado el número de diferencias entre ADNmt de humanos-humanos, humanos-neandertales y humanos-chimpancés. Krings, M. et al. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell* 90, 19–30 (1997).

Los resultados de este estudio indicaban claramente que nos encontramos ante dos especies y que los neandertales desaparecieron sin dejar su huella genética en nosotros.

Sin embargo, la secuenciación de nuevas muestras reavivó el debate ya que se vio una diferencia muy grande entre el material genético mitocondrial de individuos neandertales [19], y aunque las diferencias entre ambas secuencias seguían sin adecuarse a la teoría de la incorporación de material genético entre neandertales y *Homo sapiens*, sí que abría la puerta a teorías que pudiesen explicar la falta de similitudes. Otros estudios de ADNmt humano antiguo hablaban también sobre divergencias mucho más grandes de las esperadas entre el material genético actual y el material genético de humanos anatómicamente modernos [20]. Cabe entonces la posibilidad de que las

secuencias genéticas neandertales se hayan perdido por deriva genética o que se haya tomado por contaminantes secuencias compartidas entre ADNmt neandertal y ADNmt moderno [21]. De esta manera, en 2004, un grupo de científicos dirigidos por Serre publicó un estudio donde hablaba sobre la posibilidad de que los neandertales podrían haber contribuido hasta en un 25% a los humanos modernos del Pleistoceno y que este material genético se podría haber perdido a lo largo del tiempo como consecuencia de la deriva genética [22]. Sin embargo este artículo se advierte que es solo teórico, que podría no haber ocurrido esa contribución y solo puede afirmar que, en el caso de haber ocurrido, no pudo ser mayor a un 25% [22].

A fecha del artículo de Serre eran ya cinco los genomas mitocondriales neandertales con los que se había trabajado y en el año 2008 ya se publicó de forma completa el ADNmt neandertal. En este artículo no solo se confirmaba la falta de contribución neandertal al genoma mitocondrial humano, sino que se afirmaba también que los neandertales tuvieron siempre un tamaño efectivo muy reducido y que era una especie abocada a la extinción [23].

La conclusión final de los estudios de ADN mitocondrial resultaba en que no había habido un intercambio genético entre *Homo sapiens* y *Homo neanderthalensis* ya que no había rastro de tal intercambio en los genomas mitocondriales. Aunque algunos estudios dejaban abierta la posibilidad, ninguno podía demostrar el cruce entre ambas especies.

C) Análisis estadísticos

Es relevante mencionar un artículo publicado en 2006, justo antes del anuncio del Proyecto Genoma Neandertal, donde Vincent Plagnol y Jeffrey D Wall usando secuencias de datos del Environmental Genome Project encontraron evidencias de un intercambio genético ancestral que habría contribuido al pool genético de Europa y África occidental hasta en un 5%. Para ello estudiaron los patrones de desequilibrio de ligamiento de las poblaciones humanas modernas que no tendrían sentido si solo considerásemos cruces entre humanos modernos. De esta forma demostraron que debió existir una contribución genética proveniente de poblaciones arcaicas que debían ser los neandertales para el caso de las poblaciones europeas y una especie arcaica sin identificar para las poblaciones africanas [24] [Fig4].

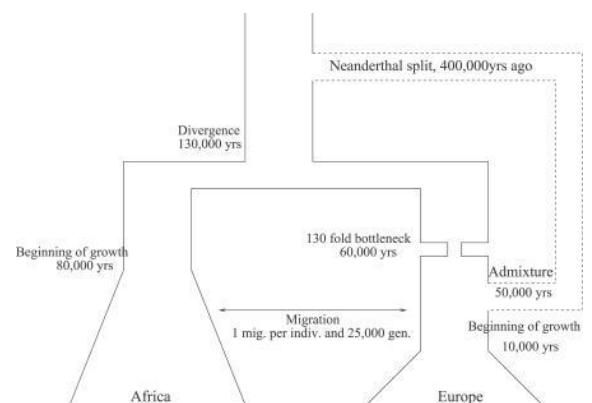


Figura 4: Representación de los flujos genéticos propuestos por Plagnol y Wall. Plagnol, V. & Wall, J. D. Possible ancestral structure in human populations. *PLoS Genetics* 2,e105 (2006).

5) Proyecto Genoma Neandertal.

A) Introducción

El 20 de julio de 2006, el Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology en Leipzig y la empresa 454 Life Sciences Corporation en Brandford anunciaron el inicio oficial del Proyecto Genoma Neandertal [25]. El proyecto, bajo la dirección de Svante Pääbo, pretendía secuenciar por primera vez, y en solo dos años, el genoma completo de *H. neanderthalensis* gracias a la tecnología de pirosecuenciación de alto rendimiento 454.

Como mencionamos antes, la recuperación de material genético antiguo es muy complicada. Al morir el ADN se destruye y en caso de que no se destruya por completo, tiende a segmentarse en pequeñas unidades que pueden modificarse por los procesos de fosilización. No solo eso, sino que los microorganismos como hongos y bacterias colonizan los restos haciendo todavía más difícil la recuperación del material genético [8]. No es por ello de extrañar que a la fecha de presentación del Proyecto todavía faltasen dos años para la publicación del genoma mitocondrial completo de los neandertales [23] (miles de veces más abundante que el nuclear y cientos de miles de veces más pequeño) y que ya hubiesen pasado 5 años desde la publicación del genoma humano. Además de estos problemas de contaminación de microorganismos había que lidiar con posibles contaminaciones humanas, por lo que la combinación de todos estos factores, amén de que el número de fósiles es limitado, hacía inviable la secuenciación de un genoma completo usando las técnicas de PCR tradicionales. Por suerte el avance en las tecnologías de secuenciación lo hacía posible, o al menos viable.

B) El primer millón

Para cuando se anunció el proyecto, el primer millón de bases ya había sido secuenciado para demostrar la eficacia de la nueva técnica de pirosecuenciación 454 y el primer artículo del Proyecto salió a la luz en noviembre de ese mismo año [26].

Para tratar de reducir el número de contaminantes humanos, el equipo de Green (2006) había realizado ya previamente un estudio de más de 70 ejemplares fósiles buscando el candidato ideal para realizar la secuenciación. De entre todos ellos solo 6 ejemplares poseían un número de aminoácidos mayor a 20.000 y tasas de racemización bajas. Mediante un estudio comparativo de las regiones hipervariables del ADNmt se determinó que 4 de estas muestras estaban completamente contaminadas, que la muestra del Sidrón tenía hasta un 75% de ADNmt neandertal y que Vi-80 (también conocido como Vi33.16) poseía un 94/99% de ADNmt neandertal, dependiendo del

primer que se usase para la amplificación [Fig5]. El ejemplar Vi-80, datado de hace unos 40.000 años, sería entonces el ejemplar que se usaría para el Proyecto Genoma Neandertal [26].

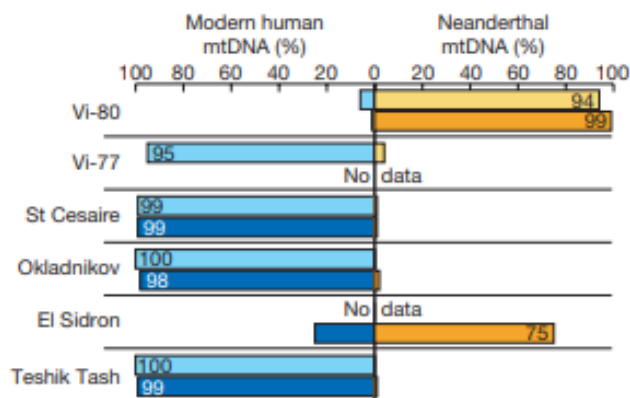


Figura 5: Porcentajes de ADNmt humano/neandertal de las muestras analizadas. Green, R. E. *et al.* Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. *Nature* 444, 330–336 (2006).

Green obtuvo 254.933 secuencias únicas que alineó con las secuencias génicas de humanos, chimpancés y ratón, y con otras secuencias de muestras ambientales obtenidas de GenBank. De todas estas secuencias solo 15.701 (un 6,2%) pertenecían a primates, el resto pertenecían a actinomicetos, otros seres microscópicos o no daban datos concluyentes. Estas 15.701 secuencias equivalían a cerca de 1 millón de nucleótidos del genoma neandertal [26].

41 de estas 15.701 secuencias pertenecían a ADNmt que fue comparado con el ADN mitocondrial humano y de algunos primates, y como ya dijimos en el apartado anterior, caían fuera del rango de variación de los humanos, de acuerdo a los descubrimientos anteriores de los que ya hablamos. De estos datos, Green pudo obtener también un tiempo de divergencia de unos 461.000-825.000 años [26], tiempo que concuerda con los tiempos de divergencia estimados por otros estudios de los que también hemos hablado [18].

Tras ello se alineó el resto de secuencias que cumplieran unos mínimos de longitud con las secuencias homólogas de humanos y chimpancés: 739.966 nucleótidos eran compartidos entre las tres especies, 10.208 compartidos entre humanos y neandertales pero diferentes en chimpancés, 422 compartidos entre humanos y chimpancés pero diferentes en neandertales y 422 compartidos entre neandertales y chimpancés pero diferentes en humanos [Fig6]. De estos datos, y usando la hipótesis del reloj molecular calibrada con la edad de separación humanos-chimpancés (6,5ma.), se estableció la separación de humanos-neandertales en unos 516.000 años con una confianza del 95% para el rango 465.000-569.000 [26]. Estos datos entran dentro del rango calculado previamente por los distintos estudios de ADNmt de los que hemos hablado [18] [26], pero realmente esta coincidencia era un problema: las fechas calculadas por ADNmt siempre dan fechas más recientes que las que pueda dar el ADN nuclear debido a como se transmiten ambos. Green achaca el problema a que se

está comparando ADN nuclear de sapiens actuales con ADN nuclear de neandertales que vivieron hace miles de años, a que los fragmentos de ADN neandertal están dañados y que por ello pueden dar algunos errores en la datación, y a que los cálculos se han realizado sin tener en cuenta la presión selectiva [26].

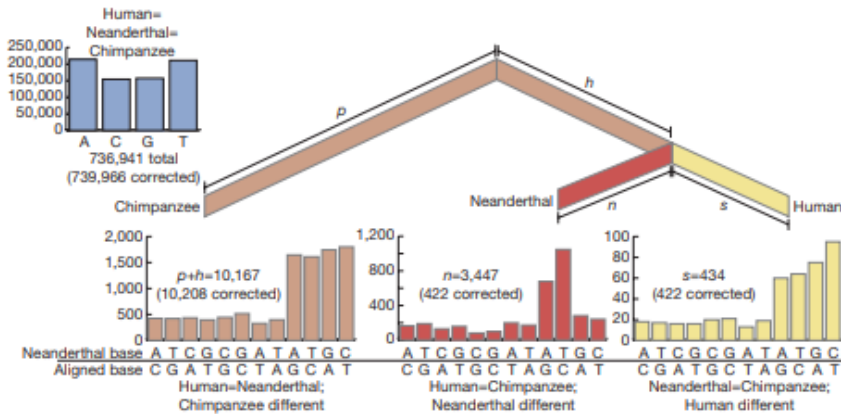


Figura 6: Diferencias de nucleótidos entre humanos-chimpancés-neandertales. Green, R. E. et al. Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. *Nature* 444, 330–336 (2006).

Otro de los puntos que analizó Green en este trabajo fue la presencia de alelos ancestrales: comparó los distintos alelos de los neandertales con su forma ancestral (chimpancé) y su forma moderna o derivada (humanos). Esta comparación se basó en los polimorfismos de un nucleótido simple (SNP), que son aquellos que difieren en una sola base nitrogenada. El resultado fue que cerca de un 30% de los *loci* comparados son de alelos derivados, una cifra muy alta incluso comparándola con los datos estimados de población efectiva de *Homo sapiens* ancestral. Estos datos sugieren que podría haber existido un flujo genético entre ambas especies (o subespecies) e incluso Green pudo inducir que este flujo habría sido de machos humanos al genoma neandertal debido a consideraciones sobre el cromosoma X y la forma de descendencia del ADNmt [26].

Todo esto no estuvo falto de controversia, muchos científicos criticaron esta publicación ya que contradecía todos los estudios de ADNmt que habían considerado imposible o prácticamente imposible un flujo genético; en concreto, uno de los puntos en los que se basaron las críticas fue el tiempo de divergencia, que era excesivamente bajo. Este tiempo tan bajo fue considerado por algunos científicos producto de una posible contaminación, y que esta contaminación fuera la responsable de estos resultados donde era posible la hibridación.

Otro problema que surgió fue que, a la vez que se publicaron estos datos en *Nature*, otro grupo dirigido por Noonan (2006) publicó en *Science* un artículo trabajando con los mismos restos fósiles pero usando una técnica distinta basada en el uso de librerías metagenómicas. Este método se basaba en insertar ADN neandertal en bacterias y así clonar los fragmentos que luego serían secuenciados por el método de Sanger. De esta manera se obtuvieron cerca de 54.000 nucleótidos

de ADN neandertal y se estimó un tiempo de divergencia de 706.000 años, con un 95% de confianza para el intervalo de 468.000-1.015.000 años [27] [Fig7]. Estos datos son bastante superiores a los del estudio anterior pero casan mejor con las estimaciones de todos los demás trabajos de ADNmt habidos hasta la fecha. Además, se calculó que la probabilidad de hibridación era de un 0-20% con un 95% de confianza [27] [Fig8].

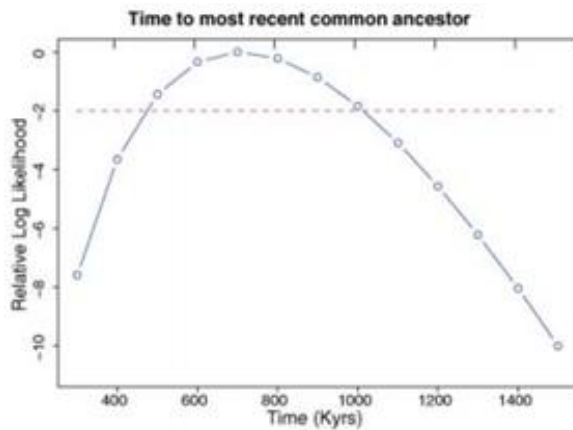


Figura 7: Cálculo del tiempo de separación entre el linaje de humanos y neandertales. Noonan, J. P. et al. Sequencing and analysis of Neanderthal genomic DNA. *Science* 314,1113–1118 (2006).

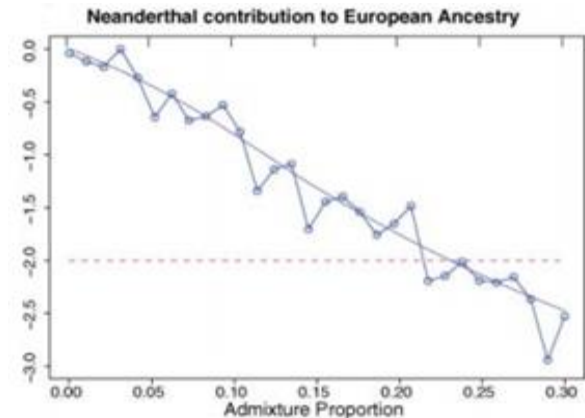


Figura 8: Cálculo del porcentaje de hibridación entre sapiens y neandertales. Noonan, J. P. et al. Sequencing and analysis of Neanderthal genomic DNA. *Science* 314,1113–1118 (2006).

Las diferencias entre ambos trabajos no pasaron desapercibidas y en menos de un año un artículo los criticó duramente y afirmó que se había producido contaminación con ADN humano moderno al menos en el artículo publicado en Nature [28]. Todo esto hizo que a partir de ese momento se extremasen las precauciones para evitar las posibles fuentes de contaminación y toda la cuestión quedó suspendida hasta el 2009, cuando se anunció el borrador del genoma neandertal.

C) Borrador y final del Proyecto

Finalmente, el 17 de Febrero de 2009 se anunció la consecución del borrador del Proyecto Genoma Neandertal, cuyos datos fueron publicados el 6 de Mayo de 2010. Los autores habían secuenciado ya más de 5,5 mil millones de pares de bases con los que tenían una cobertura génica de casi 2x y que cubría cerca del 63% del genoma [29]. Para la consecución del borrador se habían usado otros dos restos fósiles aparte de Vi33.16: Vi33.25 y Vi33.26.

En el extenso artículo donde se presenta el borrador, los investigadores del instituto Max Planck exponían primero una serie de pruebas con las que aseguraban la pureza de la secuencia y estimaron el tiempo de divergencia entre sapiens y neandertales en 825.000 años [29].

Tras esos estudios de pureza, los científicos abordaron la secuencia comparando las regiones SNP. Observaron que solo había 78 genes con este tipo de cambios, donde nuestra especie lleva el alelo derivado mientras que los neandertales portan el alelo antiguo o compartido con chimpancés; y solo 5 genes donde hubo un cambio de dos aminoácidos. Algunos de estos genes estaban relacionados con funciones olfativas, visuales o con funciones más dispares como la movilidad espermática o implicadas en procesos de cicatrización de heridas. Aparte se estudió también algunas regiones de ser susceptibles a una presión selectiva positiva en humanos y de forma curiosa, se vio que algunos genes que están implicados en enfermedades como el autismo, la esquizofrenia o la diabetes se han visto favorecidos en la evolución de nuestra especie, probablemente porque tengan una función positiva que todavía no conocemos.

Sin embargo, seguramente la parte más polémica y exitosa del trabajo fue el descubrimiento de que las poblaciones no africanas estaban más emparentadas con los neandertales que las africanas. Esto revelaba claramente que hubo una hibridación entre las dos especies. Se comparó la secuencia neandertal con poblaciones humanas europeas, asiáticas y africanas, y se vio que las secuencias asiáticas y europeas divergían de una manera similar a la neandertal, pero que la secuencia africana divergía mucho más. Además, por análisis estadísticos se pudo estimar la contribución neandertal al genoma, que sería de entre el 1 y el 4% en las poblaciones humanas de Eurasia y que esta aportación habría ocurrido hace 50.000-80.000 años en Oriente próximo, antes de que las poblaciones humanas se expandieran a Eurasia.

La secuencia definitiva de genoma neandertal, que sería publicada en 2013 y que añadiría secuencias de otros tres restos fósiles (Fed1, Sid1253 y Mez1) [30], confirmaba los datos del borrador: hubo hibridación *Homo sapiens* - *Homo neanderthalensis*.

D) Consecuencias del Proyecto.

La presentación del borrador supuso un cambio en el paradigma científico. Los datos que arrojó eran contradictorios con los estudios de ADNmt realizados hasta la fecha, además de que el registro fósil no muestra individuos claramente híbridos, salvo en contadas excepciones y no exentos de controversia. A día de hoy no hay una explicación clara para la falta de material genético neandertal en el ADNmt de las poblaciones sapiens.

La teoría más aceptada dice que el cruzamiento entre ambas especies fue de un neandertal macho con un sapiens hembra [31], lo cual no dejaría rastro en el ADNmt [Fig9]. A esta teoría se le une el hecho de que algunos autores han postulado que ambas especies se encontrarían en límites para una

hibridación viable [32] y que además el cruzamiento entre ellos seguiría la ley de Haldane: los individuos híbridos heterocigotos (machos XY) podrían no ser siempre viables o ser estériles. Por todo esto, los investigadores deducen que el cruce neandertal macho y sapiens hembra sería el único que produciría descendencia viable y que la mayoría de esta descendencia serían hembras; además esta idea se ve apoyada por el reciente descubrimiento de la falta de rastro genético del cromosoma Y de neandertales en el genoma sapiens [33]. Sin embargo otros autores apoyan más la idea de que la falta de una mayor hibridación fue debida a cuestiones más bien sociales que biológicas, por lo que la falta o inviabilidad de individuos híbridos habría sido causada por estos factores [34].

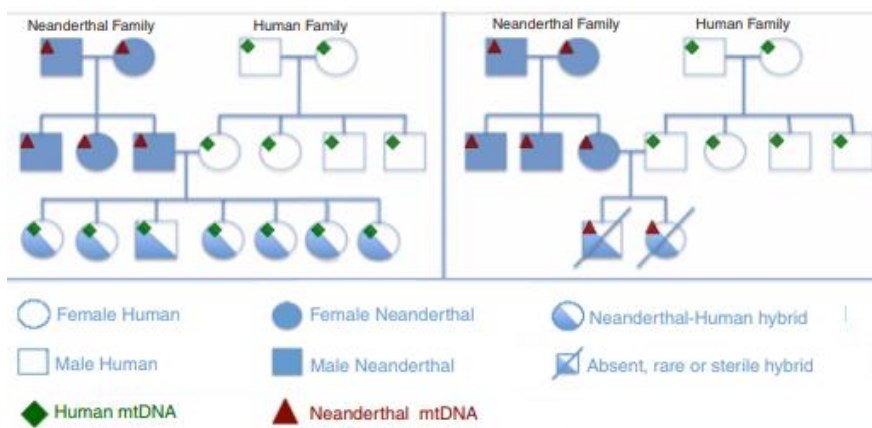


Figura 9: Representación de la hipótesis de Haldane para el cruce sapiens-neandertal. Mason, P. H. & Short, R. V. Neanderthal-human hybrids. *Hypothesis* 9, 1–5 (2011).

Otra teoría afirma es posible que todavía no se hayan estudiado restos neandertales que puedan tener un ADNmt compatible con la hibridación [8]. Esta teoría no es tan aceptada, pero un solo resto fósil que fuera claramente neandertal y que poseyese esa información genética falsearía, al menos en gran parte, cualquier otra teoría relacionada con esta controversia del ADNmt neandertal.

Otro asunto en el que el Proyecto Genoma Neandertal fue definitorio es en el de la teoría sobre nuestra aparición. Al principio del trabajo postulamos las dos grandes teorías que existían: la hipótesis multirregional y la hipótesis del reemplazamiento. Tras los resultados, vemos que ninguna de las dos es completamente válida: ni los humanos provenimos únicamente de África, ni los cruces ni aportaciones genéticas han sido las suficientes [32] [34] (aunque a día de hoy esto está en duda, ya que son muchos los autores que mantienen que el flujo genético se mantuvo durante decenas de miles de años [35], pero esto lo explicaremos más adelante) como para poder confirmar al completo la hipótesis multirregional. Si bien es cierto que la teoría de reemplazamiento no admitiría estos cruces entre especies, los estudios de ADNmt (Eva mitocondrial) y sobre el cromosoma Y (Adán cromosómico) [36], además del abundante registro fósil, hacen impensable un origen que no fuese África para nuestra especie.

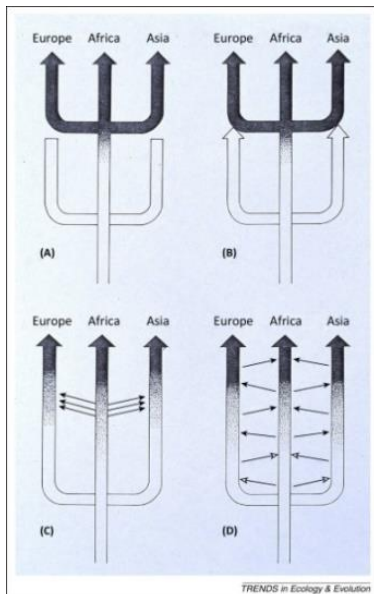


Figura 10: Diagramas de las distintas teorías sobre el origen de *H. sapiens*. A: Out-of-Africa. B: Out-of-Africa con hibridación. C: Asimilación. D: Multirregional. Stringer, C. Why we are not all multiregionalists now. *Trends in Ecology & Evolution* 29,248–251 (2014)

Actualmente se prefiere hablar de “hipótesis del reemplazamiento con hibridación” [37], llamada por otros autores “hipótesis de la asimilación”, que admite los casos de hibridación pero mantiene el papel vital de África y la estructura fundamental de la hipótesis del reemplazamiento [Fig10]. La comunidad científica es reticente a cambiar el paradigma y prefiere mantener la hipótesis de out-of-Africa con estas ligeras variaciones, pero quizás en unos años veamos una teoría que, aun manteniendo ese papel fundamental del continente africano, se desligue algo más de esta hipótesis dando una importancia mayor a estas hibridaciones.

6) Estudios posteriores al Proyecto Genoma Neandertal.

A) El descubrimiento de los denisovanos.

Apenas un mes antes de la publicación del borrador del genoma neandertal, científicos del instituto Max Planck publicaron un artículo sobre el genoma mitocondrial de una especie nueva de las montañas de Altai, Siberia. Los autores secuenciaron el genoma de un resto óseo de una falange encontrado en 2008 en las cuevas de Denisovia. De manera inesperada, este ADNmt era diferente no solo de humanos, sino también de neandertales [38]. Esto resultaba chocante, ya que no solo podría implicar el descubrimiento de una nueva especie con la que podríamos compartir algún tipo de parentesco, sino que los estudios estratigráficos revelaban que este individuo databa de entre 30.000-50.000 años, por lo que habría convivido en el tiempo con humanos y neandertales. Y no solo eso, sino que en esa misma cueva se han encontrado fósiles [10] y restos de ADNmt neandertal en el sedimento [39], por lo que habría muchas posibilidades de que ambas especies se hubiesen podido relacionar.

A día de hoy el registro fósil de los denisovanos es ínfimo: solo contamos con 5 restos fósiles de denisovanos; sin embargo, quizás gracias a que su descubrimiento ha sido contemporáneo a la publicación del Proyecto Genoma Neandertal, la cantidad estudios compensan esta falta de restos con creces.

Ya a finales del 2010, un artículo analizaba el ADN nuclear de Denisova 3 (el mismo que se usó para el artículo de ADNmt que ya hemos mencionado) y mostró nuevos datos como que los denisovanos son en realidad un grupo hermano de los neandertales con el que comparten un ancestro común (que dataría de unos 640.000 años) que a su vez comparte otro ancestro común con los *Homo sapiens* (datado en 804.000 años) [Fig11], y que los denisovanos también han dejado su huella en el genoma de distintas poblaciones humanas actuales [40]. En 2012 se logró ya una cobertura genética de 30x en el genoma denisovano que corroboró todos los datos anteriores salvo el de las fechas de divergencia entre neandertales y denisovanos; el equipo de científicos admitió que los datos proporcionados en el artículo de 2010 no debían ser correctos a raíz de los nuevos descubrimientos y esta vez sugirieron unas fechas de 170.000-700.000, años, según el método usado [41]. Además este trabajo hablaba sobre la posibilidad de cruzamiento entre neandertales y denisovanos, pero explicaban que los números que arrojaba el estudio de las variaciones de SNP indicaban que ese cruzamiento debió ocurrir antes del cruce de neandertales con humanos [41].

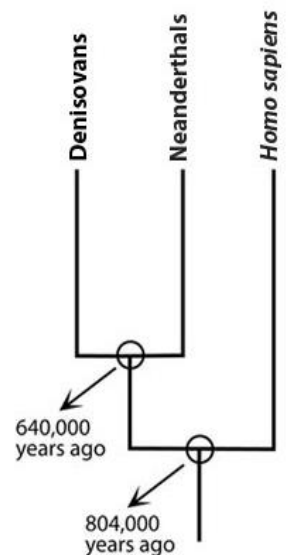


Figura 11: Filogenia de denisovanos, neandertales y sapiens con las fechas de divergencia.
https://evolution.berkeley.edu/evolibrary/news/100501_xwoman

Otro trabajo de gran relevancia fue un estudio genético realizado en 2014 con restos de homínidos de la Sima de los Huesos, que revelaba que estos últimos poseían un ADNmt más cercano al de denisovanos que al de neandertales [42], por lo que los flujos poblacionales de los homínidos en los últimos cientos de miles de años podrían ser mucho más complicados de lo que pensábamos. La presencia de ADNmt denisovano en un lugar tan alejado de Siberia no es fácilmente explicable, más cuando los restos de los que se ha extraído ese ADN poseen características morfológicas y ADN nuclear más cercano a los neandertales.

Meyer et al (2016) propone una explicación novedosa para esta discrepancia: que el ADNmt de los primeros neandertales sea similar al de denisovanos y que por procesos de deriva genética haya sido reemplazado por el ADNmt obtenido de restos fósiles neandertales más modernos [43] (recordemos que por ejemplo Vi33.16, que fue el resto principal en el Proyecto Genoma Neandertal, data de unos 40.000 años) [Fig12-b]. De esta manera y basándonos en la datación de los fósiles de la Sima de los Huesos podemos estimar un tiempo de divergencia entre denisovanos y neandertales de al menos unos 430.000 años, concordante con las fechas de 381.000-473.000 que arrojan los análisis y aproximaciones moleculares [10] más recientes (200.000 años más reciente que los datos estimados por Svante en 2010 [40] [Fig11]) [Fig12-c,d]. Más pruebas de esto fueron aportadas por un estudio

del ADN mitocondrial de un fémur neandertal datado de unos 124.000 años [Fig12-a], en el que los autores sostienen que es plausible que la variante de ADNmt de los denisovanos fuera común en las poblaciones neandertales de Eurasia hace cientos de miles de años y que fuera sustituida por la variante tipo neandertal [44]. La variante denisovana del ADNmt sería entonces la basal del grupo. Estas fechas de divergencia han sido confirmadas de nuevo recientemente en otro estudio que analizó secuencias génicas de neandertales modernos [45].

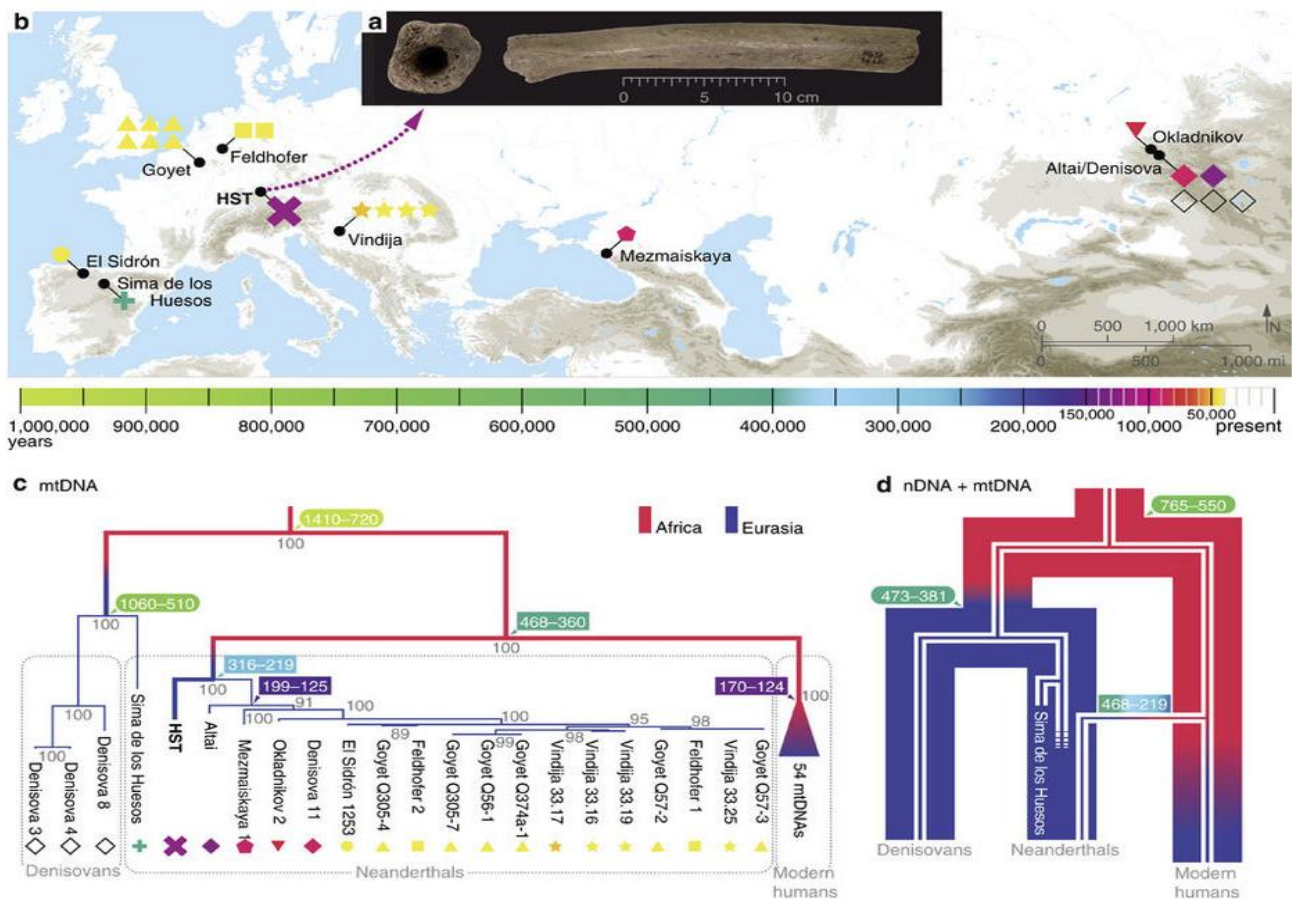


Figura 12: A: Imagen del fémur neandertal analizado. B: Mapa de los diferentes yacimientos fosiles y su edad. C: Filogenia usando secuencias de ADNmt. D: Filogenia usando ADNmt y ADNnuclear. Posth, C. et al. Deeply divergent archaic mitochondrial provides lower time boundary for African gene flow into Neanderthals. *Nature Communications* 8, (2017).

No obstante otros autores mantienen que el número de generaciones desde el ancestro común de neandertales y denisovanos hasta la separación de los dos linajes es muy pequeño, de unos pocos cientos de generaciones, y que habrían divergido hace 744.000 años [46]. Esta fecha no casa del todo bien con los tiempos de separación entre humanos arcaicos y el antepasado común de denisovanos y neandertales de los estudios más modernos, pero entraría dentro de los rangos (550.000-765.000) [36] [45]. El hallazgo de nuevos fósiles puede ser vital para resolver esta cuestión y es probable que en unos años tengamos ya un mayor consenso respecto a las fechas de divergencia y al movimiento de las poblaciones arcaicas en el globo.

De estos estudios queda claramente concluida la importancia del descubrimiento de los denisovanos para la comprensión de nuestro pasado y como el hallazgo de solo 5 restos óseos ha cambiado nuestra forma de comprender nuestra evolución. Hablaremos más de otras investigaciones con restos denisovanos en los siguientes apartados por la importante aportación que han tenido en los genomas de algunas poblaciones humanas, sobre todo del este de Asia y Oceanía.

B) Fechas de las hibridaciones

Una vez que se supo que existió flujo genético entre neandertales y *H. sapiens*, el siguiente punto a aclarar era cuándo ocurrió y cuánto tiempo duró ese flujo.

El artículo del borrador del genoma neandertal ya aproximaba unas fechas de 50.000-80.000 años y los datos parecían indicar que los encuentros entre ambas especies fueron muy escasos [29]. Siguiendo esta línea, en los años posteriores se publicó una serie de estudios que parecían reafirmar estas conclusiones; usando otras técnicas, como por ejemplo la comparación del desequilibrio de ligamiento de los genomas, los resultados arrojados eran similares [47].

Sin embargo, el descubrimiento y análisis del genoma denisovano ha cambiado la idea de un encuentro puntual y a día de hoy se estima que ha habido al menos 7 momentos en los que neandertales-denisovanos y sapiens se habrían cruzado. En este trabajo vamos a explicar solo aquellos en los que intervenga *Homo sapiens*, aunque es necesario decir que se conoce que neandertales y denisovanos se cruzaron entre sí y con otra especie desconocida de homínidos, que algunos expertos hipotetizan que pudiese ser *Homo erectus*.

El primer encuentro habría sido entre humanos arcaicos que salieron de África y neandertales. Este encuentro está relacionado con el suceso de reemplazo del ADNmt del que hablamos en el apartado anterior. Se piensa que una mujer sapiens se apareó con un neandertal macho y que el ADNmt que aportó esta mujer sapiens sería el que reemplazaría al ADNmt común en neandertales, de modo que el ADNmt que hemos establecido como tipo para los neandertales pudo provenir en su origen de sapiens. Este cruce se habría dado hace 220.000-470.000 años [Fig14] y se cree que fue muy pequeño pues no dejó marcas en el ADN nuclear, pero lo suficientemente grande como para reemplazar completamente al linaje mitocondrial de neandertales [44].

El segundo cruce habría sido entre sapiens no africanos y neandertales, en el que una primera oleada de humanos habría salido de África y habría dejado su huella genética (cuyo valor estaría entre el 1-2% del genoma) en las poblaciones neandertales de Altai [35]. Sin embargo, se duda que este legado genético saliese de esa zona, pues no se ha encontrado a día de hoy secuencias de ADN

humano en muestras neandertales de Europa [35] [45]. La edad de este cruce ha generado controversia, pues en el primer estudio publicado lo databan hace 100.000 años [Fig14] pero la secuenciación de un nuevo genoma completo de un individuo de Vindija (Vi33.19) parece sugerir que este cruce en la zona de Altai se habría dado bastante antes, hace 130.000-145.000 años [48], y el estudio más reciente, en la fecha de redacción del presente trabajo, retrasa todavía más su fecha, a unos 150.000 años [45].

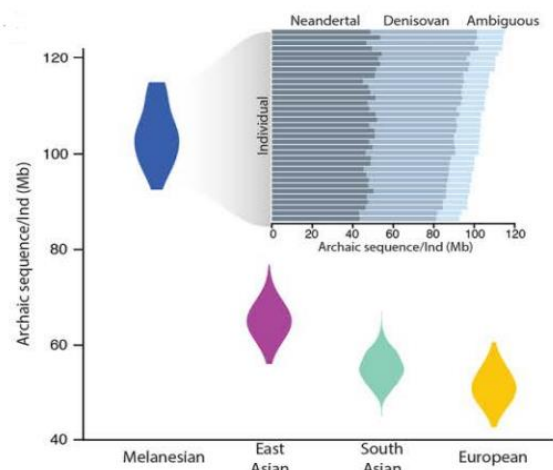
El tercer cruce se habría producido durante miles de años tras la salida de sapiens de África y neandertales, se habría dado en la zona de Oriente próximo y habría aportado el porcentaje neandertal de nuestro genoma del que hemos hablado ya. Sería el correspondiente al periodo de 50.000-80.000 años [29] [Fig14], aunque las fechas varían según autores.

El cuarto cruce se habría dado posteriormente entre el ancestro de sapiens europeos y asiáticos después de la separación del linaje melanesio. Esto se ha deducido por pequeñas diferencias entre poblaciones melanesias y asiáticas o europeas [49] [Fig13].

El quinto cruce se habría producido entre el ancestro de las poblaciones asiáticas, tras la divergencia con los ancestros europeos, y neandertales [49] [Fig14]. Por otra parte, los europeos habríamos mantenido el cruzamiento con neandertales en Europa unos cuantos miles de años más. El análisis de Oase 1, un fósil de humano anatómicamente moderno datado de unos 37.000-42.000 años, reveló que el sapiens al que pertenecía tenía un porcentaje genómico neandertal de un 6-9%, muy superior a cualquier otro humano europeo datado hasta la fecha, lo que significaría que era descendiente de una hibridación producida hace entre cuatro y seis generaciones [50]. Sin embargo, la comparación de sus secuencias arrojó que fue un linaje que desapareció y no contribuyó al genoma de las poblaciones humanas posteriores [50]. Aunque el linaje de Oase desapareciese, si es posible que otro prosperase y esto junto con el cruce de asiáticos-neandertales, podría explicar las pequeñas diferencias de ambas poblaciones respecto a las secuencias neandertales [Fig13] [Fig14].

Los melanesios por su parte se habrían cruzado con los denisovanos después del tercer cruce del que hemos hablado [51], pero lo habrían hecho con al menos 2 poblaciones distintas de denisovanos según los estudios más actuales [52]. [Fig13][Fig14]

Figura 13: Comparación del número de secuencias arcaicas en las diferentes poblaciones humanas actuales. Vernot, B. et al. Excavating Neandertal and Denisovan DNA from the genomes of Melanesian individuals. Science 352, 235–239 (2016).



A demás de todos los cruces que hemos mencionado, se sabe que *Homo sapiens* ha tenido también cruces con otras especies arcaicas en África y en Asia de las que aún poco se sabe. Hablaremos más del cruce con poblaciones arcaicas africanas en el siguiente apartado, pero no profundizaremos en ello puesto que los datos que poseemos sobre estas especies arcaicas no son todavía claros [53].

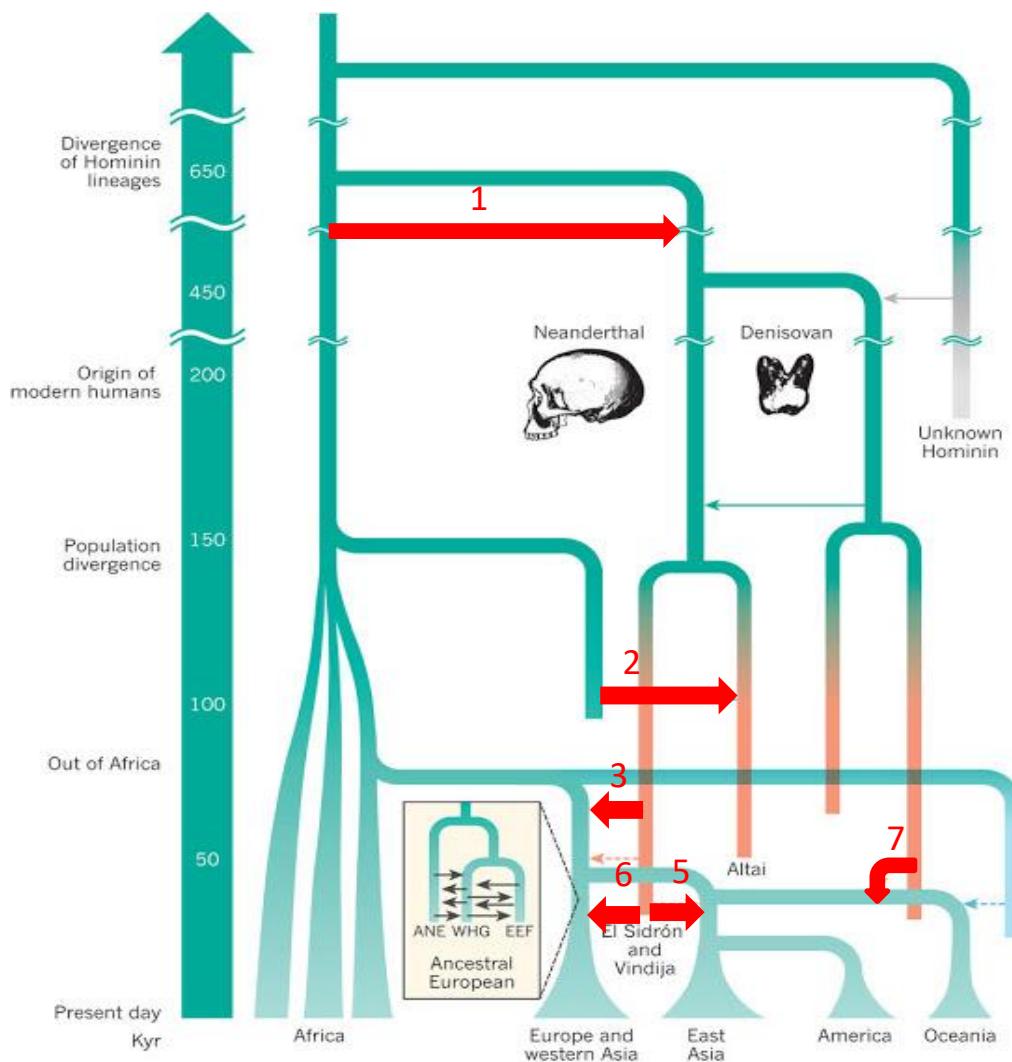


Figura 14: Esquema simplificado de los principales cruces entre neandertales, sapiens y denisovanos. Aparecen representados todos los cruces expuestos salvo el cuarto, debido a que la imagen establece una filogenia para las poblaciones melanesias ligeramente distinta. Nielsen, R. et al. Tracing the peopling of the world through genomics. Nature 541, 302–310(2017). Modificada

C) Porcentaje genoma hibridado

La siguiente pregunta a responder es cuánto de nuestro genoma proviene de esa hibridación con neandertales. El borrador del Proyecto Genoma Neandertal ya respondió de forma aproximada a esta pregunta; como ya dijimos, se había comparado las secuencias neandertales con secuencias humanas, concretamente de 5 poblaciones distintas: 3 poblaciones euroasiáticas (etnia francesa, etnia china Han y etnia de Papúa Nueva Guinea) y 2 poblaciones subsaharianas (etnia Yoruba y etnia San). El borrador arrojó un porcentaje de entre el 1-4% para las poblaciones euroasiáticas y hacía hincapié en que la población francesa era la menos parecida a los neandertales dentro de las euroasiáticas, pero no dieron cantidades más concretas ni una explicación a esta diferencia [29].

El descubrimiento de los denisovanos, unido al interés que despertó el éxito del Proyecto, impulsó estudios que trataron de arrojar cifras más concretas y explicar esa diferencia entre poblaciones euroasiáticas. De esta forma Reich en 2010 fue el primero en explicar, al menos parcialmente, esa diferencia existente, argumentando un flujo génico entre denisovanos y poblaciones melanesias [40] [Fig15]. Aun así, advertía que esta posibilidad era poco plausible, quizás porque el descubrimiento de los denisovanos era todavía novedoso y en aquel momento hablar sobre un cruce sapiens-denisovanos parecía algo arriesgado. Como ya hemos visto en el apartado anterior, los estudios posteriores no solo han dado la razón a Reich sino que hoy se piensa que han sido al menos dos los cruces con denisovanos.

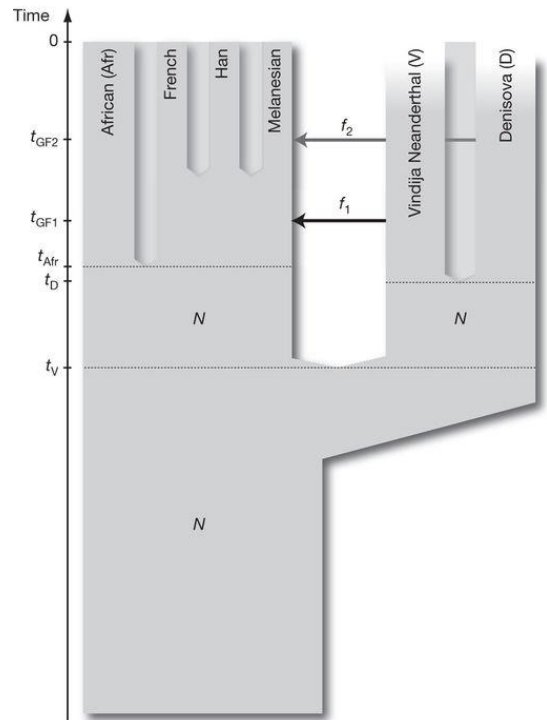


Figura 15: Representación de Reich para los flujos genéticos. Reich, D. et al. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova cave in Siberia. *Nature* 468, 1053–1060 (2010).

Las cifras de genoma neandertal han ido variando según han ido sucediéndose los descubrimientos. Las primeras cifras estimaban un 2,5% para las poblaciones euroasiáticas y el mismo 2,5%, sumado a un 5% adicional venido de los denisovanos, para los melanesios [40] [Fig16]. Por su parte, las poblaciones humanas africanas habrían recibido un 2% de poblaciones arcaicas [10] que habrían divergido hace unos 700.000 años de los humanos anatómicamente modernos. Estas poblaciones habrían habitado el centro de África y el cruce sería bastante moderno, hace unos 35.000 años [54]. Por desgracia el escenario africano no es tan sencillo, la gran cantidad de grupos étnicos que perduran en el continente africano conlleva una gran diversidad y estudios más recientes parecen indicar que los flujos genéticos con poblaciones arcaicas dentro del continente africano han sido muy complejos e indican que dichos flujos se habrían mantenido durante miles de años pero a niveles muy bajos [53]. Uno de los estudios comparó genomas de tres grupos étnicos africanos y descubrió que contenían secuencias que no solo diferían de las europeas/asiáticas, sino que diferían entre ellas [55]; en palabras de los propios investigadores: “There are about 2,000 ethnic groups in Africa and these are just three, imagine what else is out there.” Tishkoff (2012) [55].

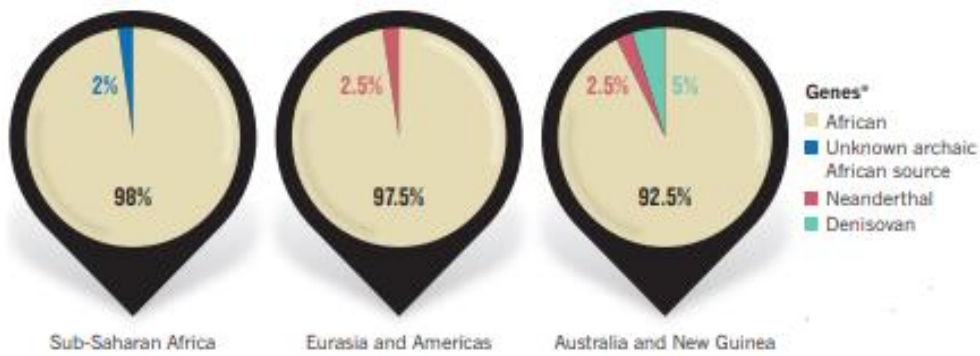


Figura 16: Representación del porcentaje del genoma perteneciente a poblaciones arcaicas. Stringer, C. What makes a modern human. *Nature* 485, 4–6 (2012). Modificado.

Sin embargo con la secuenciación completa del genoma del neandertal de Altai en 2014, se revisaron los datos y el porcentaje bajó para las poblaciones euroasiáticas quedando en un 1,5-2,1% [10]. La secuenciación de Vindija33.16, del que ya hemos hablado, ha aportado los datos más actuales a día de hoy, que se estiman en un 1,8-2,6% para las poblaciones no africanas fuera de Oceanía y distingue entre poblaciones del Oeste de Eurasia (1,8-2,4%) y las poblaciones del Este de Asia (2,3-2,6%) [48] [Fig17]; esta diferencia se debe a los cruces con neandertales que se dieron tras la separación de los linajes europeos y asiáticos de los que ya hablamos en el apartado anterior. Por su parte, las cifras de ADN denisovano no han cambiado y se sigue estimando un 5% para las poblaciones de Oceanía; la falta de restos fósiles de poblaciones arcaicas de esta zona dificulta un mayor estudio, pero el descubrimiento de nuevos restos muy probablemente haga variar esta cifra.

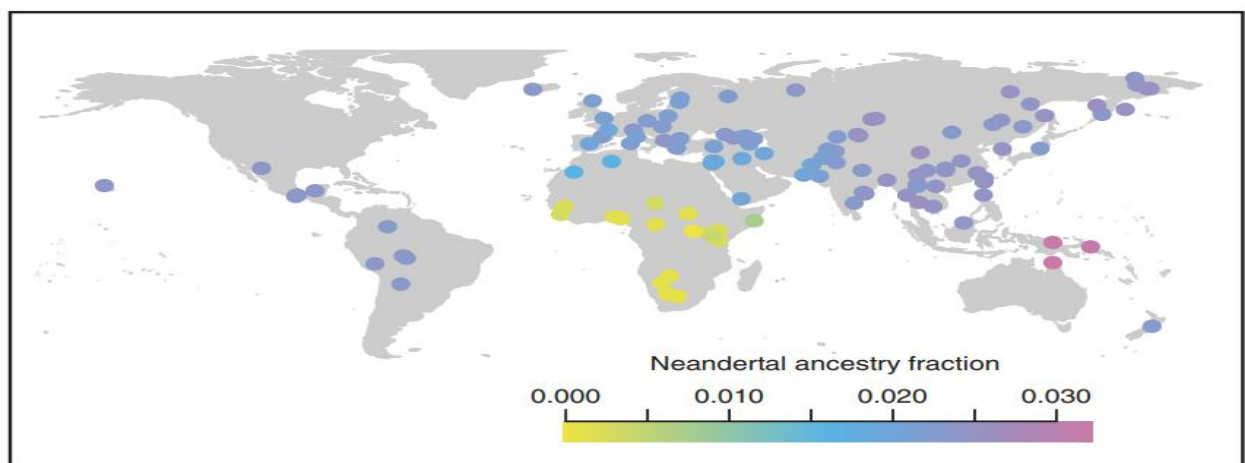


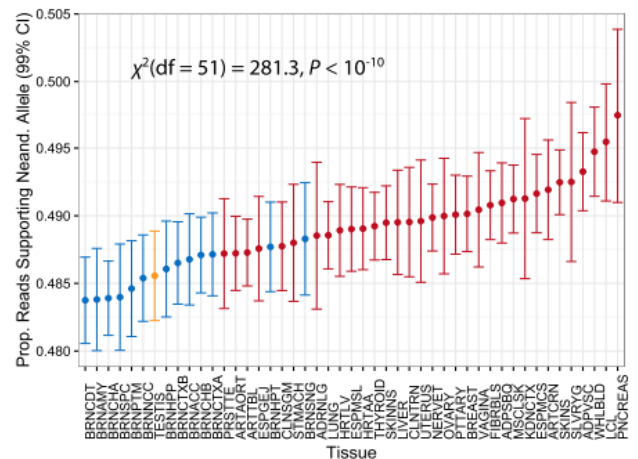
Figura 17: Representación gráfica del porcentaje de genoma neandertal estimado en las poblaciones humanas actuales. Prüfer, K. et al. A high-coverage Neandertal genome from Vindija Cave in Croatia. *Science* 358, 655–658 (2017).

Es merecido nombrar el estudio de Lohse y Frantz (2014) en el que usando un enfoque diferente para el modelo de especiación, se estimó un porcentaje mucho mayor (3,4-7,3%) para las poblaciones euroasiáticas. Este modelo parece funcionar mejor cuando las muestras son limitadas o se usan poblaciones arcaicas de las que apenas se conocen datos, pero no se ajusta tan bien cuando el número de poblaciones del estudio es grande [56].

7) Genes heredados

Ahora que ya hemos contestado a las preguntas de cuándo, dónde y cuánto, es momento de explicar qué nos han legado los neandertales. Si bien en el borrador del Proyecto Genoma Neandertal los científicos buscaron que nos diferenciaba de los neandertales, no llegaron a explicar en qué nos parecemos. Desde entonces se han sucedido los estudios en los que se ha asociado un origen neandertal a algunos de nuestros genes. En el presente trabajo explicaremos aquellos que tienen una función más destacada, aunque la lista y funciones de genes de origen neandertal engorden cada año gracias a nuevos descubrimientos.

Antes de comenzar a explicar dichos genes, es importante mencionar los resultados de un trabajo realizado en 2017 en el cual se comparó la expresión génica en tejidos entre personas con alelos neandertales y personas con alelos humanos. De los 52 tejidos que analizó el estudio se pudo ver que el alelo neandertal actuaba en un 25% de ellos, que los tejidos en donde menos se expresaban era en el cerebro y en los testículos, y que además aquellos alelos neandertales que actuaban allí eran muy similares a la versión derivada. De estos resultados los científicos han extraído la conclusión de que son estos dos tejidos, cerebro y testículos, aquellos que han evolucionado de una forma más rápida desde la divergencia de ambos linajes [57] [Fig18].



– Esquizofrenia y enfermedades mentales

Si bien cuando hablamos sobre los alelos que nos diferenciaban a humanos y neandertales mencionamos que nosotros poseíamos genes que nos predisponían a sufrir ciertas enfermedades mentales [29], parece que los neandertales nos han legado un gen que reduce el riesgo de padecer esquizofrenia. Es muy posible que este gen, ADAMTSL3, haya recibido una selección positiva ya que la esquizofrenia es una de las consecuencias de la evolución de nuestro cerebro y un gen que redujese ese riesgo de enfermarse habría conllevado una ventaja evolutiva. Así mismo se ha relacionado también ADAMTSL3 con problemas en el crecimiento que dan lugar a fenotipos de baja estatura o incluso con problemas de enanismo [57].

Por otra parte, la secuenciación de Vi33.19 dio resultados contradictorios con estos últimos, pues se descubrió una variante alélica relacionada con la esquizofrenia (rs16977195), otra relacionada con desórdenes alimenticios (rs74566133) y otra relacionada con la respuesta a drogas antipsicóticas (rs1459148) [48]. Es necesario pues la realización de más estudios para determinar hasta qué punto este legado neandertal influye, tanto para bien como para mal, en el desarrollo de desórdenes mentales.

– Queratina como adaptación a nuevos ambientes

Los genes que afectan a la queratina han sido el blanco de varios estudios relacionados con la hibridación de neandertales y humanos. Se ha visto que los neandertales nos han legado alelos relacionados con la formación de filamentos de queratina, que solo se encuentran en poblaciones no africanas. No solo eso sino que se ha estudiado más detenidamente dos haplotipos provenientes de neandertales: BNC2 que se encuentra en el cromosoma 9 y POU2F3 que se encuentra en el cromosoma 11. El resultado del estudio de ambos revela que BNC2 está relacionado con la pigmentación de la piel y se encuentra en un 70% de los individuos europeos y POU2F3, que está relacionado con la queratina del pelo, se encuentra en un porcentaje del 66% en las poblaciones del Este de Asia, mientras que su presencia en individuos europeos es muy rara. Los científicos apuntan a que estos genes relacionados con la queratina supondrían una ventaja evolutiva para los humanos que salían a ambientes que poco tenían que ver con las condiciones del continente africano, pero a las que los neandertales ya estaban adaptados [58].

– Aportaciones al sistema inmune

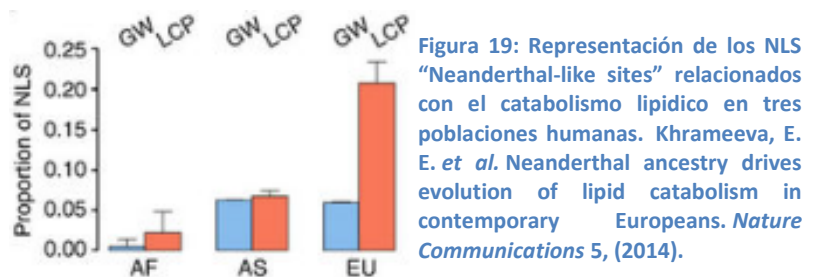
Los receptores Toll-like o TLR forman parte del sistema de receptores del sistema inmune innato y son uno de los componentes del sistema inmune más conservados en la escala evolutiva. Debido a esto, científicos han estudiado los TLR de humanos y observaron que las poblaciones no africanas poseían tres haplotipos del clúster TLR6-TLR1-TLR10 que podrían provenir de hibridaciones con poblaciones antiguas, en concreto dos haplotipos tendrían origen neandertal y otro haplotipo provendría de los denisovanos. Los autores relacionaron la posesión de dichos haplotipos con una menor susceptibilidad a *Helicobacter pylori* pero una mayor susceptibilidad a alergias [59].

Los genes HLA han despertado también mucha controversia, en especial el serotipo HLA-B73 que según algunos autores provendría de un cruce con denisovanos [60]. El sistema HLA permite el reconocimiento de antígenos, y que los denisovanos nos aportasen genes que nos permitieran reconocer antígenos a los que ellos ya estaban acostumbrados sería una buena forma de colonizar

nuevos ambientes. Sin embargo aunque esta idea se ha mantenido durante algunos años, nuevos estudios parecen indicar que ciertamente el serotipo HLA-B73 no proviene de una mezcla, sino que se habría mantenido desde un antepasado común [61]. Las aportaciones de nuevos serotipos de HLA provenientes de poblaciones arcaicas es un tema bastante discutido en la paleogenómica actual; se ha escrito también sobre otros serotipos (HLA-A11, HLA-C12, HLA-C15,...) [60] pero no se puede confirmar con seguridad, a día de hoy, que denisovanos y neandertales nos hayan legado genes que codifique para nuevos serotipos de HLA [62], aunque a priori pareciese una teoría bastante parsimoniosa.

– Catabolismo de lípidos

La comparación de las frecuencias de variantes genéticas implicadas en el catabolismo de lípidos parece indicar que la huella genética neandertal también tiene peso en este asunto. Estos genes parecen expresarse más en las poblaciones no africanas, y dentro de ellas su expresión es tres veces mayor en los individuos europeos. Esto se traduciría en una mayor rapidez para obtener energía a partir de las grasas, lo que sería una ventaja evolutiva para climas fríos; aunque un exceso en su expresión se ha relacionado con problemas como la obesidad o la diabetes [63] [Fig19].



– Retrovirus

Otro dato de interés fue el descubrimiento de secuencias de retrovirus en los genomas de neandertales y denisovanos. Aunque en el primer estudio que se realizó no se descubrió que esta información génica nos llegase por hibridación [64], un estudio posterior sí confirmó en nuestro genoma la presencia de secuencias de retrovirus que afectaron a estas poblaciones [65]. Si bien no se sabe mucho acerca de este tema, la posesión de estas secuencias génicas parece aportar una mayor susceptibilidad a padecer cáncer [65].

– Enfermedades

El uso de bases de datos de muestras biológicas parece un campo prometedor para futuras investigaciones sobre los genes compartidos y su función. De esta forma en 2016 unos investigadores usaron eMERGE, una base de datos de muestras biológicas de pacientes, con la que pudieron comparar los datos de más de 28.000 individuos y trataron de relacionar la presencia de genes de ascendencia neandertal con el riesgo de padecer distintas enfermedades. Los resultados

fueron que las variantes genéticas neandertales parecen elevar de manera considerable el riesgo de padecer depresión, trastornos emocionales o enfermedades como la queratosis actínica [66][Fig20]. Si bien en este trabajo ya hemos visto que los genes relacionados con la queratina parecen haber conllevado una ventaja evolutiva, no se sabe todavía por qué alelos que aumentan el riesgo de padecer enfermedades urinarias o a desarrollar una adicción a la nicotina se han mantenido en nuestro genoma, aunque lo más probable es que tengan un efecto ventajoso todavía desconocido o que se encuentren en desequilibrio de ligamiento con otros genes beneficiosos [66][Fig21].

Phenotype	Discovery (E1)		Replication (E2)		Replication (E2; two-GRM)	
	Risk explained	P	Risk explained	P	Risk explained	P
Actinic keratosis	0.64%	0.066	3.37%	0.0059	2.49%	0.036
Mood disorders	1.11%	0.0091	0.75%	0.018	0.68%	0.029
Depression	2.03%	0.0023	1.15%	0.020	1.06%	0.031
Obesity	0.59%	0.048	1.23%	0.030	0.39%	0.27
Seborrheic keratosis	0.77%	0.038	0.61%	0.045	0.41%	0.13
Overweight	0.60%	0.037	0.53%	0.052	0.23%	0.24
Acute upper respiratory infections	0.70%	0.043	0.56%	0.062	0.34%	0.18
Coronary atherosclerosis	0.68%	0.04	0.42%	0.098	0.34%	0.15

Figura 20: Enfermedades cuyo riesgo de padecer aumenta al portar alelos neandertales. Simonti, C. N. *et al.* The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. *Science* 351, 737–741 (2016).

Phenotype	Chr:position (hg19)	SNP	Flanking gene(s)
Hypercoagulable state	1:169593113	rs3917862	SELP
Protein-calorie malnutrition	1:234099819	rs12049593	SLC35F3
Symptoms involving urinary system	11:3867350	rs11030043	RHOG, STIM1
Tobacco use disorder	3:10962315	rs901033	SLC6A11

Figura 21: Genes perjudiciales que posiblemente se encuentren en desequilibrio de ligamiento con otros genes beneficiosos. Simonti, C. N. *et al.* The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. *Science* 351, 737–741 (2016).

8) Conclusiones

- No es posible concluir que neandertales y humanos sean dos especies diferentes, al menos usando la definición estricta de especie, debido a la hibridación que tuvo lugar entre ambos.
- Los estudios morfológicos no son concisos a la hora de resolver la cuestión de la hibridación y han sido necesarios estudios a nivel genético. Dentro de esos estudios genéticos fueron necesarios estudios a nivel del ADN nuclear, pues los estudios de ADN mitocondrial tampoco fueron capaces de solucionar la cuestión.
- Gracias al Proyecto Genoma Neandertal, podemos afirmar que todos los humanos tenemos una porción de ADN proveniente de hibridaciones con poblaciones arcaicas, siendo la neandertal una constante para todos los individuos no africanos.
- Los recientes descubrimientos, en especial el de los denisovanos, han sido claves a la hora de establecer filogenias más acertadas e inferir flujos génicos relacionados con las primeras poblaciones humanas.
- La herencia de los neandertales perdura en nuestro genoma y tiene implicaciones en nuestra biología actual.

9) Bibliografía

- [1] Schlebusch, C. M. et al. Southern African ancient genomes estimate modern human divergence to 350,000 to 260,000 years ago. *Science* 358,652–655 (2017).
- [2] Hublin, J. J. et al. New fossils from Jebel Irhoud, Morocco and the pan-African origin of *Homo sapiens*. *Nature* 546, 289–292 (2017).
- [3] Wolpoff, M. H., Wu, X. Z., & Thorne, A. G. Modern *Homo sapiens* origins: a general theory of hominid evolution involving the fossil evidence from East Asia. En F. H. Smith & F. Spencer (Eds.), *The Origins of Modern Humans. A World Survey of the Fossil Evidence*(pp. 411–483). Alan R. Liss (1984).
- [4] Cann, R. L., Stoneking, M. & Wilson, A. C. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 325,31–36 (1987).
- [5] King, W. B. R. The reputed fossil man of the Neanderthal. *Quarterly Journal of Science* 1, 88–97 (1864).
- [6] Friedemann Schrenk Stephanie Müller. The Neanderthals. *Journal of Chemical Information and Modeling* 53, 160 (2009).
- [7] Finlayson, C. et al. Late survival of Neanderthals at the southernmost extreme of Europe. *Nature* 443, 850–853 (2006).
- [8] Cela Conde, C.J. y F.J. Ayala. *Evolución Humana, el camino hacia nuestra especie*. Alianza Editorial, Madrid (2013).
- [9] Stringer, C. & Gamble, C. *In Search of the Neanderthals: Solving the Puzzle of Human Origins*. Cambridge Archaeological Journal 4, 95–119 (1994).
- [10] Prüfer, K. et al. The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* 505, 43–49 (2014).
- [11] Holen, S. R. et al. A 130,000-year-old archaeological site in southern California, USA. *Nature* 544, 479–483 (2017).
- [12] Mayr, E. *Systematics and the Origin of Species*. Columbia Univ. Press, New York. (1942)
- [13] Jordá Pardo, J. F., Menéndez Fernández, M., Carral González, P., Quesada López, J. M. & Wood, R. Geoarchaeology and Chronostratigraphy of the Middle-Upper palaeolithic transition at the cave of La Güelga (Cangas de Onís, Asturias, Spain). *Pleistocene foragers on the Iberian Peninsula: Their culture and environment*. 7, 85–106 (2013).
- [14] McCown, T. & Keith, A. The Stone Age of Mount Carmel. *Nature* II, 837–839 (1939).
- [15] Howell, F. C. Upper Pleistocene stratigraphy and early man in the Levant. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 103, 1–65 (1959).

- [16] Duarte, C. et al. The early Upper Paleolithic human skeleton from the Abrigo do Lagar Velho (Portugal) and modern human emergence in Iberia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 7604–9 (1999).
- [17] Tattersall, I. & Schwartz, J. H. Hominids and hybrids: The place of Neanderthals in human evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96, 7117–7119 (1999).
- [18] Krings, M. et al. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell* 90, 19–30 (1997).
- [19] Ovchinnikov, I. V. et al. Molecular analysis of Neandertal DNA from the northern Caucasus. *Nature* 404, 490–493 (2000).
- [20] Adcock, G. J. et al. Mitochondrial DNA sequences in ancient Australians: Implications for modern human origins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 537–42 (2001).
- [21] Trinkaus E. The Neandertal paradox. En: Finlayson C, editor. *Neanderthals and modern humans in late Pleistocene Eurasia, Gibraltar: The Gibraltar Museum*; pp. 73–74 (2001).
- [22] Serre, D. et al. in *Early Modern Humans at the Moravian Gate: The Mladeč Caves and their Remains* 491–503. Springer Vienna. (2006).
- [23] Green, R. E. et al. A Complete Neandertal Mitochondrial Genome Sequence Determined by High-Throughput Sequencing. *Cell* 134, 416–426 (2008).
- [24] Plagnol, V. & Wall, J. D. Possible ancestral structure in human populations. *PLoS Genetics* 2,e105 (2006).
- [25] Jacob, S. “Neandertal Genome to be Deciphered”. Max Planck Institute. 20 de Julio de 2006.
- [26] Green, R. E. et al. Analysis of one million base pairs of Neandertal DNA. *Nature* 444, 330–336 (2006).
- [27] Noonan, J. P. et al. Sequencing and analysis of Neandertal genomic DNA. *Science* 314,1113–1118 (2006).
- [28] Wall, J. D. & Kim, S. K. Inconsistencies in neandertal genomic DNA sequences. *PLoS Genetics* 3, 1862–1866 (2007).
- [29] Green, R. E. et al. A draft sequence of the neandertal genome. *Science* 328, 710–722 (2010).
- [30] Jacob, S. “Entire Neandertal Genome Decoded”. Max Planck Institute. 19 de marzo de 2013.
- [31] Mason, P. H. & Short, R. V. Neandertal-human hybrids. *Hypothesis* 9, 1–5 (2011).
- [32] Currat, M. & Excoffier, L. Strong reproductive isolation between humans and Neandertals inferred from observed patterns of introgression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, 15129–15134 (2011).
- [33] Mendez, F. L., Poznik, G. D., Castellano, S. & Bustamante, C. D. The Divergence of Neandertal and Modern Human Y Chromosomes. *The American Journal of Human Genetics* 98, 728–734 (2016).

- [34] Neves, A. G. M. & Serva, M. Extremely rare interbreeding events can explain Neandertal DNA in modern humans. *Chaos* 19, 015109 (2009) q-bio.vol.PE, 1103.4621v1 (2011).
- [35] Kuhlwilm, M. et al. Ancient gene flow from early modern humans into Eastern Neanderthals. *Nature* 530, 429–433 (2016).
- [36] Mendez, F. L. et al. An African American paternal lineage adds an extremely ancient root to the human y chromosome phylogenetic tree. *American Journal of Human Genetics* 92, 454–459 (2013).
- [37] Stringer, C. Why we are not all multiregionalists now. *Trends in Ecology & Evolution* 29, 248–251 (2014).
- [38] Krause, J. et al. The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia. *Nature* 464, 894–897 (2010).
- [39] Slon, V. et al. Neandertal and Denisovan DNA from Pleistocene sediments. *Science* 356, 605–608 (2017).
- [40] Reich, D. et al. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova cave in Siberia. *Nature* 468, 1053–1060 (2010).
- [41] Meyer, M. et al. A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science* 338, 222–226 (2012).
- [42] Meyer, M. et al. A mitochondrial genome sequence of a hominin from Sima de los Huesos. *Nature* 505, 403–406 (2014)
- [43] Meyer, M. et al. Nuclear DNA sequences from the Middle Pleistocene Sima de los Huesos hominins. *Nature* 531, 504–507 (2016).
- [44] Posth, C. et al. Deeply divergent archaic mitochondrial genome provides lower time boundary for African gene flow into Neanderthals. *Nature Communications* 8, (2017).
- [45] Hajdinjak, M. et al. Reconstructing the genetic history of late Neanderthals. *Nature* 555,652–656 (2018).
- [46] Rogers, A. R., Bohlender, R. J. & Huff, C. D. Early history of Neanderthals and Denisovans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 201706426 (2017).
- [47] Sankararaman, S., Patterson, N., Li, H., Pääbo, S. & Reich, D. The Date of Interbreeding between Neandertals and Modern Humans. *PLoS Genetics* 8, (2012).
- [48] Prüfer, K. et al. A high-coverage Neandertal genome from Vindija Cave in Croatia. *Science* 358, 655–658 (2017).
- [49] Vernot, B. et al. Excavating Neandertal and Denisovan DNA from the genomes of Melanesian individuals. *Science* 352, 235–239 (2016).
- [50] Fu, Q. et al. An early modern human from Romania with a recent Neandertal ancestor. *Nature* 524, 216–219 (2015).

- [51] Browning, S. R., Browning, B. L., Zhou, Y., Tucci, S. & Akey, J. M. Analysis of Human Sequence Data Reveals Two Pulses of Archaic Denisovan Admixture. *Cell* 173, 53–61.e9 (2018).
- [52] Within, T. P. The Predecessors Within . . . *Cell* 173, 6–7 (2018).
- [53] Hsieh, P. H. et al. Model-based analyses of whole-genome data reveal a complex evolutionary history involving archaic introgression in Central African Pygmies. *Genome Research* 26, 291–300 (2016).
- [54] Hammer, M. F., Woerner, A. E., Mendez, F. L., Watkins, J. C. & Wall, J. D. Genetic evidence for archaic admixture in Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, 15123–15128 (2011).
- [55] Callaway, E. Hunter-gatherer genomes a trove of genetic diversity. *Nature News*, 26 de Julio de 2012.
- [56] Lohse, K. & Frantz, L. A. F. Neandertal admixture in eurasia confirmed by maximum-likelihood analysis of three genomes. *Genetics* 196, 1241–1251 (2014).
- [57] McCoy, R. C., Wakefield, J. & Akey, J. M. Impacts of Neandertal-Introgressed Sequences on the Landscape of Human Gene Expression. *Cell* 168, 916–927.e12 (2017).
- [58] Vernot, B. & Akey, J. M. Resurrecting surviving Neandertal lineages from modern human genomes. *Science* 343, 1017–1021 (2014).
- [59] Dannemann, M., Andrés, A. M. & Kelso, J. Introgression of Neandertal- and Denisovan-like Haplotypes Contributes to Adaptive Variation in Human Toll-like Receptors. *American Journal of Human Genetics* 98, 22–33 (2016).
- [60] Abi-Rached, L. et al. The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans. *Science* 334, 89–94 (2011).
- [61] Yasukochi, Y. & Ohashi, J. Elucidating the origin of HLA-B*73 allelic lineage: Did modern humans benefit by archaic introgression? *Immunogenetics* 69, 63–67 (2017).
- [62] Meyer, D., Vitor, V. R., Bitarello, B. D., Débora, D. Y. & Nunes, K. A genomic perspective on HLA evolution. *Immunogenetics* 70, 5–27 (2018).
- [63] Khrameeva, E. E. et al. Neandertal ancestry drives evolution of lipid catabolism in contemporary Europeans. *Nature Communications* 5, (2014).
- [64] Agoni, L., Golden, A., Guha, C. & Lenz, J. Neandertal and Denisovan retroviruses. *Current Biology* 22, (2012).
- [65] Marchi, E., Kanapin, A., Byott, M., Magiorkinis, G. & Belshaw, R. Neandertal and Denisovan retroviruses in modern humans. *Current Biology* 23, (2013).
- [66] Simonti, C. N. et al. The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. *Science* 351, 737–741 (2016).