

Svante Pääbo

# El hombre de Neandertal

En busca de genomas perdidos

Traducción de Federico Zaragoza



**Alianza** editorial  
El libro de bolsillo

Título original: *Neanderthal Man. In Search of Lost Genomes*

Primera edición: 2015  
Segunda edición: 2023

Diseño de colección: Estrada Design  
Diseño de cubierta: Manuel Estrada  
Fotografía de Javier Ayuso

Reservados todos los derechos. El contenido de esta obra está protegido por la Ley, que establece penas de prisión y/o multas, además de las correspondientes indemnizaciones por daños y perjuicios, para quienes reprodujeren, plagiaren, distribuyeren o comunicaren públicamente, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la preceptiva autorización.



© 2014 by Svante Pääbo. All rights reserved  
© de la traducción: Federico Zaragoza Alberich, 2015  
© Alianza Editorial, S. A., Madrid, 2015, 2023  
Calle Valentín Beato, 21  
28037 Madrid  
[www.alianzaeditorial.es](http://www.alianzaeditorial.es)

ISBN: 978-84-1148-369-8  
Depósito legal: M. 17.000-2023  
Printed in Spain

Si quiere recibir información periódica sobre las novedades de Alianza Editorial, envíe un correo electrónico a la dirección: [alianzaeditorial@anaya.es](mailto:alianzaeditorial@anaya.es)



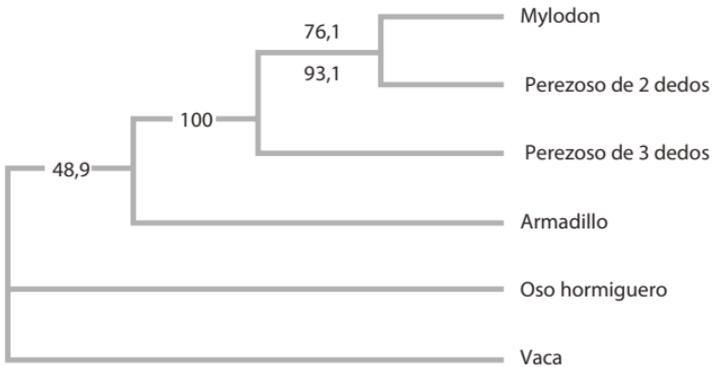
3.1 Una rata canguro de cien años de antigüedad y una actual del Museo de Zoología de los Vertebrados de la Universidad de California en Berkeley. Foto: UC en Berkeley.



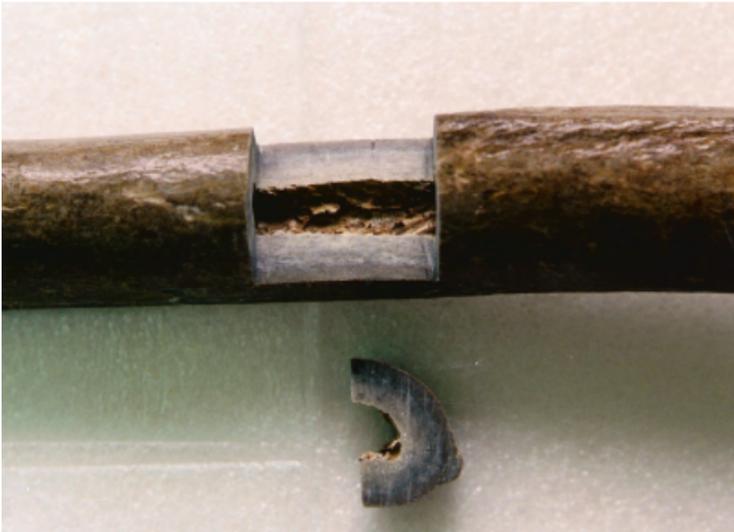
4.1 Oliva y Matthias en el primer «cuarto limpio» de Múnich. Foto: Universidad de Múnich.



5.1. Reconstrucción de un esqueleto de perezoso de tierra.



5.2. Árbol que muestra que el *Mylodon* está más estrechamente relacionado con el perezoso de dos dedos que con el de tres, lo que sugiere que los perezosos empezaron a vivir en los árboles dos veces durante su historia. En Matthias Höss *et al.*, «Molecular phylogeny of the extinct ground sloth *Mylodon darwini*», *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93, 181-185 (1996).



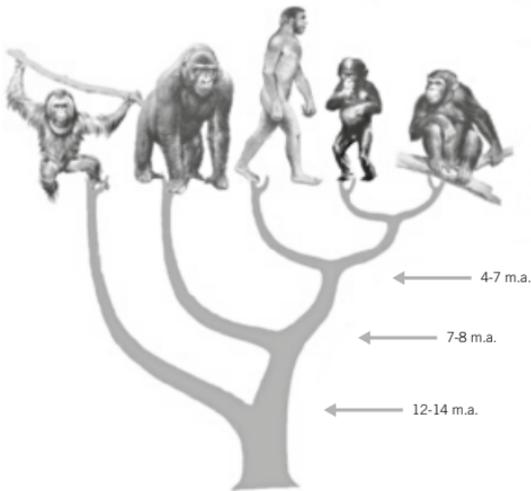
5.3. Hueso de la parte superior del brazo derecho del espécimen tipo neandertal con la muestra sacada por Ralf Schmitz en 1996. Foto: R. W. Schmitz LVR-LandesMuseum Bonn.



6.1 Cueva de Vindija en Croacia. Foto: J. Krause, MPI-EVA.



7.1. El más interior de nuestros «cuartos limpios» en el Instituto Max Planck de Leipzig. Foto: MPI-EVA.



8.1 Árbol de humanos y grandes simios que muestra tiempos aproximados en que pudieron haber compartido ancestros comunes (aunque estas fechas son muy imprecisas). Modificado a partir de Henrik Kaessmann y Svante Paäbo, «The genetical history of humans and the great apes», *Journal of Internal Medicine* 251: 1-18 (2002).

# Índice

11	Listado de ilustraciones
17	Prefacio
19	1. Neandertal <i>ex machina</i>
53	2. Momias y moléculas
75	3. La amplificación del pasado
95	4. Dinosaurios en el laboratorio
119	5. Frustraciones humanas
140	6. Una conexión croata
149	7. Un nuevo hogar
167	8. Controversias multirregionales
181	9. Test nucleares
191	10. Hacia lo nuclear
214	11. Inicio del Proyecto Genoma
236	12. Huesos duros
257	13. El diablo está en los detalles
272	14. Cartografía del genoma
282	15. De los huesos al genoma
298	16. ¿Flujo de genes?
313	17. Primeras revelaciones
323	18. ¡Flujo de genes!
342	19. La muchedumbre de reemplazamiento
355	20. ¿Esencia humana?

371	21. La publicación del genoma
390	22. Un dedo muy peculiar
409	23. El pariente neandertal
431	Epílogo
437	Índice analítico

*Para Linda, Rune y Freja*



# Listado de ilustraciones

- 1.1 Esqueleto neandertal reconstruido (izquierda) y esqueleto humano actual (derecha). Ken Mowbray, Blaine Maley, Ian Tattersall, Gary Sawyer, American Museum of Natural History.
- 1.2 Reconstrucción de una muestra de mtDNA del neandertal del valle de Neander. Arriba se muestra una secuencia de referencia moderna. Cada línea de debajo representa una molécula clonada amplificada a partir del espécimen tipo de neandertal. Donde esas secuencias son idénticas a la secuencia de referencia, he puesto un punto; donde difieren del nucleótido, las he escrito. En la línea inferior está la secuencia del nucleótido de neandertal reconstruida. En cada posición, requerimos que se vea un cambio con respecto a la secuencia de referencia en una mayoría de los clones y en al menos dos experimentos de PCR independientes (los mostrados u otros). En Matthias Krings *et al.*, «Neandertal DNA se-

quences and the origin of modern humans», *Cell* 90, 19-30 (1997).

- 1.3 Árbol de mtDNA, que ilustra cómo los mtDNA de personas vivas en la actualidad rastrean su ascendencia hasta un mtDNA de ancestro común (el llamado Eva mitocondrial, indicado por un círculo) que existió más recientemente que el ancestro de mtDNA compartido con el neandertal. Las diferencias de nucleótidos se usan para inferir el orden de ramificación, y los números refieren el apoyo estadístico al orden de ramificación mostrado. Modificado a partir de Matthias Krings *et al.*, «Neanderthal DNA sequences and the origin of modern humans», *Cell* 90, 19-30 (1997).
- 2.1 Imagen microscópica de tejido de cartílago de una momia egipcia de Berlín. En algunas lagunas, los restos celulares se mantienen iluminados, lo cual sugiere que puede haberse conservado DNA. Foto: S. Pääbo, Universidad de Upsala.
- 3.1 Una rata canguro de cien años de antigüedad y una actual del Museo de Zoología de los Vertebrados de la Universidad de California en Berkeley. Foto: UC en Berkeley.
- 4.1 Oliva y Matthias en el primer «cuarto limpio» de Múnich. Foto: Universidad de Múnich.
- 5.1 Reconstrucción de un esqueleto de perezoso de tierra.
- 5.2 Árbol que muestra que el *Mylodon* está más estrechamente relacionado con el perezoso de dos dedos que con el de tres, lo que sugiere que los perezosos empezaron a vivir en los árboles dos veces durante su historia. En Matthias Höss *et al.*, «Molecular phylogeny of the extinct ground sloth *Mylodon darwini*», *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93, 181-185 (1996).

- 5.3 Hueso de la parte superior del brazo derecho del espécimen tipo neandertal con la muestra sacada por Ralf Schmitz en 1996. Foto: R. W. Schmitz LVR-LandesMuseum Bonn.
- 6.1 Cueva de Vindija en Croacia. Foto: J. Krause, MPI-EVA.
- 7.1. El más interior de nuestros «cuartos limpios» en el Instituto Max Planck de Leipzig. Foto: MPI-EVA.
- 8.1 Árbol de humanos y grandes simios que muestra tiempos aproximados en que pudieron haber compartido ancestros comunes (aunque estas fechas son muy imprecisas). Modificado a partir de Henrik Kaessmann y Svante Pääbo, «The genetical history of humans and the great apes», *Journal of Internal Medicine* 251: 1-18 (2002).
- 9.1 Secuencias clonadas de DNA a partir de tres amplificaciones de un fragmento de gen nuclear de un mamut de 14.000 años de edad. La flecha señala la primera posición heterocigótica o SNP nunca antes vista del Pleistoceno tardío. En A. D. Greenwood *et al.*, «Nuclear DNA sequences from Late Pleistocene megafauna», *Molecular Biology and Evolution* 16, 1466-1473 (1999).
- 12.1 El hueso 33.16 de la cueva de Vindija que utilizamos para secuenciar el genoma neandertal. Ha sido aplastado, presumiblemente para sacarle el nutritivo tuétano. Foto: Christine Verna, MPI-EVA.
- 12.2 Svante Pääbo en la entrada de la cueva de El Sidrón (Asturias) junto al equipo de excavación de la campaña arqueológica de 2007. Sentado en el centro, Svante Pääbo; de pie con gafas, Javier Fortea; detrás con los brazos cruzados, Carles Lazuela, biólogo de la Universidad de Barcelona; y detrás con barba, Marco de la Rasilla, actual director

- de estas excavaciones. En ese momento, 2007, Javier For-  
tea y Marco de la Rasilla eran codirectores de las excava-  
ciones. © Equipo de Investigación de El Sidrón.
- 12.3 Svante Pääbo y Antonio Rosas, paleobiólogo del Mu-  
seo Nacional de Ciencias Naturales de Madrid, que esta-  
blecieron un acuerdo de colaboración científica en el  
Proyecto Genoma Neandertal, Madrid, 20 de marzo de  
2007. Foto: Efe.
- 12.4 Pavao Rudan, Željko Kučan e Ivan «Johnny» Gušić,  
los tres miembros de la Academia Croata de Ciencias que  
hicieron posible que pudiéramos muestrear huesos nean-  
dertales de la cueva de Vindija. Foto: P. Rudan, HAZU.
- 12.5 Muestreado de un hueso neandertal con una fresa es-  
téril. Foto: MPI-EVA.
- 13.1 El grupo del Genoma Neandertal en Leipzig en 2010.  
De izquierda a derecha: Adrian Briggs, Hernan Burbano,  
Matthias Meyer, Anja Heinze, Jesse Dabney, Kay Prüfer,  
yo, un esqueleto neandertal reconstruido, Janet Kelso,  
Tomi Maričić, Qiaomei Fu, Udo Stenzel, Johannes Krau-  
se, Martin Kircher. Foto: MPI-EVA.
- 17.1 Reunión del consorcio en Dubrovnik, Croacia, en fe-  
brero de 2009. Foto: S. Pääbo, MPI-EVA.
- 18.1 Si los neandertales se mezclaron con los primitivos  
humanos modernos que dejaron África, y estos siguieron  
poblando el resto del mundo fuera de África, llevarían  
consigo DNA neandertal a regiones en las que los nean-  
dertales nunca habían existido. Por ejemplo, incluso en  
China, aproximadamente un 2% del DNA de personas  
procede de los neandertales.
- 22.1 Anatoly Derevianko con sus colegas. Foto: Bence  
Viola, MPI-EVA.

- 22.2 El pequeño hueso del dedo meñique descubierto en 2008 por Anatoly Derevianko y Michael Shunkov en la cueva de Denisova. Foto: MPI-EVA.
- 22.3 El molar de Denisova. Foto: Bence Viola, MPI-EVA.
- 23.1. Monty Slatkin, Anatoly Derevianko y David Reich, en una reunión en la cueva de Denisova en 2011. Foto: Bence Viola, MPI-EVA.



# Prefacio

La idea de escribir este libro me fue sugerida por primera vez por John Brockman. Sin su iniciativa y sus ánimos, nunca me hubiera tomado el tiempo de escribir un manuscrito mucho más largo que los breves artículos científicos que acostumbro firmar. Sin embargo, una vez que me puse a ello, disfruté del proceso. ¡Gracias por conseguir que ocurriera!

Muchas personas me han ayudado leyendo el texto y sugiriéndome mejoras. En primer lugar, le doy las gracias a mi mujer, Linda Vigilant, quien además siempre apoyó mi esfuerzo, aunque ello supusiera estar alejado de la familia. Fueron excelentes editores Sarah Lippincot, Carol Rowney, Christine Arden y, sobre todo, Tom Kelleher, de Basic Books. Espero haber aprendido de ellos. Carl Hannestad, Kerstin Lexander, Viola Mittag y otros leyeron partes o la totalidad del texto y me hicieron sugerencias útiles. Souken Danjo me proporcionó hospi-

talidad en Saikouji durante parte del tiempo en que necesité retirarme del mundo.

Relato los acontecimientos según los recuerdo. Pero sospecho que puedo haber mezclado o confundido algunos en concreto aquí y allá –por ejemplo, a propósito de varias reuniones y viajes a Berlín, a la empresa 454 Life Sciences, etcétera–. También, como es obvio, relato los acontecimientos desde mi propia experiencia subjetiva, intentando darles crédito (y lo contrario) cuando, en mi opinión, es preciso. Soy consciente de que esta perspectiva no es la única manera posible de considerar estos acontecimientos. Para no recargar el texto con demasiados nombres y detalles, me he contenido a la hora de mencionar a muchas personas que sin embargo eran importantes. Pido disculpas a todas las que se sientan indebidamente ignoradas.

## 1. Neandertal *ex machina*

Una noche de 1996, tarde, cuando acababa de adormirme en la cama, sonó mi teléfono. Quien llamaba era Matthias Krings, un estudiante de grado de mi laboratorio en el Instituto zoológico de la Universidad de Múnich. Todo lo que dijo fue: «No es humano».

«Voy para allá», murmuré, me puse algo de ropa, y atravesé la ciudad en coche hacia el laboratorio. Aquella tarde, Matthias había puesto en marcha nuestras máquinas de secuenciación de DNA, alimentándolas con fragmentos de DNA que había extraído y amplificado a partir de un fragmento de hueso de un brazo neandertal conservado en el Rheinisches Landesmuseum de Bonn. Años de resultados decepcionantes me habían enseñado a mantener bajas mis expectativas. Con toda probabilidad, lo que fuera que hubiéramos extraído sería DNA bacteriano o humano que se hubiera infiltrado en el hueso en algún momento de los 140 años desde que se había

desenterrado. Pero por teléfono Matthias sonaba emocionado. ¿Podía haber recuperado material genético de un neandertal? Parecía demasiado esperar.

En el laboratorio me encontré a Matthias con Ralf Schmitz, un joven arqueólogo que nos había ayudado a conseguir el permiso para sacar el fragmento de hueso del brazo del fósil neandertal almacenado en Bonn. Apenas podían controlar su entusiasmo al mostrarme la tira de A, C, G y T que salía de uno de los secuenciadores. Ni ellos ni yo habíamos visto nada igual hasta entonces.

Lo que para los no iniciados puede parecer una secuencia casual de cuatro letras es de hecho la abreviatura de la estructura química del DNA, el material genético almacenado casi en cada célula del cuerpo. Las dos cadenas de la famosa doble hélice de DNA se componen de unidades que contienen los nucleótidos adenina, timina, guanina y citosina, abreviados A, T, G y C. El orden en el que aparecen estos nucleótidos establece la información genética necesaria para formar nuestro cuerpo y dar soporte a sus funciones. La pieza concreta de DNA que estábamos viendo era parte del genoma mitocondrial –abreviado, mtDNA– que se transmite en las células del óvulo de todas las madres a sus hijos. Varios centenares de copias de este mtDNA se almacenan en las mitocondrias, diminutas estructuras en las células, y este mtDNA especifica la información necesaria para que dichas estructuras cumplan su función de producir energía. Cada uno de nosotros tiene solo un tipo de mtDNA, que comprende un mero 0,0005% de nuestro genoma. Como tenemos en cada célula muchos miles de copias de solo ese único tipo, es bastante fácil de estudiar, a dife-

rencia del resto de nuestro DNA, del cual solo hay dos copias almacenadas en el núcleo de la célula, una de nuestra madre y una de nuestro padre. En 1996 ya se habían estudiado secuencias de mtDNA en miles de humanos de todo el mundo. Normalmente, estas secuencias se comparaban con la primera secuencia determinada de mtDNA humano, y a su vez esta secuencia de referencia común pudo utilizarse para elaborar una lista de qué diferencias se veían en qué posiciones. Lo que nos emocionaba era que la secuencia que habíamos determinado del hueso neandertal contenía cambios que no se habían visto en ninguna de las de miles de humanos. Apenas podía creerme que lo que estábamos viendo fuera real.

Como siempre me ocurre frente a resultados emocionantes o inesperados, fui pronto presa de las dudas. Busqué cualquier posibilidad de que pudiéramos estar equivocados. Quizá alguien había utilizado cola elaborada con piel de vaca para tratar los huesos en algún momento, y estábamos viendo mtDNA de vaca. No: lo comparamos de inmediato con mtDNA de vaca (que otros habían secuenciado ya) y descubrimos que era muy distinto. Esta nueva secuencia de mtDNA estaba claramente cerca de las secuencias humanas, aunque era un poco distinta de todas ellas. Empecé a pensar que, en efecto, esta era la primera muestra de DNA extraída y secuenciada de una forma humana extinguida.

Abrimos una botella de champán que guardábamos en un frigorífico de la sala de café del laboratorio. Sabíamos que, si lo que estábamos viendo era de verdad DNA neandertal, se habían abierto enormes posibilidades. Podría ser posible algún día comparar genes completos, o

cualquier gen específico, de neandertales con los genes correspondientes a personas vivas actuales. Mientras volvía a casa andando por un Múnich oscuro y callado (había tomado demasiado champán como para conducir), apenas podía creer lo que había ocurrido. De vuelta a la cama, no pude dormir. Seguí pensando en los neandertales, y en el espécimen cuyo mtDNA parecía que acabábamos de capturar.

En 1856, tres años antes de la publicación de *El origen de las especies* de Darwin, los trabajadores que despejaban una pequeña cueva en una cantera en el valle de Neander, unos diez kilómetros al este de Düsseldorf, descubrieron la parte superior de un cráneo y algunos huesos que pensaron que procedían de un oso. Pero en pocos años los restos fueron identificados como los de una forma de humano extinta, quizá ancestral. Esta era la primera vez que se habían descrito este tipo de restos, y el hallazgo sacudió el mundo de los naturalistas. A lo largo de los años, se ha continuado investigando sobre estos huesos y muchos más como ellos encontrados desde entonces, tratando de discernir quiénes eran los neandertales, cómo vivían, por qué desaparecieron hace unos 30.000 años, cómo interactuaron con ellos nuestros ancestros modernos a lo largo de miles de años de coexistencia en Europa, y si eran amigos o enemigos, o simplemente nuestros primos perdidos (ver ilustración 1.1). Surgían de los yacimientos arqueológicos impactantes muestras de comportamientos que nos son familiares, como el cuidado de los heridos, los enterramientos rituales, y quizá incluso la producción de música, y nos decían que los neandertales se parecían mucho más a noso-

tros que cualquier simio vivo. ¿Cómo eran de parecidos? Si sabían hablar, si eran la última rama del árbol de la familia de los homínidos, o si alguno de sus genes están ocultos en nosotros hoy, son todas preguntas que se han convertido en parte integrante de la paleoantropología, la disciplina académica que se puede decir que se inició con el descubrimiento de aquellos huesos en el valle de Neander, de los que parecíamos capaces de extraer ahora información genética.

Por interesantes que fueran estas preguntas en sí mismas, me parecía que el fragmento de hueso neandertal encerraba la promesa de un premio aún mayor. Los neandertales son los parientes próximos más cercanos de los humanos contemporáneos. Si pudiéramos estudiar su DNA, sin duda podríamos encontrar que sus genes eran muy semejantes a los nuestros. Algunos años atrás, mi grupo había secuenciado un gran número de fragmentos de DNA del genoma de chimpancé y había mostrado que en las secuencias que compartíamos con los chimpancés, solo difería un porcentaje de nucleótidos algo superior al 1%. Está claro que los neandertales tienen que estar mucho más cerca de nosotros que esto. Pero –y esto es lo que era muy emocionante– entre las pocas diferencias que uno esperaría encontrar en el genoma neandertal, tienen que estar las que nos separan de todas las formas anteriores de predecesores humanos: no solo de los neandertales, sino también del muchacho de Turkana, que vivió hace unos 1,6 millones de años; de Lucy, hace unos 3,2 millones de años; y del «hombre de Pekín», hace más de medio millón de años. Estas pocas diferencias tienen que constituir los cimientos biológicos

de la dirección radicalmente nueva que tomó nuestro linaje con el surgimiento de los humanos modernos; el advenimiento de una tecnología de desarrollo rápido, del arte en una forma que hoy reconocemos inmediatamente como arte, y quizá del lenguaje y la cultura como los conocemos hoy. Si pudiéramos estudiar el DNA neandertal, todo esto estaría a nuestro alcance. Arropado por estos sueños (o ilusiones de grandeza), acabé cayendo en el sueño al amanecer.

Al día siguiente, tanto Matthias como yo llegamos tarde al laboratorio. Después de comprobar la secuencia de DNA de la noche anterior para asegurarnos de que no habíamos cometido errores, nos sentamos y planificamos qué había que hacer a continuación. Una cosa era conseguir la secuencia de un trocito de mtDNA del fósil neandertal que parecía interesante, pero otra bien distinta sería convencernos, y no digamos convencer al resto del mundo, de que era mtDNA de un individuo que vivió (en este caso concreto) hacía unos 40.000 años. Mi propio trabajo a lo largo de los doce años anteriores dejaba bastante claro nuestro siguiente paso. Primero, necesitábamos repetir el experimento –no solo los últimos pasos, sino todos ellos, empezando con un nuevo trozo de hueso para demostrar que la secuencia que habíamos obtenido no era una casualidad derivada de una molécula moderna muy estropeada y modificada del mtDNA del hueso–. Segundo, necesitábamos amplificar la secuencia de mtDNA que habíamos conseguido recuperando fragmentos de DNA superpuestos en el extracto de hueso. Esto nos permitiría reconstruir una secuencia de mtDNA más larga, con la cual podríamos empezar a

apreciar cómo de distinto era el mtDNA de los neandertales del de los humanos actuales. Y hacía falta un tercer paso. Yo mismo había sugerido a menudo que las afirmaciones extraordinarias sobre secuencias de DNA de huesos antiguos requerían pruebas extraordinarias, a saber, la repetición de los resultados en otro laboratorio, un paso inusual en un campo científico muy competitivo. La afirmación de que habíamos recuperado DNA neandertal sin duda sería considerada extraordinaria. Para excluir fuentes desconocidas de error en nuestro laboratorio, necesitábamos compartir una parte del precioso material óseo con un laboratorio independiente y esperar que se las pudiera arreglar para repetir nuestro resultado. Todo esto lo discutí con Matthias y Ralf. Trazamos planes de trabajo y nos juramos a nosotros mismos guardar absoluto secreto fuera de nuestros grupos de investigación. No queríamos atención ninguna hasta estar seguros de que lo que teníamos era de verdad.

Matthias empezó a trabajar enseguida. Como se había pasado casi tres años en intentos infructuosos de extraer DNA de momias egipcias, le llenaba de energía la perspectiva del éxito. Ralf parecía frustrado por tener que volver a Bonn, donde no podía hacer más que esperar con ansiedad noticias de nuestros resultados. Intenté concentrarme en otros proyectos míos, pero era difícil quitarme de la cabeza lo que Matthias estaba haciendo.

Lo que Matthias necesitaba hacer no era tan fácil. Después de todo, estábamos lidiando con algo distinto del DNA intacto y prístino que procede de una muestra de sangre extraída de una persona viva. La molécula limpia y nítida de doble cadena de DNA helicoidal de los libros