



ZONA ARQUEOLÓGICA

Miscelánea en homenaje a Emiliano Aguirre

Volumen III

Paleoantropología



MUSEO ARQUEOLÓGICO REGIONAL

Resumen

Genómica y especiación humana. La historia del origen evolutivo de la mente humana puede narrarse como uno de esos "viajes increíbles" por el complejo entramado de células nerviosas y sus genes que conforman el cerebro humano. También, la historia de la evolución humana ha estado profundamente influida por los desarrollos culturales y tecnológicos que provocaron los principales episodios de expansiones poblacionales, como consecuencia de crecimientos demográficos seguidos de migración. El proceso de emergencia evolutiva de los fenómenos de la mente, del lenguaje y de la consciencia, puede considerarse a la luz de las pruebas aportadas por los restos fósiles de esqueletos de ancestros del hombre, y en términos de los productos del comportamiento de aquellos antecesores. Por otro lado, el análisis del ADN ha permitido abordar, desde otro punto de vista, los problemas de la evolución humana. Ha hecho posible el estudio comparativo de los polimorfismos génicos y de las variaciones del cromosoma Y. Sin embargo, en cualquier historia natural de la especie humana, la lengua se nos presenta como el rasgo preeminente. Por ello, el *Homo sapiens* es una especie. El lenguaje está tan enraizado e la experiencia humana que es apenas posible imaginar la vida sin lenguaje. Por lo que conocemos, el cerebro tiene regiones dedicadas a procesos tan específicos como construir frases u operar numéricamente, y lesiones cerebrales focales producen trastornos específicos del lenguaje. Más aún, se ha llegado a un punto en que puede suponerse que existen genes gramaticales. La tartamudez, la dislexia o la Alteración Específica del Lenguaje ocurren en familias. Ello no prueba que sean trastornos genéticos, pero al menos esos tres síndromes sí parecen serlo. Un gen específico está asociado al habla y al lenguaje, sugiriendo que nuestra naturaleza humana y nuestra comunicación son innatas, y que nuestras habilidades lingüísticas están, al menos, estructuralmente dotadas. Pero es importante darse cuenta que tal gen es un gen asociado al lenguaje, no es el gen del lenguaje. Este gen tampoco es único de la especie humana. Pero sutiles diferencias en su secuencia o en su función pueden sugerir por qué hablamos los humanos y los animales no, y cómo evolucionó nuestra especiación.

Palabras clave: Encefalización, Gen, Habla, Lenguaje, Registro arqueológico, Reloj biomolecular.

Abstract

Genomics and human speciation. The story of the evolutionary origin of the human mind could be told as one of those "incredible journeys" into the complex weave of nerve cell and their genes that make up the human brain. Also, the history of human evolution has been heavily affected by cultural and technological developments which caused major episodes of population expansions, as a consequence of demographic growth followed by migration. The process of evolutionary emergence of the phenomena of mind, language, and higher consciousness, can be considered in the light of the evidence of fossilised fragments of the skeletons of human ancestors, and in terms of the behavioural products of those ancestors. Furthermore, DNA analysis has started giving other contributions to the problems of human evolution. It has made possible the comparative study of mitochondrial DNA and Y chromosome variation. Nevertheless, in any natural history of the human species, language would stand out as the pre-eminent trait. As a result, Homo sapiens is a species. Language is so tightly woven into human experience that it is scarcely possible to imagine life without it. For all we know, the brain has regions dedicated to processes as specific as noun phrases and metrical trees, and located brain damages produce specific language disturbances. Moreover, we have arrived at a point at which we can define what grammar genes would be. Stuttering, dyslexia, and Specific Language Impairment all run in families. This does not prove that they are genetic, but these three syndromes probably are. A specific gene is linked to speech and language, suggesting that our human urge and chat is innate, and that our linguistic abilities are at least partially hardwired. But it is important to realize that this is a gene associated with language, not the gene. This gene is not unique to humans. But subtle differences in its sequence or workings may illuminate why humans talk and animals don't, and how our speciation evolved.

Key words: Archeological record, Biomolecular clock, Encephalisation, Gene, Language, Speech.

Genómica y especiación humana

Pedro García Barreno*

El rápido desarrollo de la biología molecular ha incidido, de pleno, en el estudio de la evolución (Fitch y Ayala, 1994). Los bioquímicos primero y los genetistas moleculares después, empeñados en el *tempo* y en el *modo* de la evolución humana, vienen manteniendo diversos debates con los paleontólogos (Wong, 2003). A finales de los 1960s la discusión se centró en el tiempo de la división entre humanos y antropomorfos (Sarich y Wilson, 1967); en los 1980s, en el modo en que los humanos colonizaron el planeta (Howells, 1976), y en los 1990s, en las bases genéticas de la especiación (Gibbons, 1998).

A finales de los 1960s (King y Wilson, 1975) se calculó la distancia evolutiva entre humanos y chimpancés estudiando sus seroproteínas y sobre la base de que las diferencias entre ellas reflejan mutaciones acumuladas desde su separación como especies. En aquel tiempo era más fácil comparar sutiles diferencias entre proteínas que cotejar las secuencias génicas correspondientes. Para comprobar que las mutaciones habían ocurrido con idéntica cadencia en ambos linajes se estudiaron chimpancés y humanos con una especie de referencia, comprobando que todas las distancias génicas encajaban. De este modo se disponía de un reloj bioquímico; el paso siguiente fue calibrarlo (Wilson *et alii*, 1974). Para ello se calculó el índice de mutación en otras especies cuyas divergencias podían datarse con verosimilitud por fósiles. Lue-

go se aplicó el reloj a la separación entre chimpancés y humanos, datándola entre cinco y siete millones de años; mucho antes de lo que nadie imaginaba (Simons, 1989). Al principio hubo un rechazo unánime, pero a comienzos de la década de 1980s casi todos los paleontólogos acabaron aceptando el dato como correcto. Sin embargo, hubo quién vio en todo ello sólo un golpe de suerte (Mellars *et alii*, 1992; Thorne y Wolpoff, 1992).

De las primeras comparaciones entre proteínas de especies diferentes surgieron dos ideas: la de las mutaciones neutras y la del reloj molecular (Wilson y Cann, 1992). El ADN de los organismos incluye una información privilegiada de su historia evolutiva codificada en la secuencia lineal de los cuatro componentes nucleotídicos del ADN (adenina, citosina, guanina y timina). Las investigaciones de la evolución molecular de las secuencias de ADN se orientaron, principalmente, a reconstruir la filogenia –la historia evolutiva– de las relaciones entre las especies; pero pueden abordar muchas otras posibilidades como el origen, el tamaño poblacional inicial de nuestra especie o su posterior expansión.

La evolución es un proceso gradual que depende, esencialmente, del tiempo. A nivel génico, la evolución ocurre mediante la acumulación de sustituciones de un nucleótido por otro en el ADN de un organismo. Las mutaciones nucleotídicas se producen con probabilidades constantes, pero la mayoría se pierden aleatoriamente poco después de haberse producido. El destino del resto depende de sus efectos sobre el organismo. Muchas mutaciones son deletéreas siendo rápidamente eliminadas por selección natural. Otras mutacio-

* Unidad de Medicina y Cirugía Experimental. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

nes son adaptativamente neutras; esto es, el reemplazamiento de un nucleótido por otro tiene mínimas o nulas consecuencias para el bienestar del organismo. Esas mutaciones “neutras” ocasionalmente se difunden y llegan a fijarse –integrarse en el genoma– en la especie a tasas que son constantes; ello, de tal manera, que el número de diferencias entre las secuencias homólogas de dos especies es, aproximadamente, proporcional al tiempo de su divergencia desde un ancestro común. Por el contrario, otras mutaciones están favorecidas por la selección natural porque benefician al organismo; algunas de ellas se difunden entre los individuos y se acumulan en la especie en un proceso que es también dependiente del tiempo (Ayala y Valentine, 1979; King y Motulsky, 2002). La regularidad del proceso por el que ocurren las sustituciones nucleotídicas hace posible reconstruir las relaciones históricas entre las especies como la distancia genética o los árboles filogenéticos y, también, datar los acontecimientos relevantes (Edwards, 1971). En otras palabras, existe un reloj molecular evolutivo. Reloj, que no es un reloj metronómico como los relojes ordinarios que miden intervalos de tiempo con precisión sino un reloj estocástico que es dependiente, como la desintegración radiactiva, de acontecimientos que ocurren con probabilidades constantes (Ayala, 1995; Templeton, 1993).

La secuencia nucleotídica de un gen o de un corto fragmento de ADN es, a menudo, suficiente para contestar una pregunta específica sobre la evolución; pero los organismos portan muchos genes, cincuenta mil aproximadamente en los primates, y aunque la secuenciación del cromosoma humano 21 sugiere rebajar la dotación a, exclusivamente, treinta o cuarenta mil (Hattori y *Consortium*, 2000; Reeves, 2000). La información sobre la evolución obtenida estudiando un gen puede ser suplementada y enriquecida con la investigación de genes adicionales hasta que la información sea suficiente para sentenciar un tema particular. No hay más límites prácticos que el acceso a las muestras, los costes financieros y el tiempo (Ayala, 1995).

En términos muy generales puede decirse que los homínidos de la fase *erectus* dieron lugar, por evolución, a los humanos de aspecto moderno. Pero la cuestión concreta de cómo fue ese proceso filogenético tropieza, como tantas otras veces en la paleontología humana, con visiones muy encontradas por parte de los especialistas en los homínidos del Pleistoceno superior. Todos ellos suelen coincidir, al menos, en una cosa: durante el segundo interglaciario, el que se extiende entre las glaciaciones Mindel y Riss e incluso puede que antes, existieron en distintos lugares del mundo antiguo –Europa, Asia y África– unos seres que no pueden ser clasificados fácilmente ni como *Homo erectus* ni como *Homo sapiens*. En consecuencia y siguiendo un criterio muy generalizado, se entienden como formas fósiles de transición. Ahí se acaban las coincidencias, porque ni siquiera hay consenso acerca de hacia donde conduce esa transición. Todo depen-

de, ciertamente, de cómo se plante la forma de aparición de nuestra propia especie (Cela-Conde y Ayala, 2001).

Existen, al menos, dos posibilidades contrapuestas. La primera entiende que se produjeron evoluciones múltiples en muchos lugares diferentes del mundo antiguo con intercambio génico de las poblaciones existentes, de tal forma que el paso desde la fase *erectus* a los humanos de aspecto moderno puede detectarse en casi todas las partes y, a la vez, todos esos eslabones contribuyeron a la formación de nuestra especie (Wolpoff y Thorne, 1991). De acuerdo con este punto de vista, los neandertales podrían considerarse como una subespecie, propia de Europa, que contribuyó, también, al acervo génico general del *Homo sapiens* (Howells, 1976).

Frente a esta forma de ver las cosas, a la que se llama “hipótesis de la evolución multirregional”, una alternativa opuesta explica que, en términos generales, el paso de *Homo erectus* a *Homo sapiens* tuvo lugar mediante una evolución muy localizada, en el Este africano, a partir de una población de la que surgieron los primeros seres humanos de aspecto moderno (Stringer y McKie, 1996). De ser así, ni los homínidos asiáticos de la fase *erectus* ni los neandertales habrían contribuido genéticamente a la aparición del *Homo sapiens*. Se trataría, por tanto, de especies distintas. Esta segunda hipótesis se denomina “desde África” (Tattersall, 1997).

Los proponentes del modelo multirregional destacan la continuidad regional de los fósiles en la transición del *H. Erectus* al *H. Sapiens* arcaico y luego al moderno, que parece observarse en Australasia, el Oriente Medio y otras regiones. Postulan que tuvo lugar un intercambio génico ocasional entre poblaciones de distintas regiones, de manera que, a pesar de la dispersión geográfica, la especie evolucionó como un acervo génico único. Aun así, surgió gradualmente cierta diferenciación geográfica, tal como sucede en otras especies y que vemos reflejada hoy en las diferencias génicas y morfológicas susceptibles de ser observadas entre los distintos grupos étnicos (Thorne y Wolpoff, 1992). Esta explicación se sustenta en el postulado de la presencia de migraciones persistentes que hicieron posible la reproducción entre individuos de poblaciones de distintos continentes. Sin embargo, no hay una evidencia directa de que tales migraciones persistieran a lo largo del tiempo; y también es difícil reconciliar el modelo multirregional con la existencia contemporánea de diferentes especies –por ejemplo, *H. Erectus* y *H. Sapiens* – o distintas formas –*H. Sapiens* arcaico y moderno– en diferentes regiones (Stringer, 1991).

Algunos autores han propuesto un modelo intermedio de “asimilación” que da preponderancia a África en el origen de los caracteres anatómicamente modernos, pero permitiendo a la vez la persistencia de genes de las poblaciones locales y, con ello, la permanencia de ciertos rasgos morfológicos de diferenciación regional. Existen, según esta teoría, evidencias que favorecen la continuidad regional y, también, la incorporación de caracteres de una población a otra (Schull, 1993).

La hipótesis “desde África” propone, por el contrario, que los seres humanos de aspecto moderno aparecieron primero en África –o, según otros autores, en el Oriente Medio– hace alrededor de cien mil años, dispersándose desde allí por el resto del mundo y reemplazando en todos los yacimientos a las poblaciones preexistentes, ya fueran de *H. Sapiens* arcaico o de *H. Erectus* (Cann *et alii*, 1987; Horai *et alii*, 1991, 1995).

Algunos de los autores de esta teoría del reemplazo por parte de humanos procedentes de África sostienen, además, que la transición entre el *Homo sapiens* arcaico y el moderno estuvo asociada a la presencia de un cuello de botella poblacional muy estrecho en el origen africano; es decir, a una disminución drástica en el número de aquellos ancestros hasta el punto en que pudieron llegar a consistir en muy pocos individuos, incluso solo dos, quienes serían los antepasados de todos los humanos actuales. La evidencia aducida a favor de esta hipótesis, a la que suele denominarse “Arca de Noé”, deriva de una confusión entre, por un lado, genealogías de genes –que coalescen gradualmente en menos y menos ancestros y, en última instancia, en un ancestro único– y, por otro, genealogías de individuos –que se duplican en cada generación ancestral y constan, por tanto, de innumerables individuos a medida que nos remontamos a muchas generaciones atrás– (Ayala, 1995).

El respaldo genético a la teoría localista la realizaron Cann, Stoneking y Wilson.

«La biología molecular es una de las principales fuentes de información cuantitativa y objetiva de la historia evolutiva de nuestra especie –comentan esos autores en la introducción de su trabajo–. Ha proporcionado nuevas perspectivas a nuestra divergencia genética de los simios y en el modo en que los humanos se relacionan genéticamente entre ellos. Sin embargo –continúan–, nuestro esquema de la evolución genética de la especie humana está distorsionado porque se basa, principalmente, en comparaciones génicas nucleares. Las mutaciones se acumulan muy lentamente en los genes del núcleo. Además, los genes nucleares se heredan de ambos progenitores y se mezclan en cada generación. Esta mezcla enturbia la historia de los individuos y permite la recombinación. Recombinación que permite rastrear a duras penas la historia de segmentos particulares de ADN, a menos que se consideren únicamente aquellos que presentan sitios fijos de ligamiento. El estudio del ADN mitocondrial (ADNmt) enriquece el conocimiento de la historia del pul genético humano de tres maneras. Primero, el ADNmt proporciona una visión ampliada de la diversidad existente en el pul genético humano porque las mutaciones se acumulan en el ADNmt a una tasa mucho más rápida que en el ADN nuclear. Segundo, dado que el ADNmt se hereda por vía materna y no se recombina, es una buena herramienta para estudiar la relación de unos individuos con otros. Tercero, hay cerca de 1016 moléculas de ADNmt, todas ellas idénticas, en un individuo; moléculas que se comportan como una dotación haploide. Esta herencia materna y haploide significa que el ADNmt es más sensible que el ADN nuclear a reducciones severas en el número de individuos en una población. El apareamiento de un par de in-

dividuos puede transmitir un solo tipo de ADNmt pero transporta cuatro conjuntos haploides de genes nucleares, todos transmisibles a la descendencia. La rápida evolución y el peculiar modo de herencia del ADNmt aporta nuevas perspectivas de cómo, donde y cuando se originó y creció el pul genético humano.»

(Cann *et alii*, 1987)

Los autores estudiaron los mapas de restricción del ADNmt purificado de 145 placentas y de dos líneas celulares. Asumiendo una transmisión del ADNmt por vía estrictamente materna y la ausencia de recombinación que garantiza la homogeneidad individual de la dotación genómica mitocondrial, las conclusiones del estudio fueron: la posibilidad de hacer confluir los linajes ADNmts actuales en una hembra común ancestral; que África es la cuna del pul genético mitocondrial humano; que la Eva mitocondrial africana, ancestro común de todos los ADNmts existentes, vivió hace 140 000-290 000 años, y que todas las poblaciones examinadas, excepto la africana, tienen orígenes múltiples, lo que significa que cada área fue colonizada repetidamente (Cann, 1988).

El ADN que estudiaron reside en las mitocondrias, orgánulos intracelulares involucrados en la producción de energía disponible para el resto de la célula. Mientras que el ADN nuclear conforma una estructura compleja que codifica unos 30 000 a 50 000 genes –casi toda la información necesaria para formar un ser humano–, el ADNmt humano es una doble hélice circular –hebras H y L– que contiene 16 569 pares de bases; su secuencia nucleotídica completa señala una organización extremadamente compacta para este genoma. El 90% del genoma mitocondrial es una región codificante que incluye genes para 13 proteínas involucradas en la vía mitocondrial generadora de energía –fosforilación oxidativa–, un par de ARNs ribosomales y 22 ARNs de transferencia. El resto del ADNmt no es codificante y se estructura en una región principal que contiene la región de control de la replicación y el lazo de desplazamiento (lazo D), y varios segmentos (Anderson *et alii*, 1981).

La mayoría de las células humanas contienen cientos de mitocondrias y miles de moléculas de ADNmt. Dado que el ADNmt se transmite predominantemente a través del citoplasma del oocito, se hereda por vía materna. Por ello, los ADNmts paterno y materno rara vez se mezclan en el mismo citoplasma; razón por la que no se han detectado recombinaciones entre los diferentes linajes de ADNmts. De este modo, la única manera por la que la secuencia del ADNmt puede variar es por acumulo secuencial de mutaciones a lo largo de los linajes maternos (Wallace, 1994).

La alta tasa evolutiva de la secuencia del ADNmt se debe a la alta tasa de mutaciones –diez veces superior a la de los genes nucleares– y a la alta tasa de fijación de las mismas (Brown, 1980). La alta tasa de mutaciones resulta, en parte, de la ausencia de histonas protectoras en el ADNmt, a la ineficacia de los sistemas de reparación del ADNmt y a la con-

tinua exposición a los efectos mutagénicos de los radicales de oxígenos producidos en la fosforilación oxidativa. Por su parte, la alta tasa de fijación de las mutaciones se debe, en parte, a la rápida deriva genética del ADNmt en la población general. Cuando una mutación en el ADNmt incrementa se origina una mezcla intracelular de moléculas de ADNmt normales y mutadas denominada heteroplasmia. Después, cuando los ADNmts normales y mutantes se distribuyen al azar en las células hijas durante la replicación mitótica (somática) o meiótica (germinal), el porcentaje de moléculas mutantes y normales en cada célula se desplaza, progresivamente, hacia tipos puros (homoplasmia) normales o mutantes, mediante un proceso denominado segregación replicativa. La segregación replicativa mitótica requiere múltiples divisiones celulares para alcanzar la homeoplasmia; pero la segregación replicativa meiótica puede ser bastante rápida (en una o dos generaciones). Una vez fertilizado, el ADN nuclear se replica y el oocito se divide, pero el ADNmt no se replica hasta que se forma el blastocisto (Wallace, 1994).

Por su parte, la dificultad básica que entraña el empleo del ADNmt para interpretar la historia evolutiva reciente brota de la propia fuente de sus otras ventajas: en la reproducción, el ADNmt se propaga, no se recombina, y se transmite, además, por —en principio— vía materna. En consecuencia, el potencial de deriva genética —pérdida accidental de líneas— es grande: algún ADNmt desaparece cada vez que una generación no deja descendencia femenina. Cualquier interpretación de las mutaciones del ADNmt en las poblaciones supervivientes depende del modo en que ha cambiado, a lo largo del tiempo, el tamaño de las poblaciones y del conocimiento de cuantas líneas maternas pudieron haber desaparecido. También y debido a la ausencia de recombinación, todos los genes del ADNmt equivalen a un solo locus; por consiguiente, el reloj molecular basado en el ADNmt podría no ser lo bastante fiable, ni lo bastante neutro; esto último porque el ADNmt está involucrado en ciertas enfermedades extremadamente graves que elimina la selección natural (Wallace, 1999).

Las mutaciones del ADNmt somáticas y germinales inciden en nuestra historia como especie y en nuestro envejecimiento y salud como individuos. Las mutaciones del ADNmt en la línea germinal, antiguas y recientes, se asocian con una serie de enfermedades degenerativas. Las mutaciones germinales poco o moderadamente deletéreas como los polimorfismos neutros se han establecido en tiempos ancestrales mediante deriva génica pero, en la actualidad, pueden predisponer a enfermedades degenerativas de aparición tardía; por ejemplo, una determinada mutación homoplásmica en el 5% de los pacientes con enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, pudiera contribuir a la etiología multifactorial de tales enfermedades. Por otro lado, mutaciones germinales moderada o severamente deletéreas, aunque puedan aparecer frecuentemente, son eliminadas por selección; de ahí que todas las mutaciones existentes de este porte sean recientes y se aso-

cien a enfermedades devastadoras en niños y en jóvenes. La más representativa de estas mutaciones es una de las causas de síndrome de Leber, que ofrece un abanico de posibilidades que abarca desde una ceguera de aparición en la edad adulta hasta cuadros pediátricos de distonía y degeneración de los ganglios basales. A estas mutaciones hereditarias se añaden mutaciones somáticas que se acumulan al azar en los diferentes tejidos. Estas mutaciones proporcionan un reloj molecular que mide nuestra edad individual causando un declinar progresivo en la producción de energía celular que ayuda a precipitar el comienzo de las enfermedades degenerativas en aquellos individuos que albergan mutaciones deletéreas heredadas (Luft, 1994; Wallace, 1994).

El trabajo de Cann, Stoneking y Wilson no fue bien acogido. Entre las debilidades del trabajo caben destacar la utilización de un método indirecto para comparar los ADNmts —análisis de restricción para estudiar el polimorfismo de la longitud de los fragmentos—; inadecuación de la procedencia de las muestras en las que se pretendió que individuos afroamericanos eran equivalente a individuos africanos; construcción de árboles genealógicos mediante metodologías poco sólidas; ausencia de justificaciones estadísticas para inferir el origen africano de las variaciones del ADNmt, y una calibración errónea de la tasa de la evolución del ADNmt.

Teniendo en cuenta todo ello, un trabajo en el figuraban dos de los autores pioneros —cuando apareció publicado uno de ellos, A.C. Wilson, acababa de fallecer— retomó el tema (Vigilant *et alii*, 1991). A efectos de despejar cualquier duda, el trabajo presentaba: los resultados de los estudios de secuenciación de dos segmentos hipervariables no codificantes del lazo D del ADNmt de 189 individuos, incluyendo 121 nativos africanos; un árbol genealógico que relacionaba esas secuencias con una secuencia de un segmento homólogo del ADNmt de un chimpancé, lo que permitía la utilización de un método más potente para ubicar el ancestro ADNmt humano común en el árbol; análisis estadísticos más rigurosos para localizar el origen geográfico del ADNmt ancestral, y una nueva estimación, basada en la comparación de las secuencias humanas y chimpancés, de cuando vivió el ancestro ADNmt humano. Sus conclusiones fueron: los diferentes tipos de ADNmt, definidos de acuerdo con las secuencias obtenidas de las regiones hipervariables estudiadas, señalan una fuerte especificidad geográfica, siendo el África subsahariana la señalada. Por su parte, el ancestro genómico mitocondrial vivió hace 166 000-249 000 años, rango compatible con los 140 000-290 000 años calculados a partir de los análisis de restricción. Estas estimaciones temporales son también consistentes con los 172 000 años calculados a partir de secuencias de segmentos de ADNmt codificantes (Kocher y Wilson, 1991). Sin embargo, estas cifras (extremos: 140 000-290 000 años) han sido revisadas; la secuenciación de dos segmentos hipervariables de la región de control acerca el ancestro ADNmt humano a 133000-137000 años (Stoneking *et alii*, 1992). Ancestro que

se separó en varios linajes mitocondriales que apoyan el papel de las migraciones (Disotell, 1999; Horai *et alii*, 1991; Ward *et alii*, 1991).

Por su parte, la secuencia completa del ADNmt de humanos, de chimpancés y de orangutanes, ha permitido estimar con más exactitud las tasas de sustitución y los tiempos de divergencia de los ADNmts de los homínidos. Las mutaciones o sustituciones no sinónimas (mutaciones puntuales que modifican el aminoácido codificado) y las sustituciones en los genes *ARV* se han acumulado con la precisión de un reloj. A partir de esas sustituciones y con la presunción de que el orangután y los primates africanos divergieron hace 13 millones de años, se ha estimado que los humanos y los chimpancés lo hicieron hace 4.9 millones de años. Este tiempo de divergencia ha permitido calibrar las tasas de las sustituciones sinónimas y por tanto neutras (mutaciones puntuales que no modifican el aminoácido codificado) en 3.89×10^{-8} sitios por año. Por su parte, la tasa de sustituciones en el lazo D, no codificante, se ha estimado en 7.00×10^{-8} sitios por año. A partir de ambas tasas de sustitución se ha inferido la edad del ancestro común más antiguo del ADNmt humano en $143\,000 \pm 18\,000$ años. Esta datación, junto con que las secuencias de los ADNmts de los individuos africanos son las más divergentes entre los humanos actuales, apoya la hipótesis del origen africano reciente de los humanos modernos, el *Homo sapiens sapiens* (Horai *et alii*, 1995) y que concuerda con los datos paleoantropológicos (Stringer y Andrews, 1988; Tattersall y Matternes, 2000; Waddle, 1994) y con otros estudios sobre diversos polimorfismos en el ADN nuclear (Bowcock *et alii*, 1991; Goldstein *et alii*, 1995; Mountain *et alii*, 1992; Tishkoff *et alii*, 1996).

Dos trabajos recientes apoyan la hipótesis de Eva mitocondrial. El primero se refiere a la extracción de un pequeño fragmento de ADNmt de un fósil neandertal localizado en Alemania en 1856, muestra que permitió la determinación de sus secuencias nucleotídicas. La comparación de esas secuencias con las del ADNmt humano y los análisis filogenéticos, muestran que las secuencias neandertales no corresponden a secuencia alguna de las encontradas en el ADNmt humano moderno. Por otro lado, la edad del antecesor común de los ADNmts neandertal y humano se ha estimado cuatro veces superior a la calculada para la Eva mitocondrial. Todo ello sugiere que los neandertales se extinguieron sin contribuir al acervo génico mitocondrial de los humanos modernos (Krings *et alii*, 1997). El segundo de los trabajos mencionados describe la extracción, amplificación y secuenciación del ADNmt de material óseo de un neandertal que vivió hace, aproximadamente, 30 000 años en la región norte del Cáucaso (cueva de Mezmaiskaya). El ADNmt de este neandertal es homólogo, pero no idéntico, al del germánico (cueva de Feldhofer, valle de Neander) estudiado pocos años antes. Ambos estudios se oponen a la idea de que los europeos modernos tengan un origen, al menos parcial, neandertal.

Aunque las dos muestras se obtuvieron de especímenes con una localización geográfica distante, las diferencias encontradas entre las secuencias indica que esos dos individuos pertenecieron a un pul génico único; más aún, la variación entre las secuencias de ambos neandertales es similar a la detectada entre humanos modernos (Ovchinnikov *et alii*, 2000). El estudio de las secuencias de ambas muestras ha permitido calcular la edad estimada del ancestro común más reciente de los neandertales europeos occidental (Neander) y oriental (Cáucaso) entre 151 000 y 352 000 años; intervalo que coincide con el tiempo de emergencia del linaje neandertal de los registros paleontológicos. La divergencia de los ADNmts de los humanos modernos y de los neandertales puede estimarse entre 365 000 y 853 000 años. Utilizando una metodología similar, el tiempo estimado para la divergencia del ADNmt de los humanos modernos iniciales es de 106 000-246 000 años. Ambos estudios apoyan la teoría africana, en contra de la hipótesis de un origen multirregional en la evolución de los humanos modernos.

Eva mitocondrial que, conceptualmente, se retrotrae a la idea de Dobzhansky de que

«todos los hombres pertenecen a la misma especie. La humanidad es una entidad biológica, del mismo modo que es una entidad cultural, sociológica y filosófica. La especie biológica humana es difícil que se haya originado por la fusión de dos o más especies ancestrales. Por el contrario es muy probable que resulte de la evolución de una única especie ancestral.»

(Dobzhansky, 1962)

Las características distintivas del ADNmt, clásicamente aceptadas, son una rápida tasa evolutiva de sus secuencias nucleotídicas, un pequeño genoma que conlleva idéntico conjunto de genes homólogos, herencia materna y ausencia de recombinación. Sin embargo, las mitocondrias contienen las enzimas necesarias para recombinación homóloga, y existen al menos dos mecanismos por los que pueden pasarse por alto la estricta herencia materna del ADNmt: la entrada de ADNmt paterno en el ovocito durante la fecundación y la existencia de copias de secuencias de ADNmt en el ADN nuclear que pueden transferirse al genoma mitocondrial. De hecho, una serie de observaciones ha hecho tambalear esa noción del genoma mitocondrial. Hace años se indicó cierta herencia paterna del ADNmt en el ratón (Gyllensten *et alii*, 1991), y más recientemente se ha publicado un trabajo sobre desequilibrio de ligamiento y recombinación en el ADNmt de homínidos –hombre y chimpancé– (Awadalla *et alii*, 1999). También se ha sugerido que el hábito térmico del organismo o la tasa metabólica pueden influir en la evolución del ADNmt (Rand, 1994). De ser todo ello cierto, las filogenias mitocondriales no son exclusivamente matriarcales y, por tanto, habría que revisar los cálculos estimados para la longevidad de la historia humana y reinterpretar las teorías sobre el origen de la especie humana moderna (Hey, 2000).

Scwartz y Vissing (2002) han descrito un paciente con severa intolerancia al ejercicio, en el que se ha confirmado la herencia paterna del ADNmt. Sin embargo, tal posibilidad ya había sido propuesta hace veinte años (Egger y Wilson, 1983), a raíz de un estudio de 30 familias en las que se estudió la transmisión de una determinada citopatía mitocondrial. La herencia materna fue predominante pero tres casos mostraron transmisión paterna. A pesar de las pruebas aportadas, el potencial patrón de herencia paterna del ADNmt fue rechazado sobre la base del pensamiento dominante. Tal como señala Gustafson (2002), «debe prevalecer el axioma de que lo que enseñamos hoy a nuestros alumnos no tiene por qué ser válido mañana». El hallazgo actual cuestiona la interpretación dogmática de la eva mitocondrial (Williams, 2002).

Pero el ADNmt no es la única fuente de información. El cromosoma Y, microsatélites y diversos genes del ADN nuclear y del complejo principal de histocompatibilidad ofrecen información complementaria. Si los análisis del ADNmt señalan una Eva mitocondrial, la madre primigenia que vivió en África hace 100 000 a 200 000 años, no cabe duda de que necesitó de un Adán cuya búsqueda ha sido tarea más complicada. La contrapartida genética del ADNmt es el cromosoma Y. Desde el punto de vista genético, el cromosoma Y consta de dos partes: una región pseudoautosómica que participa en la recombinación homóloga con el cromosoma X, y otra región, Y-específica, que no participa en el citado proceso de recombinación homóloga. Los loci ubicados en la región específica no se recombinan y exhiben herencia paterna, de la misma forma en que el ADNmt se transmite solo por vía materna (Ellis, 1991). Ello señala la potencialidad del cromosoma Y en estudios evolutivos; sin embargo, a diferencia del ADNmt, de los autosomas y del cromosoma X, el cromosoma Y presenta un polimorfismo muy pobre (Spurdle y Jenkins, 1992). Por ejemplo, el estudio de una secuencia del gen *ZFY*—gen localizado en la región Y— específica y que está involucrado en la maduración testicular y en el síndrome de Turner—no muestra variación alguna (Dorit *et alii*, 1995). La comparación de esta secuencia con la región homóloga de los grandes simios indica una tasa de sustitución de 1.35×10^{-9} nucleótidos por sitio y por año; asumiendo la neutralidad de estas sustituciones, la teoría de la coalescencia génica propone 270 000 años como el tiempo transcurrido desde que vivió el último ancestro común del gen *ZFY* de los humanos modernos; ese individuo es el antecesor de todos los humanos modernos en la línea paterna. Como en el caso de la Eva mitocondrial, este Adán-ZFY es el individuo del que todos los humanos hemos heredado el gen *ZFY*, pero no es el único antecesor en su generación. Los humanos actuales hemos heredado otros miles de genes de muchos otros contemporáneos de este Adán (Gibbons y Dorozynski, 1991).

Estudios de otras regiones no recombinantes del cromosoma Y señalan tiempos de coalescencia diferentes; tiempos que oscilan entre 90 000-120 000 años (Whitfield *et alii*,

1995) y 188 000 (Hammer, 1995). En cualquier caso, si se asumen 20 años por generación, el tiempo de coalescencia medio para las regiones no recombinantes del cromosoma Y conduce a una población inicial efectiva de, aproximadamente, 80 000 individuos, un resultado consistente con la población calculada a partir de los datos del ADNmt.

El número ancestral de individuos por generación puede ser determinado con más precisión por medio de la teoría genética de la coalescencia estudiando genes actuales muy polimórficos, como son los del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (Klein *et alii*, 1993). La teoría de la coalescencia examina las relaciones genealógicas entre genes. De acuerdo con esta teoría todos los alelos presentes en un pool génico actual son descendientes de un alelo único al que todos ellos coalescen. La teoría de la coalescencia se desarrolló originalmente para genes neutros pero pronto se amplió a genealogías alélicas sometidas a selección balanceada; la diferencia principal radica en que en el segundo caso, el tamaño poblacional requerido para mantener un determinado polimorfismo es menor. El polimorfismo del MHC ha proporcionado una nueva metodología para rastrear la historia de las poblaciones de las distintas especies: paleogenética de poblaciones (Klein *et alii*, 1990).

Las teorías de especiación por el “efecto fundador” proponen que la especiación es consecuencia de un evento fundador o “cuello de botella”, de manera que la nueva población se establece a partir de muy pocos individuos, e incluso de solo uno (hembra fecundada). Ese fenómeno puede darse cuando una población sufre una reducción drástica debido a causas biológicas o físicas o, más típicamente, cuando los fundadores ocupan un nuevo hábitat. Si la población prospera su acervo génico puede ser muy diferente del original, de manera que tiene lugar una “revolución génica” durante el proceso de reajuste del nuevo acervo génico. El efecto fundador podría haber sido la causa que favoreció la evolución de los caracteres distintivos de los humanos modernos, quienes descenderían de muy pocos individuos, aunque los estudios teóricos y los modelos computacionales no lo sustentan (Cela-Conde y Ayala, 2000).

El MHC juega un papel capital en la defensa de los vertebrados contra parásitos y otros patógenos. En algunos de sus genes existen polimorfismos, extensos y arcaicos, que han pasado de especies ancestrales a otras descendientes y que son compartidos por especies actuales. Algunos de esos polimorfismos se establecieron hace 30 millones de años y los comparten humanos, grandes simios y otros primates (Parham y Lawlor, 1991). La teoría de la coalescencia precitada concluye que esos polimorfismos requieren que la población ancestral de los humanos modernos haya mantenido un tamaño efectivo de, al menos, 100 000 individuos a lo largo de esos 30 millones de años de persistencia de los polimorfismos señalados. Diferentes modelos computacionales excluyen la posibilidad de cuellos de botella poblacionales

ocasionales. Los polimorfismos en el MHC excluyen la teoría reclamada, sobre la base de los polimorfismos del ADNmt, de que la transición africana desde los hombres arcaicos a los anatómicamente modernos hace aproximadamente 200 000 años, tuvo lugar sobre una constricción poblacional que redujo el elenco materno a una o a unas pocas hembras. Los datos son consistentes con la teoría de que las diferentes poblaciones dispersas por el mundo fueron reemplazadas por otras que migraron desde África. Pero el MHC y otros polimorfismos moleculares son consistentes con una teoría multirregional de la evolución humana durante el Pleistoceno que propone una continuidad regional de las poblaciones humanas desde el tiempo de las migraciones del *Homo erectus* hasta el presente, con presiones selectivas regionales distintas y migraciones ocasionales entre las poblaciones (Ayala *et alii*, 1994).

En resumen, el estudio del MHC contradice el modelo del Arca de Noé –teoría extrema de la Eva mitocondrial– y apoya que la población ancestral de los humanos modernos nunca fue menor de unos cuantos miles de individuos. Por su parte, existen datos que apoyan algún grado de continuidad regional frente a la teoría del reemplazamiento completo de poblaciones ancestrales locales por una nueva especie africana. La visión en color está mediada por pigmentos fotosensibles que constan de un cromóforo covalentemente unido a una proteína (opsina). Los genes que codifican los pigmentos rojo y verde mapean en el brazo largo del cromosoma X, mientras que el gen del pigmento azul lo hace sobre el cromosoma 7. En los humanos, los genes de las opsinas roja y verde son muy homólogos. La duplicación de esos dos genes data de hace 30-40 millones de años (Deeb *et alii*, 1994).

Los análisis de los polimorfismos de estos genes no son favorables a la teoría de un reemplazamiento completo del pul génico caucásico por poblaciones africanas. Otro ejemplo es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo lipídico debida a la ausencia de un determinado tipo de apolipoproteína (C-II: activador de lipoproteína lipasa, enzima clave del metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad). Dos alelos deletéreos comparten una mutación que sugiere un ancestro común; mutantes que divergieron del alelo normal hace 2 millones de años. La persistencia de dos alelos defectuosos durante tanto tiempo es un misterio, quizás consecuencia de una pequeña ventaja del heterocigótico (Ayala *et alii*, 1994). Esta persistencia arguye en contra de un cuello de botella importante durante la historia humana durante el Pleistoceno, y favorece la teoría de que el *H. Erectus* europeo y asiático contribuyeron al pul génico del *H. Sapiens* moderno (Li *et alii*, 1993).

Hasta ahora, nuestro discurso ha girado en torno a las bases genéticas de las teorías de los orígenes del hombre moderno: modelo de reemplazamiento global (Eva mitocondrial) *versus* modelo de continuidad (evolución multirregional). Aunque la discusión entre genetistas y paleontólogos sigue abierta y los datos del ADNmt inclinan la balanza hacia el “re-

eplazamiento”, algunos autores intentan reconciliar esos datos con el registro fósil dentro del contexto “multirregional” (Frayer *et alii*, 1993).

Pero, aparte del momento del origen de los humanos modernos y de cómo colonizaron la Tierra, el tema más apasionante se refiere al sustrato génico diferencial que nos hace humanos. Porque a los humanos nos gusta pensar que, como especie, somos algo especial. Lo que nos caracteriza como especie y nos distingue en el reino animal es la capacidad para hablar y para escribir, para construir estructuras complejas y para hacer distinciones morales. Pero cuando en la escala comparativa llegamos a los genes, los humanos somos tan similares a las dos especies de chimpancés (chimpancé: *Pan troglodites* y chimpancé enano, pigmeo o bonobo: *Pan paniscus*) que el fisiólogo Jared Diamond nos etiquetó como “tercer chimpancé” (Diamond, 1992). Un cuarto de siglo de estudios genéticos ha establecido que para cualquier región dada del genoma, humanos y chimpancés comparten, al menos, el 98.5% de su ADN. Ello significa que una porción muy pequeña del ADN es responsable de los rasgos que nos hacen humanos, y que un puñado de genes, de alguna manera, nos dotan de tal condición, desde la marcha erguida hasta la capacidad ética.

¿Cuáles son esos genes, que siendo tan escasos en número son tan poderosos en efectos?. Hasta hace no más de seis años se invirtió poco esfuerzo para contestar esa pregunta, de tal modo que el genoma de los primates es un territorio que se conserva casi tan virgen como en el tiempo de Simpson. Durante los últimos años el panorama está cambiando y unos pocos grupos de genetistas y de biólogos de la evolución están enfrascados en nuevas estrategias de estudio comparativo de los genes, los cromosomas y la bioquímica de los chimpancés y de los humanos. En los últimos años se han realizado algunas observaciones interesantes: los humanos carecen de un tipo particular de una molécula ubicua que se encuentra en la superficie de las células del resto de los primates; existen diferencias en los reordenamientos en el ADN de los cromosomas humanos y de otros primates; también, han comenzado unos cuantos proyectos de secuenciación que intentan comparar, base por base, los ADNs de humanos y de primates.

«Cada vez que aparece un nuevo fósil humano se le prestan toda clase de atenciones –dice Edwin McConkey, uno de los líderes de un posible proyecto genoma primate–; sin embargo, los chimpancés están ahí esperando ser estudiados mediante un proyecto internacional»

(McConkey y Goodman, 1997)

Los primates son menos susceptibles que los humanos a ciertas enfermedades como el cáncer, el sida, la hepatitis, la malaria o las infecciones intestinales; por ello, el interés por las diferencias en las secuencias de bases va más allá del estudio evolutivo. Las compañías de biotecnología, que ya se

han dado cuenta de ello, están gestionando patentes de genes claves humanos y de chimpancés (Gibbons, 1998). Por el momento, nadie conoce la relación entre las variaciones génicas y la letanía familiar de las diferencias hombre-mono: distribución del vello corporal, lenguaje o tamaño cerebral. Pero van siendo mayoría los investigadores que creen que ha llegado el momento.

En 1904 se publicaron los primeros resultados que reflejaban una marcada similitud entre las proteínas sanguíneas de humanos y de chimpancés (Nuttall, 1904). Poco después de la expansión de la biología molecular en la década de 1950s –hasta entonces no existían criterios objetivos para medir la distancia génica entre especies– se hizo evidente que comparando las proteínas y los ácidos nucleicos de especies diferentes podría obtenerse una estimación cuantitativa y objetiva de la distancia génica entre ellas. Durante la década de 1960s, numerosos grupos habían participado en el desarrollo y aplicación de métodos bioquímicos para estimar distancias génicas. Tales métodos incluían la comparación de proteínas mediante técnicas electroforéticas, inmunológicas y de secuenciación, y la comparación de los ácidos nucleicos por técnicas de hibridación. En 1963 se conocía la virtual identidad de la secuencia de aminoácidos de algunas de las proteínas plasmáticas del hombre, del chimpancé y del gorila (Washburn, 1963). Desde entonces se sucedieron diversos estudios comparativos que insistían en la similitud del comportamiento de los genes humanos y del chimpancé; trabajos que tuvieron como colofón el artículo de King, genetista y Wilson, profesor de bioquímica: las secuencias de aminoácidos de las proteínas humanas y de chimpancé examinadas presentaban, por término medio, más del 99% de identidad. Otro método para comparar genomas es la hibridación de los ácidos nucleicos; varios autores han comparado la termoestabilidad de híbridos de ADNs humano y chimpancé formados *in vitro*, con la termoestabilidad de los ADNs de cada una de las especies. De acuerdo con este criterio, los ADNs mitocondriales de humanos y de chimpancés aparecen idénticos (King y Wilson, 1975).

Respecto al ADN nuclear, tales experimentos indicaron que entre los humanos y los chimpancés hay más diferencias a nivel de los ácidos nucleicos que al de las proteínas; por cada diferencia observada en la secuencia de aminoácidos, se contabilizaron cuatro bases diferentes en los ADNs. Parece lógico deducir que muchas de las sustituciones en los ácidos nucleicos ocurran en regiones silentes del ADN y que no se conservan fielmente durante la evolución. En resumen, se aceptó que la distancia genética entre humanos y chimpancés está en el rango encontrado para otras especies crípticas de otros organismos; por su parte, especies no gemelas o congénicas dentro de un *genus* difieren entre ellas más que entre humanos y chimpancés. Es clásico el ejemplo de las cadenas β de la hemoglobina, idénticas secuencialmente las de humanos y chimpancés, mientras que difieren en 23

aminoácidos las de dos especies gemelas de ranas (King y Wilson, 1975).

La similitud molecular entre chimpancés y humanos es aún más sorprendente cuando se advierten las diferencias anatómicas, fisiológicas, psicológicas y sociales entre ambas especies. Los contrastes entre las evoluciones orgánica y molecular indican que los dos procesos son, en gran medida, independientes. Es posible que las especies diverjan como resultado de cambios moleculares que no afectan la secuencia aminoacídica de las proteínas. Se sugirió (Wilson *et alii*, 1974; 1974a) que los cambios anatómicos evidentes resultan de mutaciones que afectan la expresión génica; en este caso, pequeñas diferencias en el tiempo o en la intensidad de la activación génica podría influir considerablemente en los sistemas de control del desarrollo embrionario. Las diferencias orgánicas serían el resultado de cambios génicos en contadísimos genes reguladores, mientras que la sustitución de aminoácidos, en general, no suponen factores evolutivos claves.

Otra manera de enfocar lo que nos hace humanos es arrancar de las diferencias bioquímicas y rastrear sus orígenes génicos. Por ejemplo, los ácidos siálicos son una familia de azúcares que son componentes estructurales comunes de los glicoconjugados de todos los animales del linaje deuterostómico; participan en los receptores –selectinas– involucrados en las interacciones célula-célula mediadas por lectinas, y forman parte de los glicoconjugados secretados. Las dos formas más comunes de ácidos siálicos que se encuentran en las células de los mamíferos son el ácido *N*-acetilneuramínico y su derivado hidroxilado, ácido *N*-glicosilneuramínico. La expresión de la forma hidroxilada es generalizada en los animales, desde el erizo de mar a los mamíferos; expresión regulada específicamente en los diferentes tejidos y en los diferentes estadios del desarrollo. La interconversión entre ambas formas, hidroxilada o no, del ácido siálico puede influir en la funcionalidad de varios receptores, endógenos y exógenos, de ácidos siálicos; por ejemplo, puede afectar la colonización de patógenos como los virus de la gripe y las bacterias *Escherichia coli* y *Salmonella typhi*. Otros microbios que utilizan ácido siálico como sitios específicos de anclaje celular son *Helicobacter pylori* y el *Plasmodium falciparum* (Escalante *et alii*, 1995; Varki, 1997). Como los ácidos siálicos son también ligandos para una serie de lectinas endógenas, la pérdida de hidroxilación puede acarrear efectos complejos sobre el desarrollo, el crecimiento o la función de múltiples sistemas (Chou *et alii*, 1998).

Se ha detectado una diferencia importante entre humanos y chimpancés: los humanos carecen de la capacidad enzimática para la transformación de la forma precursora. La pérdida de la actividad hidroxilasa explica por qué los fluidos y los tejidos de todos los primates (chimpancé, bonobo, gorila y orangután) expresan grandes cantidades de la forma hidroxilada del ácido siálico, mientras que dicha forma hidroxilada es inexistente en el humano adulto. Sin embargo, la precitada forma hidroxilada es detectable en tejidos humanos fetales y en

ciertos cánceres; también, en algunas enfermedades inflamatorias se han detectado anticuerpos contra la forma hidroxilada. Por ello, se sugirió que la expresión de la hidroxilasa del ácido siálico pudiera estar bloqueada en los humanos. Sin embargo, aunque los cADN hidroxilasa de humanos y chimpancés son homólogos, el cADN humano contiene una delección importante. En humanos y en chimpancés, el gen se localiza en el cromosoma 6, sin que corresponda a reagrupamiento alguno de los señalados durante la evolución de los homínidos; el linaje de los humanos modernos sufrió una mutación en un estadio posterior al ancestro común de humanos y chimpancés. Sin embargo, llama la atención que la cuantía del metabolito sea mínima en el cerebro, incluso en los animales con grandes cantidades de la forma hidroxilada de ácido siálico en otros tejidos. Ello indica que, por razones hoy desconocidas, la producción de ácido siálico hidroxilado no es deseable para el cerebro de los vertebrados; es más, el cerebro humano elimina por completo el metabolito mediante una mutación genómica en el gen hidroxilasa. Una serie de experimentos, unos con animales transgénicos que hiperexpresan el gen y otros en los que el gen ha sido noqueado, intentan explicar si tal delección aporta alguna ventaja evolutiva al cerebro humano (Chou *et alii*, 1998).

Aunque esta mutación, aún siendo importante, no es el gen mágico que nos hace humanos, si ha tenido influencia en la patología diferencial entre ambas especies; ello porque colocó a los humanos en inferioridad de condiciones frente a los patógenos microbianos. Pitágoras, quién vivió en el sur de Italia hace dos mil quinientos años, destacó tanto por su teorema como por advertir a sus conciudadanos del peligro de ingerir habas. La enfermedad denominada "déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa" (G6PD) o fabismo se manifiesta en aquellas personas portadoras de dos copias de un gen mutado. Quienes solo han heredado uno de esos genes mutados están protegidos contra la malaria; pero quienes han tenido la mala fortuna de heredar las dos copias —una de la madre y otra del padre— sufren de una susceptibilidad anormal a productos naturales que son inofensivos para el resto de la población, por ejemplo las habas. Cerca de un tercio de la población del sur de Italia y de Grecia son portadores de una mutación del gen que codifica G6PD, una enzima involucrada en la producción de energía a partir de glucosa en los eritrocitos. La malaria fue endémica en la cuenca del Mediterráneo desde antes de Pitágoras hasta la década de los 1940s, cuando los mosquitos *Anopheles* fueron erradicados con DDT. Durante todo ese tiempo las personas portadores de una mutación tuvieron una clara ventaja evolutiva para sobrevivir a la enfermedad y, con ello, para propagar su gen mutado a la siguiente generación (Luzzatto y Notaro, 1998).

Este hecho no es único; es solo un ejemplo de los mecanismos que han desarrollado los diferentes organismos durante su coevolución con los parásitos. Por ser el de la malaria uno de los más prevalentes, se han ensayado varias

estrategias de resistencia frente a él. Junto a la mutación del gen *G6PD*, otra estrategia consiste en diversas mutaciones de los genes que codifican las cadenas de la molécula de hemoglobina; al igual que en el caso precitado, los portadores de una copia mutada de uno de los genes hemoglobínicos son resistentes, pero aquellos que heredan dos genes mutados presentan una enfermedad, en este caso una hemoglobinopatía. El fabismo y las hemoglobinopatías ocasionan cuadros anémicos cuyas complicaciones pueden ser deletéreas. Ambas enfermedades afectan, primariamente, a los eritrocitos o glóbulos rojos de la sangre, células que son la diana del parásito. Susceptibilidad a la malaria vinculada, por otro lado, a determinados polimorfismos del MHC (Hill *et alii*, 1991).

Por otra parte, los habitantes del norte de Europa han desarrollado sus propias defensas contra las infecciones prevalentes en su medio. En este caso, los microorganismos a tener en cuenta no son los parásitos sino las bacterias. La fibrosis quística, una grave enfermedad que afecta preferentemente a ciudadanos nórdicos, es probablemente una defensa adaptativa contra la *Salmonella typhi*, la bacteria que causa la fiebre tifoidea. La mutación génica provoca una serie de alteraciones, entre otras en el nicho ecológico de la bacteria —el intestino— que impide su colonización. En la actualidad y aunque no se hayan conseguido las correlaciones pertinentes, se apunta que otras mutaciones génicas causantes de las enfermedades por déficit de α -1-antitripsina y la hemocromatosis, responden a los mismos mecanismos adaptativos (Cochran y Ewald, 1999). En cualquier caso, la paleoantropología es un tema en auge (Pérez y Gracia, 1998).

Otra estrategia para encontrar las diferencias interespecies es el abordaje de la evolución cromosómica (Wilson *et alii*, 1974a). El ancestro común de humanos, chimpancés y gorila estaba dotado con 24 pares de cromosomas. De ellos, 18 pares eran similares a los del hombre actual, y 15 pares eran homólogos a los del chimpancé, gorila y orangután. Dejando a un lado, en principio, al orangután, el gorila emergió como resultado de una serie de reorganizaciones en, al menos, nueve cromosomas (1, 4, 5, 8, 10, 12, 14, 16 y 17). El gorila se independizó de un progenitor de humanos y de chimpancés; progenitor cuyo cromosoma 2p era similar al de los chimpancés actuales, siendo los cromosomas 7 y 9 similares a los de los humanos modernos. Por fin, los humanos surgieron y abandonaron a los chimpancés, tras reorganizaciones en los cromosomas 1, 18 y, fundamentalmente, por la fusión de los cromosomas 2p y 2q que formaron el cromosoma 2, característico de la especie humana, y responsable de la diferencia entre las dotaciones cromosómicas humana (23 pares) y del resto de los primates (24 pares). El cromosoma X puede rastrearse hasta el ancestro común de orangután y homínidos, mientras que el Y presenta una homología básica en humanos, chimpancés y gorila, pero no con el orangután, cuya especiación va de la mano de los cromosomas 11 y 20 que no tienen parangón en los tres homínidos (Yunis y Prakash, 1982).

Como archivo evolutivo, el genoma se consideró un registro relativamente estable; pero, en realidad, el ADN está en continua remodelación, siendo bastante frecuentes las duplicaciones génicas, lo que hace que el genoma esté tachonado con copias extras de pequeños segmentos cromosómicos. La causa de tales duplicaciones sigue siendo un misterio, pero esos genes extra y su entorno nucleotídico proporcionan el sustrato necesario para el cambio evolutivo, pues la selección natural puede orientarlos hacia nuevas funciones (Pennisi, 1998).

La primera apreciación de la naturaleza dinámica del ADN data de hace unos seis años, al tratar de marcar un segmento específico del cromosoma X. Al utilizar la correspondiente sonda se encontró que el marcaje también aparecía sobre el cromosoma 16, segmento que mostró tener integrada una copia, aunque afuncional, de un gen completo –las secuencias estructural y reguladora– del cromosoma X: el gen que codifica el transportador de creatina; esto es, el gen que está mutado en una rara enfermedad humana denominada adrenoleucodistrofia, entidad que se hizo famosa con la película “El aceite de Lorenzo”. Copias de este gen se encuentran, al menos, en otros cuatro lugares del genoma humano (Pennisi, 1998).

La duplicación génica –como la indicada– es una de las fuerzas primarias del cambio evolutivo. En los últimos años se han publicado datos sobre tres diferentes regiones pericentroméricas humanas, que indican que tales regiones del genoma han sido sitios de duplicaciones génicas recientes. Esta forma de duplicación ha involucrado movimientos de segmentos, que incluyen intrones y exones, desde diversas regiones del genoma hacia las regiones pericentroméricas; duplicaciones flanqueadas por secuencias microsátélites especiales. Se estima que tales duplicaciones han ocurrido entre 5 y 25 millones de años y proporcionan la prueba molecular de una considerable duplicación intercromosómica de segmentos génicos durante la evolución del genoma de los homínidos (Eichler *et alii*, 1999; Horvath *et alii*, 2000).

Por su parte, varios investigadores han concentrado sus esfuerzos en un segmento de ADN que mapea en el cromosoma 4 en todos los primates, pero que en los chimpancés se ha movido a una nueva ubicación sobre el mismo cromosoma y se ha invertido. El segmento translocado incluye un gen –*AF4*– que codifica un factor de transcripción y que está mutado en algunas formas de leucemia en humanos. Dado que los primates son menos propensos a los cánceres que los humanos –incluida la leucemia– existe la posibilidad de que la inversión modifique la expresión del factor y ayude a protegerlos de la leucemia. En cualquier caso, el significado funcional de esta y de otras diferencias cromosómicas entre los humanos y los otros primates se desconoce. Una posibilidad es que las reorganizaciones hayan creado una barrera reproductiva entre nuestros ancestros y otros primates: el primer paso en la creación de una nueva especie. Posibilidad que carece de sentido para otros que se inclinan por la im-

portancia de las diferencias en secuencias cortas que pudieran intervenir en la regulación del *tempo* del desarrollo, tal como los que codifican factores de transcripción involucrados en el desarrollo cerebral, que tendría más tiempo para desarrollar estructuras complejas en el feto humano.

Todo ello ha llamado la atención de algunas compañías interesadas en genómica, que han volcado su atención en la búsqueda de métodos rápidos para encontrar secuencias distintivas entre los humanos y los chimpancés: diferencias nucleotídicas que cambien la estructura y la función de una proteína, y sustituciones silentes. Los estudios preliminares sugieren la existencia de secuencias distintivas humanas involucradas en la susceptibilidad al sida, en el aprendizaje y en la memoria. La firma comercial está tramitando patentes sobre usos nuevos de esas secuencias génicas, que esperan se conviertan en objetivos de nuevos fármacos. ¿Qué sucederá si se identifica el gen que controla el desarrollo de la laringe, un gen que podría proporcionar a los chimpancés la anatomía necesaria para el habla? ¿Se podrían imaginar el debate respecto a la producción de chimpancés transgénicos? (Gibbons, 1998).

Las grandes revoluciones de nuestra civilización ocurridas durante el último siglo, desde la relatividad y los cuantos a la biotecnología y la informática, pasando por los automóviles y la caída de la Unión Soviética, serán fácilmente estudiadas por las generaciones futuras debido a la inmensa documentación generada por nuestra cultura. Pero las revoluciones más importantes de nuestra especie ocurrieron hace más de diez mil años y dejaron, únicamente, unas pocas y difuminadas huellas. Junto con la evolución anatómica mostrada en sus fósiles, una serie de transiciones cruciales nos hicieron lo que hoy somos: la emergencia del lenguaje, del arte, de la agricultura y los asentamientos poblacionales, que se muestran en los vestigios de su ancestral cultura (Aguirre, 1974a).

Las herramientas de piedra aparecen en el registro arqueológico hace, aproximadamente, 2.5 millones de años. El significado de esta observación no es simplemente que el *Homo habilis* y las especies posteriores de homínidos tuvieran la astucia de manufacturar una tecnología lítica, sino que esa habilidad se transmitió de generación en generación. Esos artilugios primitivos representan la señal cultural más precoz. El registro arqueológico documenta que durante, al menos, los dos últimos millones de años las diferentes especies de homínidos han venido heredando dos clases de información; una codificada por los genes, y otra por la cultura. ¿Cómo influyó esta herencia dual en el proceso evolutivo? La teoría de la coevolución génico-cultural intenta contestar a esa pregunta (Feldman y Laland, 1996).

La teoría coevolutiva génico-cultural es una rama de la teoría de la genética de poblaciones que, además de modelizar la transmisión diferencial de los genes de una generación a la siguiente, incorpora rasgos culturales en el análisis. Los dos sistemas de transmisión no pueden tratarse independiente-

mente; ello porque lo que un individuo aprende puede depender de su genotipo, y porque la selección que actúa sobre el sistema genético puede estar generada o modificada por la difusión de un rasgo cultural (Durham, 1991).

El estudio de la coevolución génico-cultural comenzó en el año 1973, cuando Cavalli-Sforza y Feldman introdujeron un modelo dinámico simple de transmisión cultural en el debate *nature-nurture*. Desde entonces, diferentes modelos han explorado las ventajas adaptativas del aprendizaje cultural, las fuerzas del cambio cultural o aquellas situaciones específicas en la evolución humana en las que ha existido una interacción entre los genes y la cultura. En un modelo génico-cultural los individuos deben describirse en términos de su genotipo y de su rasgo cultural, una combinación denominada fenogenotipo, con lo que deberán tenerse en cuenta las reglas de la herencia mendeliana y las reglas de transmisión de los rasgos culturales (Cavalli-Sforza & Cavalli-Sforza, 1999; Cavalli-Sforza & Feldman, 1981; Feldman & Zhivotovsky, 1992). Los análisis matemáticos sugieren que la evolución en poblaciones con una cultura dinámica y socialmente transmitida es diferente de la evolución en poblaciones aculturales. La transmisión cultural puede modificar la presión de selección –positiva o negativa– afectando el curso evolutivo de una población, y puede generar nuevos mecanismos evolutivos a través de selección de grupos (Cavalli-Sforza, 1979; Feldman y Cavalli-Sforza, 1984).

El análisis de los rasgos culturales, especialmente de los datos lingüísticos, ocupa un lugar relevante en la interpretación de las variaciones de las frecuencias génicas entre las poblaciones humanas. La deriva genética y el flujo génico juegan papeles opuestos en microevolución. La deriva conduce las poblaciones a la diversificación genética; el flujo génico, por el contrario, encauza las frecuencias génicas de diferentes poblaciones hacia un equilibrio común. En las últimas décadas, la mejor comprensión de los mecanismos de transmisión cultural en los humanos ha impulsado la utilización de los datos lingüísticos en el análisis de las inferencias microevolutivas (Barbujani, 1991).

Sin embargo, ¿es razonable asumir que las lenguas y los genes se diferenciaron de la misma manera, esencialmente mediante una serie de divisiones o separaciones poblacionales acompañadas de un continuo incremento de las diferencias globales? (Barbujani, 1999). Las diferencias lingüísticas pueden también considerarse de dos maneras; son marcadores de acontecimientos demográficos pasados y, a la vez, pueden asociarse con barreras reproductivas que pueden contribuir a mantenerlas. Por ello, la discriminación entre los efectos históricos (deriva genética) y geográficos (flujo génico) sigue siendo problemática aun cuando se considere la información lingüística. Mientras que la evolución biológica es darwiniana, la evolución cultural es cuasi-lamarckiana; ambas requieren aislamiento y ambas acumulan variaciones aleatorias en el tiempo desde el aislamiento. Más aún, a pesar de varios factores que complican la herencia lingüística, la esci-

sión y la fusión poblacionales deben afectar las variaciones genéticas y lingüísticas de manera similar (Barbujani, 1991).

Si las diferencias genéticas y lingüísticas están causadas por divisiones demográficas, los árboles que representan las relaciones genéticas y lingüísticas de las poblaciones debieran ser semejantes. Por el contrario, si los fenómenos de convergencia lingüística y de mezcla genética han tendido importancia en la historia de algunas poblaciones, deberían existir contradicciones entre los árboles inferidos a partir de datos genéticos y lingüísticos. En 1988, Robert Sokal mostró la existencia de una correlación positiva entre las distancias geográficas, genéticas y lingüísticas en Europa. Sus hallazgos demostraron que los hablantes de diferentes familias lingüísticas europeas diferían genéticamente y que esta diferencia se mantiene incluso en aquellos casos en que la diferenciación geográfica se ha perdido, y sugirieron que el efecto de la diferenciación geográfica sobre la estructura genética puede ser mayor que el de la diferenciación lingüística (Sokal, 1988).

Las distancias genéticas (medidas de las diferencias en las frecuencias alélicas) se correlacionan principalmente con las distancias geográficas. En otras palabras, las poblaciones que muestran la mayor semejanza genética son aquellas que viven más próximas en el espacio. Sin embargo, si se elimina el efecto de esta correlación mediante una serie de procedimientos estadísticos –test de Mantel (1967) que permite comparar dos elementos individuales interdependientes de dos matrices diferentes, y método de Womble (1951) que permite detectar barreras o fronteras–, las distancias lingüísticas (número de palabras que difieren entre ambas lenguas) también están correlacionadas con las distancias genéticas. Ello indica que el efecto de la geografía no es secundario; si las poblaciones adyacentes tienden a parecerse genéticamente, esto implica que se producen más intercambios de individuos entre ellas y por tanto más genes, que entre pares de poblaciones distantes. También, significa que existen fenómenos de convergencia genética, y que tienen importancia. Sin embargo, la segunda conclusión es que, además, existe una correlación entre la diversidad genética y la lingüística; es más, esta correlación es evidente a pesar del mencionado fenómeno de convergencia que podría haberla ocultado. Por tanto, parece que un modelo de ramificación en el que las divisiones poblacionales determinan en paralelo la divergencia genética y lingüística es muy razonable, al menos para el caso de Europa. Resulta consistente con este punto de vista la observación de que en Europa y otros lugares, muchas barreras lingüísticas constituyen también zonas de acusado cambio genético. De este modo, las poblaciones que poseen genes semejantes tienden a hablar lenguas semejantes; poblaciones genéticamente heterogéneas tienden a hablar diferentes lenguas, algunas a veces existiendo cortas distancias geográficas entre ellas. La afiliación lingüística de las poblaciones europeas puede jugar un papel importante en mantener y probablemente causar, diferencias genéticas (Barbujani y Sokal, 1990).

En el mismo año –1988– del estudio de Sokal, el grupo de Cavalli-Sforza señaló que las lenguas y las frecuencias génicas han sufrido una evolución paralela en la mayor parte del mundo (Cavalli-Sforza *et alii*, 1988). Elaboraron un árbol evolutivo mostrando que las agrupaciones de poblaciones en dicho árbol podían predecirse con bastante exactitud a partir de las afinidades lingüísticas existentes entre las poblaciones. Las excepciones detectadas fueron explicadas sobre la base de algunos episodios conocidos de la historia de la población considerada y revisadas con posterioridad (Cavalli-Sforza *et alii*, 1992). Las expansiones geográficas, con frecuencia, son el resultado de innovaciones exitosas, biológicas o tecnoculturales, que incrementan la disponibilidad de alimentos que favorecen el crecimiento local y, a la larga, los desplazamientos que amortiguan la presión poblacional creada con la bonanza de recursos. Desplazamientos que han tenido un efecto determinante a la hora de definir los patrones geográficos de la distribución genética humana actual. Las poblaciones humanas modernas se expandieron con rapidez a través del planeta durante los últimos 100 000 años. Al final del Paleolítico (hace diez mil años) solo unas pocas islas y unos cuantos parajes inhóspitos estaban deshabitados. La población mundial era mil veces inferior a la actual, siendo mínima la densidad de población, con lo que la deriva genética fue especialmente efectiva. Las principales diferencias genéticas entre los diferentes grupos humanos debió producirse en ese tiempo. Los crecimientos poblacionales vinieron de la mano de la agricultura, reduciéndose progresivamente la deriva genética e incrementándose las diferencias genéticas. El rastro genético y cultural –lingüístico– de las expansiones démicas que determinaron aquellos crecimientos poblacionales son todavía reconocibles (Altuna, 1999; Arias Cabal, 1999; Cavalli-Sforza *et alii*, 1993).

Hasta el momento, lo que parece aceptarse en términos generales es que pueden usarse los datos genéticos para comprender mejor por qué las diferencias lingüísticas son como son, y viceversa. Las afinidades entre los vocabularios y las morfologías de muchas lenguas euroasiáticas y africanas han llevado a la hipótesis de que todas ellas derivan de un ancestro lingüístico común, el nostrático (Kaiser y Shevoroshkin, 1988). Esquemáticamente, la semejanza lingüística a tan gran escala puede deberse a intercambio cultural entre poblaciones sedentarias o a un proceso demográfico donde los hablantes de una lengua se trasladen a diferentes áreas geográficas, teniendo en cuenta que una lengua no se transmite sin movimiento de personas en número suficiente como para crear una cierta masa crítica (De Hoz, 1999). Ambos fenómenos han tenido una influencia sobre la distribución de las lenguas contemporáneas, pero su importancia relativa no está siempre establecida (Fischer, 1999).

Por otro lado, la información genética permite discriminar entre los resultados de los procesos cultural y demográfico, existiendo para el último marcadores a distancia referidos a la

distribución de frecuencias alélicas (Cavalli-Sforza *et alii*, 1994). Si un mismo fenómeno causó evolución genética y lingüística, el análisis de las frecuencias génicas en grupos definidos por criterios lingüísticos puede resolver distribuciones paradójicas; por el contrario, en lenguas difundidas por medios culturales, la variación genética dentro de los grupos lingüísticos solo mostrará, a caso, la consecuencias del aislamiento por la distancia y de las barreras al flujo génico. Las evidencias genéticas del origen y dispersión de las poblaciones humanas que hablan lenguajes de la macrofamilia nostrática (Barbujani y Pilastro, 1993), del avance de la agricultura en Europa por difusión démica más que por difusión cultural (Menozzi *et alii*, 1978; Renfrew, 1989; Sokal *et alii*, 1991), de los orígenes de los indoeuropeos (Sokal *et alii*, 1992) y de sus lenguas (Piazza *et alii*, 1995), de la colonización del continente americano y su diversidad lingüística (Greenberg, 1987; Torroni *et alii*, 1992; Wallace y Torroni, 1992; Ward *et alii*, 1993) y la dispersión austronesia (Bellwood, 1991), son unos cuantos ejemplos.

Todo ello muestra como hace poco más de una docena de años se dio una convergencia entre tres campos de investigación aparentemente distantes. La potencialidad de esta convergencia no está aún plenamente explorada. Sin embargo, es evidente que los estudios multidisciplinarios en los que se integran y comparan datos genéticos, lingüísticos y arqueológicos, pueden proporcionar una gran cantidad de información sobre nuestra historia remota. Sin embargo, todavía está por hacerse una síntesis satisfactoria entre las tres disciplinas.

«En cuanto a la arqueología –comenta Barbujani– parte del problema reside en reunir más y mejores datos, especialmente el áreas del mundo que son poco conocidas. Sin embargo, el problema principal –continúa– parece ser como pasar de la simple descripción de los hallazgos materiales al desarrollo de hipótesis y de modelos».

Muchos conceptos, aparentemente indiscutibles en este campo, necesitan ser reconsiderados (Barbujani, 1999). Corregido el reloj molecular (Gingerich, 1985), las edades que este y el reloj génico señalan –entre 5 M y 8 M de años para la divergencia de los linajes humanos, de chimpancés y de gorilas; y entre 12 M y 16 M de años para la divergencia de los anteriores y los del orangután– no se contradicen con las evidencias paleoantropológicas y paleogeográficas. No obstante siguen faltando fósiles; esto es, no se conocen aun fósiles referibles a hipotéticos antecesores comunes de chimpancés y humanos en un amplio lapso de tiempo, que comprende el indicado por los relojes génicos y moleculares para la diversificación de estos linajes. Queda también pendiente redatar las primeras manifestaciones de comportamiento moderno (Brooks *et alii*, 1995).

Por su parte, la arqueología molecular, hoy, se perfila como el reloj evolutivo de referencia. Sirvan de ejemplo los árboles genéticos construidos a partir de la secuencia de microsatéli-

tes del ADN nuclear dentro del proyecto chino de diversidad del genoma humano (Cavalli-Sforza, 1998), o los realizados a partir de variantes de ADNmt (halogrupo M) (Quintana-Murci *et alii*, 1999). Ante ello muchos opinan que es muy difícil aproximar esfuerzos. Sin embargo, debe alertarse que la arqueología molecular tiene sus ambigüedades; la principal, el riesgo de contaminación (ya ha ocurrido que la secuencia de ADN obtenida aparentemente de un resto antiguo resultó pertenecer no al espécimen sino a alguien del laboratorio). También y aunque la secuenciación es más fina que el análisis de las diferencias entre las frecuencias de los alelos, las secuencias son más estables en el curso de la evolución que las frecuencias génicas. La frecuencia de un alelo puede variar en cada generación si la población es lo bastante pequeña y lo suficientemente aislada; por el contrario, los cambios en la secuencia de un gen o mutaciones ocurren a una tasa muy lenta, solamente una vez cada varios cientos de años, con ligeras diferencias según cual sea el fragmento de ADN considerado (Pääbo *et alii*, 1989). Como los lingüistas, mayoritariamente, se resisten ir más allá de los diez mil años en sus reconstrucciones, existe un lapso importante entre genética y lenguaje. Quizás lleguen a identificarse nuevos marcadores genéticos que presenten una tasa de mutación más alta y que, por tanto, proporcionen información sobre periodos de tiempo más recientes. Pero, precisamente, los progresos más recientes señalados indagan cada vez más atrás en el tiempo; más allá de los límites temporales de los estudios lingüísticos. Sin embargo, la interacción entre genes, poblaciones y lenguas, tiene todavía mucho que ofrecer (Cavalli-Sforza, 1997).

Por fin, los lingüistas, quienes no están aún de acuerdo sobre la clasificación de las diferentes lenguas del planeta, y sobre todo, no han definido de manera satisfactoria las relaciones entre las diferentes familias lingüísticas. Lingüística que está siendo revolucionada por Johanna Nichols (Adler, 2000), quién intenta acompasar el reloj lingüístico con el antropológico; ello reconduce el rastreo lingüístico hasta los 130 000 años, cuando nuestros antecesores adquirieron la potencia cerebral y el aparato fonológico que hicieron posible el habla (Nichols, 1999).

Los intentos para arrojar luz sobre la evolución del lenguaje humano parten de multitud de áreas que incluyen estudios del comportamiento social de los primates (Cheney y Seyfarth, 1990); de la diversidad de las lenguas humanas existentes (Cavalli-Sforza y Cavalli-Sforza, 1995); del desarrollo del lenguaje en los niños (Bates, 1992), y de correlaciones genéticas y anatómicas de la competencia lingüística (Nobre *et alii*, 1994), así como de estudios teóricos de la evolución cultural y del aprendizaje y formación léxicas (Hurford, 1989). Estudios de abejas, pájaros y mamíferos han demostrado que una comunicación compleja puede evolucionar sin necesidad de una gramática o de un gran vocabulario de símbolos (Hauser, 1996). Se piensa que todas las lenguas humanas poseen la misma estructura general y permiten una producción ili-

mitada de información comunicativa (Chomsky, 1980); carencia de límites que se ha definido como "hacer infinito el uso de significados finitos" (W. Von Humboldt, citado en Nowak y Krakauer, 1999). La ausencia de similitudes formales entre el lenguaje humano y la comunicación animal ha hecho que algunos autores propongan que el lenguaje humano no es un producto de la evolución sino un efecto colateral de un cerebro complejo que evolucionó con propósitos no lingüistas (Bickerton, 1990). Otros sugieren que el lenguaje representa una mezcla de factores orgánicos y culturales, tales que no pueden comprenderse si no es a través de la investigación de su historia cultural (Deacon, 1997). Un problema en el estudio de la evolución lingüística es la tendencia a identificar los hechos actuales del lenguaje humano y sugerir escenarios en los que debió existir una ventaja selectiva. Esta aproximación ignora que si el lenguaje ha evolucionado lo debe haber hecho a partir de formas primitivas, incluso de un único y simple precursor (Dunbar, 1997; Fischer, 1999). En este sentido se han propuesto modelos de la evolución del lenguaje a partir de la teoría evolutiva de juegos, que permite explorar el modo en que una protolengua puede evolucionar en una sociedad no lingüística y como señales auditivas específicas pueden llegar a asociarse con objetos específicos a pesar de frecuentes errores iniciales en la señalización y en la percepción (Hauser *et alii*, 2002). Tal modelo permite la construcción de palabras y presume que la gramática se originó como un sistema simplificado de reglas, que evolucionó por selección natural, para reducir los errores en la comunicación (Nowak y Krakauer, 1999; Nowak *et alii*, 2000).

Sea como fuere, nada es más humano que el lenguaje (Pinker, 1994). El pariente más próximo, el chimpancé, utiliza herramientas, disfruta una intrincada vida social y muestra signos de autoconciencia. Pero carece de lenguaje hablado y de las dotaciones necesarias para la manipulación flexible de símbolos que capacita para conceptuar cosas remotas en el espacio y en el tiempo. Cómo y cuando emergió el lenguaje es crucial para contestar la pregunta de cómo y cuando nos hicimos humanos: ¿qué antigüedad tiene el hombre? (Aguirre, 1974b). Ningún otro animal habla como lo hacemos nosotros. Pero a la hora de intentar decir algo acerca de su evolución, son dos las certezas en apariencia contradictorias con las que nos topamos. La primera, que esa condición de apomorfía, de carácter derivado, hace que tengamos una seguridad absoluta de que se trata de un fenómeno que tuvo que evolucionar dentro del linaje humano. La segunda, que con los medios disponibles hoy resulta muy difícil, si no imposible, ofrecer evidencias acerca de cómo y cuando tuvo lugar esa evolución (Cela-Conde y Ayala, 2000).

Discutir acerca de si un animal no humano puede o no puede hablar es, en algunos de los casos, un problema trivial de definición: si llamamos lenguaje a cualquier tipo de comunicación, es evidente que la inmensa mayoría de los animales tienen lenguaje. Probablemente también lo tienen algunas plantas. Pero una definición así es tan mínima que sirve de poco.

“Lenguaje” es el de doble articulación; el que involucra una correspondencia fonético/semántica entre las palabras entendidas como sonidos y las mismas palabras entendidas como significados. Una primera articulación transforma series de sonidos simples –consonantes y vocales– en palabras, y una segunda articulación transforma series de palabras en frases, que son el resultado de la voluntad comunicativa. Un lenguaje capaz de ser comparado con el humano necesita también de la segunda articulación (Cela-Conde y Ayala, 2001).

Es trivial indicar que las expresiones vocales no coinciden entre los diferentes idiomas, aunque todos ellos cuentan con la sucesión de consonantes y vocales. Lo que ya no es tan banal es plantearse cuándo pudo pronunciar un homínido las vocales y, sobre todo, las consonantes como las pronunciamos nosotros. Dado que los chimpancés son incapaces de hacerlo, es prudente suponer que se trata de una capacidad que se desarrolló durante la hominización pero, ¿en qué momento de ésta? Desdichadamente el habla no fosiliza. La escritura apareció hace seis mil años, y existe alguna borrosa pista de la existencia de anotaciones hace 13 000 años. ¿Y el lenguaje?; ¿cuanto tiempo llevaba el hombre hablando? Las únicas pruebas son indirectas. Los fósiles muestran que la capacidad craneal apropiada para un lenguaje complejo y la anatomía oro-faringo-laríngea necesaria para su articulación hablada existían desde hace 150 000 años. Pero los comportamientos conceptuales dependientes del lenguaje no tienen más allá de 40 000 años, coincidiendo con la explosión del Paleolítico superior europeo. Fue cuando herramientas, enterramientos, asentamientos e insinuaciones artísticas y ornamentales mostraron seres con capacidad de planificación y de prospección, de organización social y asistencia mutua, y con sentido estético y comprensión simbólica (Holden, 1998).

La relación de la facultad de hablar con una determinada configuración anatómica del final de la laringe podría ser un camino para determinar cuáles entre todos nuestros antepasados contaban con ese requisito fonador. Laitman (Laitman *et alii*, 1992) y Lieberman (1992) son los autores que han dedicado mayor atención al tracto vocal supralaríngeo a efectos de derivar algunas conclusiones respecto del origen del lenguaje. Como indica Lieberman, la longitud de la especie de tubo formado por la boca debe ser igual a la del otro tubo de la parte posterior de la lengua en la faringe para que se puedan producir los sonidos del habla humana, cosa que implica una situación baja de la laringe. Una posición así lleva a ciertas complicaciones a la hora de respirar y tragar al mismo tiempo, porque al cruzarse los conductos que llevan a los pulmones y al esófago, es bastante fácil atragantarse. Los bebés de nuestra especie son capaces de mamar y respirar a la vez gracias a que su laringe está todavía en una posición alta, similar a la de los chimpancés, pero hacia los dos años de edad se ha producido ya el descenso. No es extraño que también sea la de los dos años la edad en que los niños de nuestra especie comienzan a articular palabras.

El aparato respiratorio proximal del hombre moderno es, por ello, único entre los mamíferos. Ante la imposibilidad de acceder a restos fósiles de los tejidos blandos, diferentes estudios han señalado que el basicráneo de los fósiles homínidos puede servir de guía para reconstruir los sistemas respiratorios proximales (Laitman y Heimbuch, 1982). En muchos primates actuales, la flexión del basicráneo entre el paladar duro y el foramen *magnun* está directamente relacionado con la posición de la laringe y la faringe. Un basicráneo plano, como el de muchos primates y el de los humanos menores de dos años de edad, corresponde a un tracto respiratorio superior con una posición cervical alta. Un basicráneo flexionado, como ocurre en los humanos modernos con más de dos años de edad, provoca un desplazamiento caudal de la laringe y la faringe. Para Philip Lieberman, basándose únicamente en la anatomía, alguna clase de habla –aunque no en la forma de los humanos modernos– debió emerger hace un millón de años. Sobre la base de estudios comparativos de humanos modernos con fósiles y primates vivos, Lieberman apunta que los aparatos deglutorio y respiratorio superior de los homínidos comenzó a reorganizarse en aras de capacitar el habla. El cráneo se humanizó menguando la distancia entre la columna cervical y los labios, consiguiéndose una cavidad oral más corta y mejor adaptada para un habla de alguna clase, seguramente nasalizada y fonéticamente limitada.

Por otro lado, en los mamíferos, el canal hipogloso alberga al nervio homónimo que controla los movimientos de los músculos de la lengua. Este canal es absoluta y relativamente mayor en los humanos modernos que en los primates africanos. Se especula que la inervación motora es mucho más rica en la lengua humana que en la de los grandes simios africanos, y que las dimensiones del canal hipogloso en los homínidos fósiles puede ser un índice de la coordinación motora e, indirectamente, de la evolución del habla y del lenguaje. El análisis anatómico de diversos fósiles indica que los canales del *Homo* del Pleistoceno medio europeo y africano son similares a los del *Homo* actual, sugiriéndose que la capacidad vocal de los neandertales fue la misma que la nuestra. Puede aceptarse que la capacidad vocal pudo aparecer hace 400 000 años, mucho antes que la primera evidencia arqueológica de comportamiento simbólico (Kay *et alii*, 1998). Esta diferencia en la capacidad neural está de acuerdo con que la gesticulación facial y la voz en los primates no humanos tienen un control volitivo muy pobre (Myers, 1978).

Sin embargo, no se habla con la garganta; se habla con el cerebro (Noble y Davidson, 1996; Tobias, 1997). Los cerebros de los australopitecinos casi doblaron, hace dos millones de años, la capacidad craneal de sus antecesores. ¿Por qué la naturaleza se durmió en los laureles en los inicios del Pleistoceno en vez de intentar nuevos y mejores órganos de razonamiento? Hay teorías que indican que el contorno de la pelvis femenina limita el tamaño craneal, de tal manera que si el cerebro se hubiera precipitado en crecer las mujeres no

podrían haber parido niños con cráneos mayores. En un segundo embite, el cerebro de los homínidos incrementó otro 75% hace medio millón de años, alcanzando los 1500 ml actuales (McHenry, 1994; Ruff *et alii*, 1997). A la par, las áreas cerebrales involucradas en el lenguaje –lóbulos frontal y temporales– fueron cobrando protagonismo, tanto en tamaño como en conectividad neural; se estableció una reorganización sistemática en la que el cerebro humano fue reclutando y modificando áreas y circuitos que fueron importantes para otras funciones. Esta reorganización afectó, principalmente, al cortex prefrontal y al área de Broca (Gibbons, 1993). Por su parte, el *planum temporale* (PT) ha sido motivo especial de estudios comparados.

El *planum temporale* (PT) es una zona clave de la parte posterior del área de Wernike –detrás del giro de Heschl– del hemisferio izquierdo del cerebro humano; se considera que es el epicentro de un mosaico disperso de regiones corticales relacionadas con el lenguaje. La predominancia hemisférica izquierda del PT es más evidente que cualquier otra asimetría del cerebro humano. Es más, se llegó a aceptar que esta asimetría es un hecho distintivo de los humanos (Geschwind y Levitsky, 1968). Aunque el PT es un componente principal de la corteza de asociación auditiva, parece ser equipotencial respecto a su papel en la producción y comprensión de los lenguajes hablado (vocal-auditivo) y mediante signos (gestual-visual). Se ha venido aceptando que las asimetrías anatómicas del PT en humanos subyacen en las asimetrías funcionales que se establecen en las regiones lingüísticas que rodean a la cisura de Silvio en el hemisferio izquierdo. Diferentes estudios han asociado la asimetría del PT con variaciones normales de varias aptitudes como el talento musical, destreza, dimorfismo sexual y con trastornos relacionados con la comunicación como la esquizofrenia. Sin embargo, se ha señalado que la asimetría anatómica hemisférica del PT no es un atributo exclusivo de los humanos. El origen evolutivo del lenguaje humano puede estar basado sobre este sustrato anatómico, que ya se lateralizó hacia el hemisferio izquierdo en el antecesor común de chimpancés y humanos hace ocho millones de años (Gannon *et alii*, 1998). Sin embargo, con respecto al chimpancé que posee un sistema visual cortical similar al humano (Van Essen *et alii*, 1992), los humanos han adaptado áreas visuales a nuevas tareas y han ampliado nuevas áreas en relación con el lenguaje gestual y de lectura al lóbulo temporal (Batista *et alii*, 1999; Nobre *et alii*, 1994; Sereno, 1998).

Cualquier humano normal puede emitir y recibir un número ilimitado de mensajes discretos mediante una secuencia altamente estructurada de sonidos o, en el caso del lenguaje de signos, de gestos. Esta impresionante muestra de ingeniería natural depende de un código complejo o gramática implementada en el cerebro que se despliega sin esfuerzo consciente y que se desarrolla, sin entrenamiento explícito, a los cuatro años de edad. El lenguaje y demás funciones cogniti-

vas se explican como el producto de una estructura de memoria asociativa homogénea o, alternativamente, como un conjunto de módulos computacionales genéticamente determinados. La mayoría de los investigadores proponen el carácter innato del lenguaje, cuya adquisición está determinada por factores genéticos y se sustenta por una forma de organización neural que es única a nuestra especie; las estructuras lingüísticas han de ser modulares, discontinuas y disociables del resto de los sistemas perceptuales y cognitivos (Bates, 1992). Si las diversas funciones se computan en diferentes subsistemas, deberán disociarse en poblaciones neuronales discretas específicas (Pinker, 1991), lo que confirman diferentes trastornos del habla y del lenguaje (Henderson, 1990). Sin embargo, deben destacarse dos hechos: la plasticidad del sistema nervioso infantil para reemplazar áreas lesionadas y evitar déficit funcionales en el adulto, y la respuesta cerebral a demandas cognitivas de complejidad creciente mediante el reclutamiento de más tejido neural en cada área de una red de regiones corticales. De este modo, cualquier mapeo entre una localización cerebral y una función cognitiva es una función variable entre dos niveles de descripción de un sistema dinámico, modulada por la demanda de la tarea y no una cartografía estática de la anatomía cerebral (Just *et alii*, 1996).

Hasta la fecha, la principal evidencia a favor de los dominios específicos la proporciona una rara enfermedad –síndrome de Williams (Williams *et alii*, 1961)– en que el lenguaje aparece conservado a pesar de limitaciones importantes en otros dominios cognitivos (Bellugi *et alii*, 1991). El síndrome de Williams (SWM) es un raro trastorno esporádico que agrupa un perfil distintivo de características médicas, cognitivas, neurofisiológicas, neuroanatómicas y genéticas. El hecho cognitivo distintivo del SWM es la disociación entre el lenguaje y el reconocimiento de caras (bien conservados en adolescentes y en adultos) y la consciencia espacial (distorsionada); a diferencia de los autistas manifiestan un comportamiento social activo. En el SWM se detectan patrones neuromorfológicos y neurofisiológicos distintivos respecto a otros trastornos cognitivos como el síndrome de Down o el autismo; las imágenes de resonancia magnética (Jernigan y Bellugi, 1990) muestran la normalidad de las estructuras frontal, límbica, *planum temporale* y neocerebelosa, mientras que los potenciales evocados muestran una organización funcional diferente a la de los individuos normales de los sistemas neurales que sirven a las funciones cognitivas superiores, como el lenguaje y el reconocimiento facial (Bellugi *et alii* 1999).

El SWM está causado por una microdelección en el cromosoma 7, en una zona que alberga el gen que codifica elastina (*ELN*) (Ewart *et alii*, 1993) y otros genes, incluidos el *LIM-quinasa1* (Frangiskakis *et alii*, 1996) y el *WSTF* (Lu *et alii*, 1998). La delección de *ELN* justifica el cuadro cardiovascular descrito en el SWM; por su parte, *LIM-quinasa1* codifica una proteína quinasa, que se expresa en el cerebro, cuyo

déficit se asocia con la alteración cognitiva visuoespacial característica del SWM. Recientemente se ha identificado una familia de factores de remodelación de la cromatina (WCRF) (Bochard *et alii*, 2000) relacionados con el factor de transcripción síndrome de Williams (WSTF), una homología que podría vincular un trastorno del desarrollo y la maquinaria de remodelación de la cromatina; ello desde el punto de vista de posible enlentecimiento del desarrollo multifásico del sistema nervioso (Vrba, 1998). De este modo, aunque la modulación anatomofuncional existe en el estadio adulto final, tales módulos son el producto de una trayectoria de desarrollo –tanto en los casos normales como atípicos– y no un punto de partida (Paterson *et alii*, 1999); proceso en el que falta comprender los mecanismos moleculares que controlan la inducción, especificación y regionalización cerebrales (Simeone, 1998).

Hasta un total de 20 son los genes incluidos en la microdelección señalada y que ha sido mapeada en la banda 7q11.23. Todo ello sugiere que la región del ADN delecionada en los individuos con síndrome de Williams se localiza en una región, aparentemente de copia única, del cromosoma 7 que aparece rodeada de una serie de duplicaciones génicas, algunas de origen reciente y otras que podrían haberse duplicado muy precozmente durante la evolución de los primates (Bellugi *et alii*, 1999). El rastreo génico de otros trastornos del lenguaje como el autismo también conducen a regiones próximas del cromosoma 7q (Ashley-Koch *et alii*, 1999; Barrett *et alii*, 1999). No cabe duda de que el SWM ha proporcionado nuevas herramientas para el estudio de la evolución humana en general, y para el abordaje de las bases genéticas que subyacen a la capacidad cognitiva del hombre (Morris y Mervis, 2000).

Pero el salto cualitativo en las bases genéticas del lenguaje lo ha proporcionado el estudio de una familia y de un individuo adicional no relacionado, afectados por un grave trastorno hereditario del habla y del lenguaje; en ellos se ha identificado el, en principio, primer gen involucrado, directamente, en esta característica inequívocamente humana (Balter, 2001). La alteración de tal gen provoca un raro y grave defecto del habla y del lenguaje pero no parece estar involucrado en otras formas más frecuentes de trastorno del lenguaje y que se asocian con los cromosomas 2, 13, 16 o 29. En todo caso, la capacidad de hablar está codificada en el contexto de nuestro genoma (Pinker, 1994). Fisher, Lai y Monaco han revisado concienzudamente las bases genéticas del lenguaje (Fisher, 2003; Fisher *et alii*, 2003), y la Universidad Luterana del Pacífico (*Pacific Lutheran University*, 2001) utiliza la genética del lenguaje como curso de pregraduados.

En 1990, J.A. Hurst y colaboradores (Hurst *et alii*, 1990) publicaron un caso celebrado de un pedigrí de tres generaciones en el que la mitad de sus miembros presentan un trastorno severo del habla y del lenguaje. Al siguiente año, Gopnik y Crago (1991) aportaron un detallado estudio lingüístico de los miembros de las tres generaciones de la familia (“familia

KE”), clasificando como disfasia la alteración detectada en 16 de los 30 miembros. Los individuos afectados tienen graves problemas fonológicos y gramaticales –síndrome de discapacidad lingüística específica (SLI)– que parecen asociarse a un único gen dominante. Desde entonces se han publicado varios estudios sobre la familia, que indican un fenotipo complejo (Vargha-Khadem *et alii*, 1995; 1998). Problemas de articulación de la palabra, gesticulación orofacial, discapacidad lingüística y déficit cognitivos, definen el fenotipo; por su parte, estudios funcionales mediante tomografía por emisión de positrones señalan la implicación de áreas motoras frontales corticales y subcorticales, y las imágenes de resonancia magnética revelan anomalías estructurales, en particular en el núcleo caudado.

Fisher *et alii* (1998) iniciaron una búsqueda a lo largo del genoma del pedigrí KE utilizando métodos de ligamiento paramétrico tradicionales para localizar al gen responsable, que adscribieron a un pequeño intervalo del cromosoma 7, próximo a la región 7q11 ligada al síndrome de Williams. El intervalo ligado al síndrome de discapacidad lingüística específica fue ubicado en la banda citogenética 7q31, asignándole el nombre *SPCH1*. El intervalo identificado por Fisher *et alii* (1998) contiene cien genes, más o menos; ello obligó a abordar la caracterización genómica mediante análisis bioinformática del intervalo crítico a efectos de localizar el gen involucrado en el fenotipo KE (Lai *et alii*, 2000). Los estudios del pedigrí KE junto con los de un paciente (CS) no relacionado –que también padece SLI– que muestra una translocación cromosómica de un segmento del cromosoma 5 al cromosoma 7 y que involucra el intervalo *SPCH1*, permitieron abordar el asalto final. Lai *et alii* (2001) sugirieron que el gen *FOXP2*, que codifica un factor de transcripción, está implicado en el proceso de desarrollo que culmina en el habla y en el lenguaje. Aunque el gen *FOXP2* segrega con esa forma monogénica de trastorno complejo del habla y del lenguaje, no es un gen de susceptibilidad para autismo u otras formas comunes de discapacidad del lenguaje (Newbury *et alii*, 2002). *FOXP2*, que por lo inmediatamente antes indicado parece ser “específico” de la condición SLI, es un gen dominante; sólo un alelo está afectado en la familia KE y en el paciente CS.

La familia génica *FOX* (*forkhead box genes*) codifica una familia de factores de transcripción, ampliamente distribuida en el reino animal –desde los artrópodos a los humanos– que juega un importante papel en el desarrollo embrionario; ello, por afectar la expresión de genes que codifican otras proteínas clave (Shu *et alii*, 2001).

El gen *fork head*, abreviado como *fkf*, de *Drosophila melanogaster* es un gen homeótico que codifica una proteína nuclear y que se expresa en las regiones terminales del embrión. La proteína “forkhead” de *Drosophila* es un factor de transcripción nuclear que estimula y controla el desarrollo terminal en vez del segmental y que, curiosamente, no contiene

ne los homeodominios ni los dedos de zinc característicos de otros factores de transcripción. En su lugar, contiene un tipo diferente de región de unión a ADN, integrada por unos 100 aminoácidos que posteriormente también se ha encontrado en otros factores de transcripción (como el FD1-5 de *Drosophila*, el HNF-3 de mamíferos, el HTLC de humanos, el HCM1 de levaduras, etc.). Normalmente se denomina dominio "fork head" aunque también se le ha denominado como "winged helix". El dominio "fork head" es capaz de unir B-ADN como monómero. Aunque este dominio se encuentra en diferentes factores de transcripción, una función común es su participación en las primeras decisiones del desarrollo que afectan a los destinos celulares durante la embriogénesis (Brivanlou y Darnell, 2002; Forkhead, www).

El gen *FOXP2* (*forkhead box P2*) contiene 17 exones, y dos adicionales en el extremo 5' sometidos a un proceso de corte y empalme (*splicing*) alternativo, que posibilitan cuatro formas alternativas de ARN mensajeros. La secuencia tiene 267 000 pares de bases, y es accesible a la acción de 83 enzimas de restricción. La secuencia codifica una proteína de 715 aminoácidos, que tiene un resto poliglutamínico y un dominio en cabeza de tenedor. Tal proteína es un factor de transcripción particularmente activo durante la embriogénesis, detectándose una fuerte expresión de su transcrito (ARNm 6.5 kb) en el cerebro fetal; sin embargo, se desconocen las dianas de las proteínas FOX. *FOXP2* sigue expresándose en el adulto, habiéndose implicado las proteínas FOXP1 y FOXP2 en el desarrollo pulmonar, y FOXP3 en la regulación de linfocitos T. El gen ha sido localizado, aislado y secuenciado en el ratón, macaco *rhesus*, orangután, gorila, chimpancé y humano. El gen *FOXP2* humano muestra un patrón de polimorfismo nucleotídico y cambios en la secuencia aminoácidica de su proteína, que sugieren que este gen ha sido objeto de selección durante la evolución reciente de los humanos. Aunque la proteína FOXP2 está muy conservada, dos de las tres diferencias entre los aminoácidos de humano y de ratón ocurrieron en el linaje humano tras la separación del ancestro común con el chimpancé. Una de las sustituciones específicas del humano, que crea un sitio potencial de fosforilación por proteína quinasa C, puede tener importantes consecuencias funcionales, al estar demostrado que la fosforilación es un importante mecanismo de regulación de los factores de transcripción del tipo *forkhead* (Enard *et alii*, 2002). El descubrimiento de FOXP2 confirma la dependencia genómica de las funciones intelectuales e inicia el camino para identificar los genes que participan en el diseño de la circuitería neural involucrada en el lenguaje (Bishop, 2002; Fisher *et alii*, 2003; Pinker, 2001), y "representa un hito en la comprensión de la característica inequívocamente humana" (Newbury y Monaco, 2002).

Por otro lado, el 3-10% de la población tiene dificultades específicas para leer; ello a pesar de una inteligencia, educación y ambiente social, adecuados. En este contexto, Mikko

Taipale y su grupo finés (Taipale *et alii*, 2003) han caracterizado un gen *-DYXC1*, localizado en 15q21- que cosegrega con dislexia. Dado que existen variaciones de *FOXP2* y *DYXC1*, podría imaginarse una clasificación de los diferentes tipos de trastornos del habla y de la lectura sobre la base de una diferenciación en la organización y funcionamiento de sistemas corticales que integran de manera específica progresos ortográficos, fonológicos y léxico-semánticos de los diferentes vocablos (Grigorenko, 2003).

Los cambios génicos que precedieron a la diáspora del *Homo sapiens* moderno, el evento de especiación que capacitó a la nueva especie a expandirse poblacional y geográficamente como ninguna otra especie de primate lo había hecho con anterioridad, siguieron el dictado de una presión de selección que apostó, más que por la inteligencia, por un nuevo lenguaje que caracterizó a la nueva especie. Ello sucedió hace 100 000 a 200 000 años en África oriental, y permitió que los dos hemisferios cerebrales se desarrollaran con cierto grado de independencia. Esta independencia posibilitó el lenguaje y, con ello, la posibilidad de que intrincado mecanismo neurológico subyacente pudiera alterarse. Esta disfunción, que el *Homo sapiens* paga por el lenguaje, es la esquizofrenia (Crow, 1997); enfermedad que puede definirse como una pérdida de la dominancia hemisférica del lenguaje (Crow, 1997a).

Si la asimetría funcional cerebral es el factor que distingue al *Homo sapiens* del precursor hominoide y tal vez del resto de las especies de homínidos, debería esperarse una relación entre la dimensión de esa asimetría y el desarrollo y el tamaño cerebrales; desviaciones en la asimetría cerebral secundarias a retrasos en el desarrollo cerebral estarían en los orígenes de las psicosis (Saugstad, 1999; James *et alii*, 1999). Si la esquizofrenia es "un trastorno de la plasticidad cerebral influido por un gen que determina el crecimiento cerebral" (DeLisi, 1997), este gen puede ser el factor de asimetría cerebral; en otras palabras, la genética de las psicosis es la genética de la simetría cerebral (Crow, 1999). Por otro lado, una serie de datos sugieren que la administración repetida de fenciclidina –polvo de ángel– a chimpancés puede ser útil para estudiar trastornos psiquiátricos asociados con disfunción cognitiva del cortex prefrontal, particularmente la esquizofrenia (Jentsch *et alii*, 1997).

Aunque no se ha identificado locus génico alguno para la asimetría cerebral, diferentes autores han propuesto uno (Annet, 1999) o varios (Klar, 1999; Yeo *et alii*, 1999) locus autosómicos. Sin embargo, sobre la base de hechos distintivos ligados al sexo en las psicosis, se ha señalado un posible locus ligado al sexo (Crow, 1999). El argumento de un locus ligado al sexo se basa en el descubrimiento de genes homólogos en los cromosomas X e Y. Esta situación fue descrita por primera vez en relación con la región pseudoautosómica en los extremos de los brazos cortos de X y de Y (Burgoyne, 1986), ampliándose a otras zonas de homología en las regiones no recombinantes de los cromosomas se-

xuales (Affara *et alii*, 1996). Tales genes en el cromosoma X están protegidos de la inactivación que normalmente se aplica a uno de los cromosomas X en las hembras. Los orígenes de tales bloques de homología, frecuentemente como resultado de transposiciones desde X hasta Y, han sido rastreados a lo largo de la evolución de los mamíferos (Lambson *et alii*, 1992). Dado que las secuencias –de tales genes dentro de esos bloques– pueden divergir con el tiempo, existe la posibilidad –ausente en los genes de las regiones pseudoautosómicas– de diferencias en la expresión entre varones (con una copia X y una copia Y) y hembras (con dos copias X del gen).

La historia evolutiva de las regiones homólogas X-Y conocidas se ha construido a partir de estudios comparativos entre primates y otros mamíferos (Lambson *et alii*, 1992). Tales homologías son el resultado de transposiciones desde X hasta Y, y de modificaciones y pérdidas posteriores de secuencias de Y. La región Xq.21.3 de homología con Yp tiene interés especial porque surgió como resultado de una transposición que ocurrió tras la separación de los linajes que condujeron al chimpancé y al *H. Sapiens* (Page *et alii*, 1984). Esta transposición ocurrió, por tanto, dentro de los últimos cinco millones de años; posteriormente –aunque sin fecha conocida–, una inversión paracéntrica colocó el bloque, mediante recombinación (Schwartz *et alii*, 1998), en el cromosoma Y (Sargent *et alii*, 1996; Mumm *et alii*, 1997). Lo cercano de tales acontecimientos en la escala del tiempo evolutivo hace que estos genes sean relevantes a la hora de caracterizar lo que separa al *H. Sapiens* del chimpancé. Si la esquizofrenia es una característica de la especie, esta región será de particular interés: “si fuéramos capaces de identificar aquellas regiones del ADN que distinguen al hombre de los primates, podríamos asumir que el gen de las psicosis debería encontrarse en ese segmento del genoma” (Crow, 1988). Una variabilidad génica, intrínseca a la especie, responsable de un juego entre la dominancia del lenguaje y la esquizofrénica; entre la lateralización o asimetría cerebral y la simetría o indecisión hemisféricas (Crow *et alii*, 1998).

Pero el lenguaje humano no puede reducirse a un asunto de procesos neuronales genéticamente controlados. La unión de ciertos fonemas emitidos por una laringe de emplazamiento extraño en los primates y su concreto contenido semántico se realiza, como es notorio, dentro de una multitud de comunidades lingüísticas que se expresan cada una en su propio idioma. Ese bagaje cultural de la lengua es, por otra parte, imprescindible para que el cerebro madure: los niños de nuestra especie deben oír una lengua humana para que se complete su cerebro durante la extero-gestación (la etapa del crecimiento que se realiza fuera del útero materno). Esa insólita unión de elementos innatos y adquiridos, que obran en retroalimentación, es la responsable de la capacidad humana para poder desarrollar una lengua capaz de expresar un número infinito de frases, y de lograr esa competencia en un

tiempo muy breve sin necesidad de una tarea de aprendizaje organizada (Cavalli-Sforza y Feldman, 1973; Lewin, 1994).

En “*The Descent of Man*”, Charles Darwin desarrolló su punto de vista teórico sobre los distintos poderes de la mente humana, incluyendo la capacidad que, para Darwin, era «justamente considerada una de las principales distinciones entre el hombre y el resto de los animales»: la capacidad para utilizar lenguaje (Darwin, 1871). ¿Cómo apareció esta mitad arte mitad instinto? De acuerdo con Darwin, el ejercicio de un instinto por imitación, todavía presente en los humanos y en sus parientes evolutivos próximos, condujo a los progenitores de los humanos modernos a balbucear sus primeras palabras (Radick, 2000). El lenguaje hablado es, probablemente, el último y más significativo paso en la evolución del cerebro humano (Leakey y Lewin, 1977).

Para algunos, la importancia de la incidencia del medio en la expresión de las potencialidades cerebrales se ejemplifica en el mito de Ur de nuestra cultura, que se inicia en el Jardín del Edén al comer el fruto del Árbol del Conocimiento; el mito pudiera reflejar un rito de iniciación al leguaje mediante la ingesta de algún producto psicodélico. El primer encuentro entre los homínidos y los hongos que contienen psilocibina debió coincidir con la domesticación del ganado, hace más de un millón de años; ello, porque esos hongos crecen sobre el estiércol. La explosión cultural, incluido el lenguaje, pudo ir de la mano de la magia chamánica (McKenna, 1992).

En cualquier caso, las bases moleculares de las características humanas es un problema apasionante aun sin resolver. Las características humanas cubren un amplio espectro, desde lo obvio a lo abstracto. Las características obvias incluyen aspectos morfológicos como la altura, la bipedestación, el aspecto o la configuración facial. Las características abstractas se difuminan en el cerebro humano. No cabe duda que la caracterización génica de diferentes síndromes caracterizados por “rasgos complejos” (Bina *et alii*, 2000) ha de suponer una baza indispensable para abordar el estudio de los genes responsables de las caracterizaciones abstractas y obvias o morfológicas humanas (De la Rúa, 1999).

Hace 200 000 años los homínidos africanos tenían las bases craneales idénticas a las de los humanos modernos. Para entonces, la laringe había descendido, con lo que la lengua no quedaba confinada en la cavidad oral sino que se enraizaba en la garganta, un desarrollo necesario para la vocalización rápida y versátil. Hace 100 000-150 000 años el lenguaje moderno estaba consolidado, y ello a un alto precio: un gran cerebro es un gran consumidor de energía, y el descenso laríngeo incrementa significativamente el riesgo de muerte por asfixia. Sin embargo, desde el punto de vista estructural no queda duda: la máxima ventaja evolutiva de los seres vivos la proporcionó la corteza cerebral humana.

Pero el equipamiento instrumental que la evolución biológica nos proporcionó es solo una parte de la historia. Los cerebros humanos actuales no son los cerebros de la Edad

de Piedra porque el cerebro, a diferencia de otros órganos, está sometido a una segunda evolución postnatal (Hooper y Teresi, 1986). Nuestra capacidad craneal o el número de neuronas no deben ser muy diferentes a los del *Homo sapiens* primitivo –aunque existen indicios de una tendencia a seguir creciendo (Terrazas y McNaughton, 2000)–, pero nuestro ambiente, nuestra sociedad, es muy diferente y, por ello lo es también nuestra consciencia. Nuestro cerebro cambia según la manera en que se relaciona con su medio (Rose, 1973). Se ha propuesto que la evolución cerebral en los “últimos” primates no humanos y en los “primeros” humanos estuvo facilitada por un polimorfismo de neuroplasticidad, por diferencias en la modificabilidad y en la elaboración de circuitos neurales en los cerebros de genotipos primates inmaduros. Esas diferencias fueron explotadas cuando una población de primates se vio forzada adaptarse a un nuevo medio que demandaba “otros” conocimientos y “otros” comportamientos, lo que seleccionó cerebros más competentes que pudieran competir y reproducirse mejor en ese nuevo medio.

Dos conceptos, ahora bien establecidos, sugieren un mecanismo para este proceso evolutivo: primero, el neocórtex de asociación puede activarse por la atención y la ideación en ausencia de contribuciones motoras o sensoriales. En segundo lugar, la activación de un cerebro inmaduro puede promover y estabilizar redes neuronales que, de no hacerlo, desaparecerían en el adulto. La conjunción de esas dos premisas asume que el proceso “pensante” de atención e ideación, cuando fue utilizado por los “últimos” primates para adaptarse a un nuevo estrés cognitivo y conductual condujo, por la selección de los cognitivamente capaces, a una nueva especie con cerebro grande a expensas de mayores regiones asociativas (Rapoport, 1999). Las nuevas tecnologías de imagen funcional cerebral aplicadas a primates han permitido iniciar, con éxito, la contrastación de tales hipótesis en los primates (Barinaga, 1998, 1998a; Jones y Pons, 1998).

En resumen, en el largo camino recorrido por el género *Homo* –establecido por Linneo en el año 1758– pueden reconocerse cinco mojones distintivos: la aparición de los homínidos primitivos; la cladogénesis hace 2.5 millones de años; el dilema del viaje del *Homo erectus* desde África; el problema de los neandertales, y la aparición de los humanos morfológicamente modernos (Carbonell *et alii*, 1995; Cela-Conde, 1998; Holden, 1998; Klein, 1995; Wood y Collard, 1999; Wong, 2000). Humanos anatómicamente modernos que tuvieron conciencia de la muerte ¿hace 300 000 años?; que dejaron su primera impronta alrededor de 250 000 años; que iniciaron la creación artística, probablemente de la mano del lenguaje hablado, hace 50 000 años –la explosión artística tuvo su epicentro en Europa hace, más o menos, 40.000 años–; que cultivaron las tierras y establecieron asentamientos hace diez mil años, y que inventaron la escritura hace seis mil. Como colofón, desarrollaron un compor-

tamiento ético (Appenzeller, 1998; Armendariz, 1999; Ayala, 1998; Balter, 1998; Cela-Conde y Marty, 1998; Klein, 1999; Pringle, 1998).

Una evolución que no fue sencilla ni unilineal, sino que fue plural y variada, ya politípica desde fases muy primitivas, con diversas manifestaciones y combinaciones y fondos comúnmente heredados (Aguirre, 1999). Al final, la complejidad alcanzada permitió, al cerebro, alcanzar un nivel funcional incalculable y, aún más fascinante, inacabable. Nuevas funciones son siempre posibles para el cerebro humano: analizar y entender el universo que le rodea, analizarse y entenderse a sí mismo. Y, lo más espectacular, crear nuevas organizaciones de sonidos, o bellas asociaciones de colores, formas y palabras (Portera, 1999). Partiendo de un humilde origen africano, el hombre se ha convertido en el mamífero más abundante de la Tierra. La aparición de la cultura, que es un modo superorgánico de adaptación, ha hecho de la humanidad la especie más próspera del planeta (Ayala, 1980).

Los estudios comparados de nuestros genes y de nuestros cerebros con los de los primates, con la ayuda de las poderosas técnicas de la biología molecular y de las actuales herramientas de las neurociencias –en especial las técnicas de imagen funcional–, sugieren que fuimos humanos antes de que se desarrollara la humanidad (Foley, 1995). También, que hoy desconocemos el *modo* y el *tempo* por los que nos hicimos humanos (Tattersall, 1998); y tampoco conocemos las bases genético-moleculares de nuestra condición humana, biológica o cultural. Solamente intuimos que somos fruto de “un nuevo emergentismo” (Crusafont Pairó, 1974), y que únicamente una nueva síntesis entre filología, arqueología, paleoantropología y genética molecular (Aloisi *et alii*, 2000; Sims-Williams, 1998) –esta vez y a la vista de los últimos desarrollos en genómica explicitados por la secuenciación del genoma humano (*Nature*, 2001; *Science*, 2001) y otros genomas (*Nature*, *www*)–, una ligera ventaja ha de ser de los genetistas moleculares– ayudará al empeño de desenmascarar la sutil diferencia genómica responsable de la singularidad humana (Harpending y Rogers, 2000). Específicamente, la biología transgénica, la síntesis neurobiológica, la modelización embriogénica y los bioautómatas, servirán de plataforma para la comprensión de la estructura, función y evolución cerebrales (Miklos, 1998). En cualquier caso, el desarrollo del lenguaje –comenta Robert Plomin (Plomin *et alii*, 2002)– está, probablemente, controlado por innumerables genes, cada uno con un pequeño efecto, trabajando codo con codo en el cerebro para proporcionar las capacidades lingüística y mental.

Sirva de conclusión un párrafo entresacado del arranque del discurso de Emiliano Aguirre leído en el acto de su recepción en la Real Academia de Ciencias (Aguirre, 2000): «El saber sobre el ser humano es un saber particularmente apetecible pero también singularmente complejo... Las incógnitas... son muchas y de indole muy diversa...»

Bibliografía

- ADLER, R. (2000): "Voices from the past". *New Scientist*, 26 Feb.: 36-40.
- AFFARA, N.; BISHOP, C.; BROWN, W.; COOKE, H.; DAVEY, P.; ELLIS, N.; GRAVES, J.M.; JONES, M.; MITCHELL, M.; RAPPOLD, G.; TYLER-SMITH, C.; YEN, P. & LAU, Y.-F.C. (1996): "Report of the second international workshop on Y chromosome mapping 1995". *Cytogenetics and Cell Genetics*, 73: 33-76.
- AGUIRRE, E. (1974): "Problemática de la evolución fuera de las ciencias naturales". En M. CRUSAFONT, B. MELÉNDEZ Y E. AGUIRRE (Eds.): *La Evolución*: 56-84. Biblioteca de Autores Cristianos: Madrid. 2ª ed.
- (1974a): "Documentación fósil de la evolución humana". En M. CRUSAFONT, B. MELÉNDEZ Y E. AGUIRRE (Eds.): *La Evolución*: 649-733. Biblioteca de Autores Cristianos: Madrid. 2ª ed.
- (1974b): "Las primeras huellas de los humanos". En M. CRUSAFONT, B. MELÉNDEZ Y E. AGUIRRE (Eds.): *La Evolución*: 752-812. Biblioteca de Autores Cristianos: Madrid. 2ª ed.
- (1989): "La Paleontología de ayer a hoy". En E. AGUIRRE (Ed.) *Paleontología*: 1-23. CSIC (Nuevas Tendencias). Madrid.
- (1991): "Origen y desarrollo del género humano: evidencias, modelos y aporías". En A. FERNÁNDEZ-RAÑADA (Ed.): *Nuestros Orígenes: El Universo, la Vida, el Hombre*: 345-391. Fundación Ramón Areces. Madrid.
- (1998): "El proyecto de Atapuerca. Propósito, estrategia y primeros resultados". En E. AGUIRRE (Ed.): *Atapuerca y la Evolución Humana*. 17-48. Fundación Ramón Areces. Madrid.
- (1999): "Nuestros antepasados más antiguos". *El Campo de las Ciencias y las Artes*, 136: 1-1/1-26.
- (2000): *Evolución humana. Debates actuales y vías abiertas*. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Madrid.
- ALOISI, M.; BATTAGLIA, B.; CARAFOLI, E. & DANIELI, G.A. (2000): *The Origin of Humankind*. Conference Proceedings of the International Symposium (Venecia, 14-15 mayo 1998), vol: 3. IOS Press – IVSLA. Amsterdam.
- ALTUNA, J. (1999): "Caza, domesticación y alimentación de origen animal en la prehistoria de Europa occidental". *El Campo de las Ciencias y las Artes*, 136: 8-1/8-26.
- ANDERSON, S.; BANKIER, A.T.; BARRELL, B.G.; DE BRUIJN, M.H.; COULSON, A.R.; DROUIN, J.; EPERON, I.C.; NIERLICH, D.P.; ROE, B.A.; SANGER, F.; SCHREIER, P.H.; SMITH, A.J.H.; STADEN, R. & YOUNG, I.G. (1981): "Sequence and organization of the human mitochondrial genome". *Nature*, 290: 457-465.
- ANNET, M. (1999): "The theory of an agnosic right shift gene in schizophrenia and autism". *Schizophrenia Research*, 19: 177-182.
- APPENZELLER, T. (1998): "Art: evolution or revolution?" *Science*, 282: 1455-1458.
- ARIAS CABAL, P. (1999): "Los primeros campesinos. La transición al Neolítico en el Viejo Mundo". *El Campo de las Ciencias y las Artes*, 136: 9-1/9-29.
- ARMENDÁRIZ, A. (1999): "La muerte antes de la historia: ritos y prácticas funerarias en épocas prehistóricas". *El Campo de las Ciencias y las Artes*, 136: 10-1/10-28.
- ARSUAGA, J.L. Y MARTINEZ, I. (1989): "Paleontología humana: El origen de la humanidad. Registro, progreso y debate". En E. AGUIRRE (Ed.): *Paleontología*: 359-379. CSIC (Nuevas Tendencias). Madrid.
- Y MARTINEZ, I. (1998): *La Especie Elegida. La larga marcha de la evolución humana*. Temas de hoy. Madrid.
- ASHLEY-KOCH, A.; WOLPERT, C.M.; MENOLD, M.M.; ZAEEM, L.; BASU, S.; DONNELLY, S.L.; RAVAN, S.A.; POWELL, C.M.; QUMSIYEH, M.B.; AYLSWORTH, A.S.; VANCE, J.M.; GILBERT, J.R.; WRIGHT, H.H.; ABRAMSON, R.K.; DELONG, G.R.; CUCCARO, M.L. AND PERICAK-VANCE, M.A. (1999): "Genetic studies of autistic disorder and chromosome 7". *Genomics*, 61: 227-236.
- AWADALLA, P.; EYRE-WALKER, A. AND MAYNARD SMITH, J. (1999): "Linkage disequilibrium and recombination in hominid mitochondrial ADN". *Science*, 286: 2524-2525.
- AYALA, F.J. (1980): *Origen y Evolución del Hombre*. Alianza Editorial. Madrid.
- (1995): "The myth of Eve: molecular biology and human origins". *Science*, 270: 1930-1936.
- (1998): "La evolución del hombre". En F. MORA Y J.Mª. SEGOVIA (Eds.): *Ciencia y Sociedad: Desafíos del Conocimiento ante el Tercer Milenio*: 245-264. Fundación Central Hispano. Madrid.
- ; ESCALANTE, A.; O'HUIGIN, C. AND KLEIN, J. (1994): "Molecular genetics of speciation and human origins". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 91: 6787-6794.
- AND VALENTINE, J.W. (1979): *Evolving. The Theory and Processes of Organic Evolution*. The Benjamin/Cummings Publishing Co. Menlo Park.
- BALTER, M. (1998): "Why settle down?" *Science*, 282: 1442-1445.
- (2001): "First gene linked to speech identified". *Science*, 294: 32.
- BARBUJANI, G. (1991): "What do languages tell us about human microevolution?" *Trends in Evolution y Ecology*, 6: 151-156.
- (1999): "Leguas y genes". *El Campo de las Ciencias y las Artes*, 136: 12-1/12-24.
- AND PILASTRO, A. (1993): "Genetic evidence on origin and dispersal of human populations speaking languages of the Nostratic macrofamily". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 90: 4670-4673.
- Y SOKAL, R.R. (1990): "Zones of abrupt genetic change in Europe are also linguistic boundaries". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 87: 1816-1819.
- BARINAGA, M. (1998): "First images show monkeys brains work". *Science*, 281: 149.
- (1998a): "fMRI provides new view of monkey brains". *Science*, 282: 1397.
- BARRETT, S.; BECK, J.C.; BERNIER, R.; BISSON, E.; BRAUN, T.A.; CASAVANT, T.L.; CHILDRESS, D.; FOLSTEIN, S.E.; GARCIA, M.; GARDINER, M.B.; GILMAN, S.; HAINES, J.L.; HOPKINS, K.; LANDA, R.; MEYER, N.H.; MULLANE, J.A.; NISHIMURA, D.Y.; PALMER, P.; PIVEN, J.; PURDY, J.; SANTANGELO, S.L.; SEARBY, C.; SHEFFIELD, V.; SINGLETON, J. AND SLAGER, S. (1999): "An autosomal genomic screen for autism. Collaborative linkage study of autism". *American Journal of Medical Genetics*, 88: 609-615.
- BATES, E. (1992): "Language development". *Current Opinions in Neurobiology*, 2: 180-185.
- BATISTA, A.P.; BUNEO, C.A.; SNYDER, L.H. Y ANDERSEN, R.A. (1999): "Reach plans in eye-centered coordinates". *Science*, 285: 257-260.
- BELLUGI, U.; BIHRLE, A.; NEVILLE, H.; JERNIGAN, T. AND DOHERTY, S. (1991): "Language, cognition and brain organization in a neurodevelopmental disorder". En W. GUNNAR & C. NELSON (Eds.): *Developmental Behavioral Neuroscience*. Erlbaum. Hillsdale, N.J.
- ; LICHTENBERGER, L.; MILLS, D.; GALABURDA, A. & KORENBERG, J.R. (1999): "Bridging cognition, the brain and molecular genetics: evidence from William syndrome". *Trends in Neurosciences*, 22: 197-207.
- BELLWOOD, P. (1991): "The austronesian dispersal and the origin of languages". *Scientific American*, 265: 70-75.
- BICKERTON, D. (1990): *Language and Species*. The University of Chicago Press. Chicago.
- BINA, M.; DEMMON, S. & PARES-MATOS, E.I. (2000): "Syndromes associated with *Homo sapiens* pool II regulatory genes". *Progress in Nucleic Acid Research*, 64: 171-219.
- BISHOP, D.V.M. (2002): Putting language genes in perspective. *TRENDS in Genetics*, 18: 57-59.
- BOCHARD, D. A.; SAVARD, J.; WANG, W.; LAFLEUR, D.W.; MOORE, P.; CÔTÉ, J. AND SHIEKHATTAR, R. (2000): "A family of chromatin remodelling factors related to Williams Syndrome transcription factor". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 97: 1038-1043.
- BOWCOCK, A.M.; KIDD, J.R.; MOUNTAIN, J.L.; HEBERT, J.M.; CAROTENUTO, L.; KIDD, K.K. AND CAVALLI-SFORZA, L.L. (1991): "Drift, admixture, and selection in human evolution: a study with ADN polymorphisms". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 88: 839-843.
- BRIVANLOU, A.H. AND DARNELL, J.E. (2002): "Signal transduction and the control of gene expression". *Science*, 295: 813-818.
- BROOKS, A.S.; HELGREN, D.M.; CRAMER, J.S.; FRANKLIN, A.; HORNYAK, W.; KEATING, J.M.; KLEIN, R.G.; RINK, W.J.; SCHWARCZ, H.; SMITH, J.N.L.; STEWART, K.; TODD, N.E.; VERNIERS, J. AND YELLEN, J.E. (1995): "Dating and context of three middle stone age sites with bone points in the upper Semliki Valley, Zaire". *Science*, 268: 548-556.

- BROWN, W.M. (1980): "Polymorphism in mitochondrial ADN of human as revealed by restriction endonuclease analysis". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 77: 3605-3609.
- BURGOYNE, P.S. (1986): "Mammalian X and Y crossover". *Nature*, 319: 258-259.
- CANN, R.L. (1988): "ADN and human origins". *Annual Review of Anthropology*, 17: 127-143.
- ; STONEKING, M AND WILSON, A.C. (1987): "Mitochondrial ADN and human evolution". *Nature*, 325: 31-36.
- CARBONELL, E.; BERMÚDEZ DE CASTRO, J.M.; ARSUAGA, J.L.; DIEZ, J.C.; ROSAS, A.; CUENCA-BESCÓS, G.; SALA, R.; MOSQUERA, M. AND RODRIGUEZ, X.P. (1995): "Lower Pleistocene hominids and artifacts from Atapuerca-TD6 (Spain)". *Science*, 269: 830-832.
- CAVALLI-SFORZA, L.L. (1979): "Cultural change and its relevance for human genetics". In *Human Genetics: possibilities and realities*. Ciba Foundation Symposium 66 (new series): 5-23. In honour of Sir G. Wolstenholme. Excerpta Medica. Amsterdam.
- (1997): "Genes, peoples, and languages". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 94: 7719-7724.
- (1998): "The Chinese Human Genome Diversity Project". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 95: 11501-11503.
- AND CAVALLI-SFORZA, F. (1995): *The Great Human Diasporas*. Addison-Wesley. Reading, MA.
- AND – (1999): *¿Quiénes Somos?. Historia de la Diversidad Humana*. Crítica. Barcelona.
- AND FELDMAN, M.W. (1973): Cultural versus biological inheritance: Phenotypic transmission from parent to children (A theory of the effect of parenteral phenotypes on children's phenotype). *American Journal of Human Genetics*, 25: 618-637.
- AND – (1981): *Cultural Transmission and Evolution: A Quantitative Approach*. Princeton University Press: Princeton, NJ.
- ; MENOZZI, P. AND PIAZZA, A. (1993): Demic expansions and human evolution. *Science*, 259: 639-646.
- ; – AND PIAZZA, A. (1994): *The History and Geography of Human Genes*. Princeton University Press: Princeton, NJ.
- ; MINCH, E. & MOUNTAIN, J.L. (1992): "Coevolution of genes and languages revisited". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 89: 5620-5624.
- ; PIAZZA, A., MENOZZI, P. AND MOUNTAIN, J. (1988): "Reconstruction of human evolution: bringing together genetic, archeological, and linguistic data". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 85: 6002-6006.
- CELA-CONDE, C.J. (1998): "The hominid evolutionary journey: a summary". In R.J. RUSSELL, W.R. STOEGER & F.J. AYALA (Eds.): *Evolutionary and Molecular Biology. Scientific Perspectives on Divine Action*: 59-78. Vatican Observatory Publications: Vatican City State y Center for Theology and the Natural Sciences. Berkeley.
- Y AYALA, F.J. (2001): *Senderos de la Evolución Humana*. Alianza Editorial S.A. – Ensayos. Madrid.
- AND MARTY, G. (1998): "Beyond biological evolution: mind, morals, and culture". In R.J. RUSSELL, W.R. STOEGER & F.J. AYALA (Eds.): *Evolutionary and Molecular Biology. Scientific Perspectives on Divine Action*: 445-462. Vatican Observatory Publications: Vatican City State y Center for Theology and the Natural Sciences: Berkeley.
- CHENEY, D. AND SEYFRATH, R. (1990): *How Monkeys See the World*. University of Chicago Press. Chicago.
- CHOMSKY, N. (1980): *Rules and Representation*. Columbia University Press. New York.
- CHOU, H.-H.; TAKEMATSU, H.; DIAZ, S.; IBER, J.; NICKERSON, E.; WRIGHT, K.L.; MUCHMORE, E.A.; NELSON, D.L.; WARREN, S.T. AND VARKI, A. (1998): "A mutation in human CMP-sialic acid hydroxylase occurred after the *Homo-Pan* divergence". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 95: 11751-11756.
- COCHRAN, G. & EWALD, P.W. (1999): "High-risk defenses". *Natural History*, 108 (1): 40-43.
- CROW, T.J. (1988): "Aetiology of psychosis: the way ahead". In P. BEBBINGTON Y P. MCGUFFIN (Eds.): *Schizophrenia: The Major Issues*: 127-134. Heinemann. Oxford.
- (1997): "Is schizophrenia the price that *Homo sapiens* pays for language?" *Schizophrenia Research*, 28: 127-141.
- (1997a): "Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language". *Trends in Neurosciences*, 20: 339-343.
- (1999): "Commentary on Annett, Yeo *et alii*, Klar, Saugstad and Orr: Cerebral asymmetry, language and psychosis – the case for a *Homo sapiens*-specific sex-linked gene for brain growth". *Schizophrenia Research*, 39: 219-231.
- ; CROW, L.R.; DONE, D.J. AND LEASK, S. (1998): "Relative hand skill predicts academic ability: global deficits at the point of hemispheric indecision". *Neuropsychologia*, 36: 1275-1282.
- CRUSAFONT PAIRO, M. (1974): "Dinámica biológica de la antropogénesis". En M. CRUSAFONT, B. MELÉNDEZ Y E. AGUIRRE (Eds.): *La Evolución*: 538-588. Biblioteca de Autores Cristianos. Madrid. 2ª ed.
- DARWIN, C. (1871): *The Descent of Man, and Selection in Relation to Sex*. John Murria. London.
- DE HOZ, J. (1999): "Los orígenes lingüísticos de Europa". *El Campo de las Ciencias y las Artes*, 136: 11-1/11-27.
- DE LA RÚA, C. (1999): "Orígenes de la humanidad contemporánea". *El Campo de las Ciencias y las Artes*, 136: 4-1/4-23.
- DEACON, T. (1997): *The Symbolic Species*. Penguin: London.
- DEEB, S.S.; JORGENSEN, A.L.; BATTISTI, L.; IWASAKI, L. AND MOTULSKY, A.G. (1994): "Sequence divergence of the red and green visual pigments in great apes and humans". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 91: 7262-7266.
- DELISI, L.E. (1997): "Is schizophrenia a lifetime disorder of brain plasticity, growth and aging?" *Schizophrenia Research*, 23: 119-129.
- DIAMOND, J. (1992): *The Third Chimpanzee. The Evolution and Future of the Human Animal*. HarperCollins Publishers. New York.
- DISOTELL, T.R. (1999): "The southern route to Asia". *Current Biology*, 9: R925-R928.
- DOBZHANSKY, T. (1937): *Genetics and the Origin of Species*. Columbia University Press. New York.
- (1962): *Mankind Evolving. The Evolution of the Human Species*. Yale University Press.
- DORIT, R.L.; AKASHI, H. AND GILBERT, W. (1995): "Absence of polymorphism at the ZFY locus on the human chromosome". *Science*, 268: 1183-1185.
- DUMBAR, R. (1997): *Grooming, Gossip and Evolution of Language*. Harvard University Press. Cambridge, MA.
- DURHAM, W.H. (1991): *Coevolution. Genes, Culture, and Human Diversity*. Stanford University Press. Stanford, CA.
- EDWARDS, A.W.F. (1971): "Mathematical approaches to the study of human evolution". In F.R. HODSON (Ed.): *Mathematics in the Archeological and Historical Sciences* (Proceedings of the an Anglo-Romanian Conference): 347-356. University Press. Edinburgh.
- EICHLER, E.E.; ARCHIDIACONO, N. AND ROCCHI, M. (1999): "CAGGG repeats and the pericentromeric duplication of the hominoid genome". *Genome Research*, 9: 1048-1058.
- ELLIS, N.A. (1991): "The human Y chromosome". *Developmental Biology*, 2: 231-240.
- ENARD, W.; PRZEWORSKI, M.; FISHER, S.E.; LAI, C.S.L.; WIEBE, V.; KITANO, T.; MONACO, A.P. AND PÄÄBO, S. (2002): "Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language". *Nature*, 418: 869-872.
- ESCALANTE, A.A.; BARRIO, E. AND AYALA, F.J. (1995): "Evolutionary origin of human and primate malarial: evidence from circumsporozoite protein gene". *Molecular and Biological Evolution*, 12: 616-626.
- EWART, A.K.; MORRIS, C.A.; ATKINSON, D.L.; JIN, W.; STERNES, K.; SPALLONE, P.; STOCK, D.; LEPPERT, M. AND KEATING, M.T. (1993): "Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorders, Williams syndrome". *Nature Genetics*, 5: 11-16.
- FELDMAN, M.W. AND CAVALLI-SFORZA, L.L. (1984): "Cultural and biological evolutionary processes: Gene-culture disequilibrium". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 81: 1604-1607.
- AND LALAND, K.N. (1996): "Gene – culture coevolutionary theory". *Trends in Evolution y Ecology*, 11: 453-457.

- AND ZHIVOTOVSKY, L.A. (1992): Gene-culture coevolution: toward a general theory of vertical transmission. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 89: 11935-11938.
- FISCHER, S.R. (1999): *A History of Language*. Reaktion Books. London.
- FISHER, S.E. (2003): "The genetic basis of a severe speech and language disorder". In J. MALLET & Y. CHRISTEN (Eds.): *Neurosciences in the Postgenomic Era I*: 125-134. Springer. Nueva York.
- ; LAI, C.S.L. AND MONACO, A.P. (2003): "Deciphering the genetic basis of speech and language disorders". *Annual Review in Neuroscience*, 26: 57-80.
- ; VARGHA-KHADERN, F.; WATKINS, K.E.; MONACO, A.P. AND PEMBREY, M.E. (1998): "Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorders". *Nature Genetics*, 18: 168-170.
- FITCH, W.W. AND AYALA, F.J. (1994): "Tempo and mode in evolution". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 91: 6717-6720.
- FOLEY, R. (1995): *Humans Before Humanity. An evolutionary perspective*. Blackwell Publishers. Oxford.
- FORKHEAD (Medline repository). Forkhead – Forkhead-related transcription factor. En: <http://www.vrac.iastate.edu/~berleant/MedRep/FF/FORKHEAD~FORKHEAD-R.htm>. (acceso: enero 2003).
- FRANGISKAKIS, J.M.; EWART, A.K.; MORRIS, C.A.; MERVIS, C.B.; BERTRAND, J.; ROBINSON, B.F.; KLEIN, B.P.; ENSING, G.J.; EVERETT, L.A.; GREEN, E.D.; PROSCHEL, C.; GUTOWSKI, N.J.; NOBLE, M.; ATKINSON, D.L.; OLDERBERG, S.J. AND KEATING, M.T. (1996): "*LIM-kinase1* hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition". *Cell*, 86: 59-69.
- FRAYER, Q.W.; WOLPOFF, M.H.; THORNE, A.G.; SMITH, F.H. AND POPE, G.G. (1993): "Theories of modern human origins: the paleontological test". *American Anthropologist*, 95: 14-50.
- GANNON, P.J.; HOLLOWAY, R.L.; BROADFIELD, D.C. AND BRAUN, A.R. (1998): "Asymmetry of chimpanzee planum temporale: humanlike pattern of Wernicke's brain language area homolog". *Science*, 279: 220-222.
- GESCHWIND, N. AND LEVITSKY, W. (1968): "Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region". *Science*, 161: 186-187.
- GIBBONS, A. (1993): "Empathy and brain evolution". *Science*, 259: 1250-1251.
- (1998): "Which of our genes make us human?" *Science*, 281: 1432-1434.
- AND DOROZYNSKI, A. (1991): "Looking for the father of us all". *Science*, 251: 378-380.
- GINGERICH, P.D. (1985): "Nonlinear molecular clocks and apehuman divergence time". In P. TOBIAS (Ed.): *Hominid Evolution: Past, Present and Future*: 411-416. Alan Liss. New York.
- GOLDSTEIN, D.B.; RUIZ-LINARES, A.; CAVALLI-SFORZA, L.L. Y FELDMAN, M.W. (1995): "Genetic absolute dating based on microsatellites and the origin of modern humans". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 92: 6723-6727.
- GOODMAN, M. (1974): "Biochemical evidence on hominid phylogeny". *Annual Review of Anthropology*, 3: 203-228.
- GOPNIK, M. Y CRAGO, M.B. (1991): "Familial aggregation of a developmental language disorder". *Cognition*, 39: 1-50.
- GREENBERG, J.H. (1987): *Language in the Americas*. Stanford University Press: Stanford, CA.
- GRIGORENKO, E.L. (2003): "The first candidate gene for dyslexia: turning the page of a new chapter of research". *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 100: 11190-11192. U.S.A.
- GUSTAFSON, A.W. (2002): "Paternal inheritance of mitochondrial DNA". *The New England Journal of Medicine*, 347 (25): 2081.
- GYLLENSTEN, U.; WHARTON, D.; JOSEFSSON, A. AND WILSON, A.C. (1991): "Paternal inheritance of mitochondrial ADN in mice". *Nature*, 352: 255-257.
- HAMMER, M.F. (1995): "A recent common ancestry for human Y chromosomes". *Nature*, 378: 376-378.
- HARPERDING, H. AND ROGERS, A. (2000): "Genetics perspectives on human origins and differentiation". *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 1: 362-385.
- HATTORI, M. AND THE CHROMOSOME 21 MAPPING AND SEQUENCING CONSORTIUM (2000): "The ADN sequence of human chromosome 21". *Nature*, 405: 311-319.
- HAUSER, M.D. (1996): *The Evolution of Communication*. Harvard University Press. Cambridge, MA.
- ; CHOMSKY, N AND FITCH, W.T. (2002): "The faculty of language: What is it?, Who has it, and How did it evolve?" *Science*, 298: 1569-1579.
- HENDERSON, V.W. (1990): "Alalia, aphemia, and aphasia". *Archives in Neurology*, 47: 85-88.
- HEY, J. (2000): "Human mitochondrial ADN recombination: can it be true?" *Trends in Ecology y Evolution*, 15: 181-182.
- HILL, A.V.S.; ALLSOPP, C.E.M.; KWIATKOWSKI, D.; ANSTEY, N.M.; TWMASI, P.; ROWE, P.A.; BENNETT, S.; BREWSTER, D.; MCMICHAEL, A.J. AND GREENWOOD, B.M. (1991): "Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria". *Nature*, 352: 595-600.
- HOLDEN, C. (1998): "No last word on language origin". *Science*, 282: 1455-1458.
- HOOPER, J. AND TERESI, D. (1986): *The 3-Pound Universe*. Jeremy P. Tarcher, Inc.: Los Angeles, CA.
- HORAI, S.; KONDO, R.; MURAYAMA, K.; HAYASHI, S.; KOIKE, H. AND NAKAI, N. (1991): "Phylogenetic affiliation of ancient and contemporary humans inferred from mitochondrial ADN". *Philosophical Transactions of the Royal Society, London Serie B*, 333: 409-417.
- ; HAYASAKA, K.; KONDO, R.; TSUGANE, K. AND TAKAHATA, N. (1995): "Recent African origin of modern humans revealed by complete sequences of hominoid mitochondrial ADNs". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 92: 532-536.
- HORVATH, J.E.; VIGGIANO, L.; LOFTUS, B.J.; ADAMS, M.D.; ARCHIDIACONO, N.; ROCCHI, M. AND EICHLER, E.E. (2000): "Molecular structure and evolution of an alpha satellite/non-alpha satellite junction at 16p11". *Human Molecular Genetics*, 9: 113-123.
- HOWELLS, W.W. (1976): "Explaining modern man: evolutionists versus migrationists". *Journal of Human Evolution*, 5: 477-495.
- HURFORD, J. (1989): "Biological evolution of the Saussurean sign as a component of the language acquisition device". *Lingua*, 77: 187-222.
- HURST, J.A.; BARAITSER, A.; AUGER, E.; GRAHAM, F. & NORELL, S. (1990): "An extended family with a dominantly inherited speech disorder". *Development and Medical Child Neurology*, 32: 352-355.
- JAMES, A.C.; CROW, T.J.; RENOWDEN, S.; WARDELL, A.M.; SMITH, D.M. AND ANSLOW, P. (1999): "Is the course of brain development in schizophrenia delayed? Evidence from onsets in adolescence". *Schizophrenia Research*, 40: 1-10.
- JENSEN, M. (1998): "All about Adam". *New Scientist*, 11 July: 35-39.
- JENTSCH, J.D.; REDMOND, D.E.; ELSWORTH, J.D.; TAYLOR, J.R.; YOUNGREN, K.D. AND ROTH, R.H. (1997): "Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine". *Science*, 277: 953-955.
- JERNIGAN, T.L. AND BELLUGI, U. (1990): "Anomalous brain morphology on magnetic resonance images in Williams syndrome and Down syndrome". *Archives Neurology*, 47: 529-533.
- JONES, E.G. AND PONS, T.P. (1998): "Thalamic and brainstem contributions of primate somatosensory cortex". *Science*, 282: 1121-1125.
- JORDE, L.B. (1985): "Human genetic distance studies: Present status and future prospects". *Annual Review of Anthropology*, 14: 343-373.
- JUST, M.A.; CARPENTER, P.A.; KELLER, T.A.; EDDY, W.F. AND THULBORN, K.R. (1996): "Brain activation modulated by sentence comprehension". *Science*, 274: 114-116.
- KAISER, M. AND SHEVOROSHKIN, V. (1988): "Nostratic". *Annals Reviews in Anthropology*, 17: 309-329.
- KAY, R.F.; CARTMILL, M. AND BALOW, M. (1998): "The hypoglossal canal and the origin of human vocal behaviour". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 95: 5417-5419.
- KING, M-C. AND MOTULSKY, A.G. (2002): "Mapping human history". *Science*, 298: 2342-2343.
- AND WILSON, A.C. (1975): "Evolution at two levels in humans and chimpanzees". *Science*, 188: 107-116.
- KLAR, A.J.S. (1999): "Genetic models for handedness, brain lateralization, schizophrenia and manic-depression". *Schizophrenia Research*, 39: 207-218.

- KLEIN, R.G. (1995): "Anatomy, behaviour, and modern human origins". *Journal of World Prehistory*, 9: 167-198.
- (1999): *The Human Career. Human Biological and Cultural Origins* (2nd Ed.). The University of Chicago Press. Chicago and London.
- KLEIN, J.; GUTKNECHT, J AND FISCHER, N. (1990): "The major histocompatibility complex and evolution". *Trends in Genetics*, 6: 7-11.
- ; TAKAHATA, N. AND AYALA, F.J. (1993): "MHC polymorphism and human origins". *Scientific American*, 269: 46-51.
- KOCHER, T.D. AND WILSON, A.C. (1991): In S. OSAWA AND T. HONJO (Eds.): *Evolution of Life: Fossils, Molecules and Culture*: 158-164. Springer-Verlag. Tokyo.
- KRINGS, M.; STONE, A.; SCHMITZ, R.W.; KRAINITZKI, H.; STONEKING, M. AND PAABO, S. (1997): "Neandertal ADN sequences and the origin of modern humans". *Cell*, 90: 19-30.
- LAI, C.S.L.; FISHER, S.E.; HURST, J.A.; VARGHA-KHADEM, F. AND MONACO, A.P. (2001): "A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder". *Nature*, 413: 519-523.
- ; —; —; LEVY, E.R.; HODGSON, S.; FOX, M.; JEREMIAH, S.; POVEY, S.; JAMISON, D.C.; GREEN, E.D.; VARGHA-KHADEM, F. AND MONACO, A.P. (2000): "The *SPCH1* region on human 7q31: Genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder". *American Human Genetics*, 67: 357-368.
- LAITMAN, J.T. AND HEIMBUCH, R.C. (1982): "The basicranium of Plio-Pleistocene hominids as an indicator of their upper respiratory systems". *American Journal of Physical Anthropology*, 59: 323-343.
- ; REIDENBERG, J.S. AND GANNON, P.J. (1992): In J. WIND, B. CHIARELLI, B. BICHAKJIAN AND A. NOCENTINI: *Language Origin: A Multidisciplinary Approach*: 385-397. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht.
- LAMBSON, B.; AFFARA, N.A.; MITCHELL, M. AND FERGUSON-SMITH, M.A. (1992): "Evolution of ADN sequence homologies between the sex chromosomes in primate species". *Genomics*, 14: 1032-1040.
- LEAKEY, R.E. AND LEWIN, R. (1977): *Origins. What New Discoveries Reveal About the Emergence of our Species and its Possible Future*: 179-205. Macdonald and Jane's. London.
- LEWIN, R. (1994): *Evolución Humana*. Salvat Editores, S.A. Ciencia: Barcelona.
- LI, W.-H.; XIONG, W.; LIU, S.A.-W. AND CHAN, L. (1993): In C.F. SING AND C.L. HANIS (Eds.): *Genetics of Cellular, Individual, Family, and Population Variability*. 253-261. Oxford University Press. New York.
- LIEBERMAN, P. (1992): "On the evolutionary biology of speech and syntax". In J. WIND, B. CHIARELLI, B. BICHAKJIAN AND A. NOCENTINI: *Language Origin: A Multidisciplinary Approach*: 399-419. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht.
- LONG, J.C. (1993): "Human molecular phylogenetics". *Annual Reviews of Anthropology*, 22: 251-272.
- LU, X.; MENG, X.; MORRIS, C.A. AND KEATING, M.T. (1998): "A novel human gene, *WSTF*, is deleted in Williams syndrome". *Genomics*, 54: 242-249.
- LUFT, R. (1994): "The development of mitochondrial medicine". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 91: 8731-8738.
- LUZZATTO, L. AND NOTARO, R. (1998): "Red cell enzymopathies". In J.L. Jameson (Ed.): *Principles of Molecular Medicine*: 197-207. Humana Press Inc.: Totowa, NJ.
- MALLET, J. AND CHRISTEN, Y. (2003): *Neurosciences in the Postgenomic Era*. Springer: Nueva York.
- MANTEL, N. (1967): "The detection of disease clustering and a generalized regression approach". *Cancer Research*, 27: 209-220.
- MCCONKEY, E.E. AND GOODMAN, M. (1997): "A human genome evolution project is needed". *Trends in Genetics*, 13: 350-351.
- MCHENRY, H.M. (1994): "Tempo and mode in human evolution". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 91: 6780-6786.
- McKENNA, T. (1992): *Food of the Gods. The Search for the Original Tree of Knowledge. A radical history of plants, drugs, and human evolution*. Bantam Books: New York.
- MELLARS, P.A.; AITKEN, M.J. AND STRINGER, C.B. (1992): "Outlining the problem". *Philosophical Transactions of the Royal Society*, London B, 337: 127-130.
- MENOZZI, P.; PIAZZA, A. AND CAVALLI-SFORZA, L.L. (1978): "Synthetic maps of human gene frequencies in Europeans". *Science*, 201: 786-792.
- MIKLOS, G.L.G. (1998): "The evolution and modification of brains and sensory systems". *Daedalus*, 127 (2): 197-216.
- MORRIS, C.A. AND MERVIS, C.B. (2000): "Williams syndrome and related disorders". *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 1: 461-484.
- MOUNTAIN, J.L.; LIN, A.A.; BOWCOCK, A.M. AND CAVALLI-SFORZA, L.L. (1992): "Evolution of modern humans: evidence from nuclear ADN polymorphisms". *Philosophical Transactions of the Royal Society*, London B, 337: 159-165.
- MUMM, S.; MOLINI, B.; TERRELL, J.; SRIVASTAVA, A. AND SCHLESSINGER, D. (1997): "Evolutionary features of the 4Mb Xq21.3 XY homology region revealed by a map at 60-kb resolution". *Genome Research*, 7: 307-314.
- MYERS, R.E. (1978): "Comparative neurology of vocalization and speech: proof and dichotomy". In S.L. WASHBURN AND E.R. MCCOWN (Eds.): *Human Evolution. Biosocial Perspectives*. Perspectives on Human Evolution, IV: 59-75. A Publication of the Society for the Study of Human Evolution. The Benjamin/Cummings Publishing Co. Menlo Park.
- NATURE (2001): "The Genome International Sequencing Consortium: The human genome". *Nature* 409 (15 febrero): 860-921.
- NATURE (www) <http://www.nature.com/genomics/papers> (acceso: enero 2003).
- NEWBURY, D.F.; BONORA, E.; LAMB, J.A.; FISHER, S.E.; LAI, C.S.L.; BAIRD, G.; JANNOUN, L.; SLONIMS, V.; STOTT, C.M.; MERRICKS, M.J.; BOLTON, P.F.; BAILEY, A.J.; MONACO, A.P. AND THE INTERNATIONAL MOLECULAR GENETIC STUDY OF AUTISM CONSORTIUM (2002): "*FOXP2* is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment". *American Journal of Genetics*, 70: 1318-1327.
- AND MONACO, A.P. (2002): "Molecular genetics of speech and language disorders". *Current Opinion in Pediatrics*, 14 (6): 696-701.
- NICHOLS, J. (1999): *Linguistic Diversity in Space and Time*. University of Chicago Press: Chicago.
- NOBLE, W. AND DAVIDSON, I. (1996): *Human Evolution, Language and Mind. A Psychological and Archeological Inquiry*. Cambridge University Press. Cambridge, U.K.
- NOBRE, A.C.; ALLISON, T. AND MCCARTHY, G. (1994): "Word recognition in the human inferior temporal lobe". *Nature*, 372: 260-263.
- NOWAK, M.A. AND KRKAUER, D.C. (1999): "The evolution of language". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 96: 8028-8033.
- ; PLOTKIN, J.B. AND JANSEN, A.A. (2000): "The evolution of syntactic communication". *Nature*, 404: 495-498.
- NUTTALL, G.H.F. (1904): *Blood Immunity and Blood Relationship*. Cambridge University Press: London.
- OVCHEVNIKOV, I.V.; GÖTHERSTRÖM, A.; ROMANOVA, G.P.; KHARITONOV, V.M.; LIDÉN, K. AND GOODWIN, W. (2000): "Molecular analysis of Neandertal ADN from northern Caucasus". *Nature*, 404: 490-493.
- PAABO, S.; HIGUCHI, R.G. Y WILSON, A.C. (1989): "Ancient ADN and the polymerase chain reaction. The emerging field of molecular archaeology". *Journal of Biological Chemistry*, 264: 9709-9712.
- PACIFIC LUTHERAN UNIVERSITY (2002): "A language gene: *FOXP2*. Genetics of language". En: <http://www.plu.edu/~brownal/> (acceso: enero 2003).
- PAGE, D.C.; HARPER, M.E.; LOVE, J. AND BOTSTEIN, D. (1984): "Occurrence of a transposition from the X-chromosome long arm to the Y-chromosome short arm during human evolution". *Nature*, 331: 119-123.
- PAGEL, M. (1999): "Inferring the historical patterns of biological evolution". *Nature*, 401: 877-884.
- PARHAM, P. AND LAWLOR, D.A. (1991): "Evolution of class I major histocompatibility complex genes and molecules in human and apes". *Human Immunology*, 30: 119-128.
- PATERSON, S.J.; BROWN, J.H.; GSÖDL, M.K.; JOHNSON, M.H. AND KARMILOFF-SMITH, A. (1999): "Cognitive modularity and genetics disorders". *Science*, 286: 2355-2358.
- PENNISI, E. (1998): "Sifting through and making sense of genome sequences". *Science*, 280: 1692-1693.
- PÉREZ, P.J. Y GRACIA, A. (1998): "Los homínidos de Atapuerca: Información sobre modos de vida a partir de datos paleoepidemiológicos". En E. AGUIRRE

- (Ed.): *Atapuerca y la Evolución Humana*: 335-360. Fundación Ramón Areces. Madrid.
- PIAZZA, A.; RENDINE, S.; MINCH, E.; MENOZZI, P.; MOUNTAIN, J. AND CAVALLI-SFORZA, L.L. (1995): "Genetics and the origin of European languages". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 92: 5836-5840.
- PINKER, S. (1991): Rules of language. *Science*, 253: 530-535.
- (1994): *The Language Instinct. How the Mind Creates Language*. William Morrow and Co., Inc.: New York.
- (2001): "Talk of genetics and vice versa". *Nature*, 413: 465-466.
- PLOMIN, R.; DEFRIES, J.C.; CRAIG, I.W. AND MCGUFFIN, P. (Eds.) (2002): *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. APA Books. Washington D.C.
- PORTERA SÁNCHEZ, A. (1999): "Pensaban luego hablaron". *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 116: 451-461.
- PRINGLE, H. (1998): "The slow birth of agriculture". *Science*, 282: 1446-1450.
- QUINTANA-MURCI, L.; SEMINO, O.; BANDELT, H.J.; PASSARINO, G.; MCELREAVEY, K. AND SANTACHIARA-BENERECETTI, A.S. (1999): "Genetic evidence of an early exit of *Homo sapiens* from Africa through eastern Africa". *Nature Genetics*, 23: 437-441.
- RADICK, G. (2000): "Language, brain function, and human origins in the Victorian debates on evolution". *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 31C: 55-75.
- RAND, D.M. (1994): "Thermal habit, metabolic rate and the evolution of mitochondrial ADN". *Trends in Ecology y Evolution*, 9: 125-130.
- RAPOPORT, S.I. (1999): "How did the human brain evolve? A proposal based on new evidence from in vivo brain imaging during attention and ideation". *Brain Research Bulletin*, 50: 149-165.
- REEVES, R.H. (2000): *Recounting a genetic story*. *Nature*, 405: 283-284.
- RENFREW, C. (1989): "Orígenes de las lenguas europeas". *Investigación y Ciencia*, 159 (12): 82-91.
- ROSE, S. (1973): *The Conscious Brain*. Alfred Knopf. New York.
- RUFF, C.B.; TRINKAUS, E. AND HOLLIDAY, T.W. (1997): Body mass and encephalization in Pleistocene *Homo*. *Nature*, 387: 173-176.
- SARGENT, C.A.; BRIGGS, H.; CHALMERS, I.J.; LAMBSON, B.; WALKER, B. AND AFFARA, N.A. (1996): "The sequence organization of Yp/proximal Xq homologous regions of the human sex chromosomes is highly conserved". *Genomics*, 32: 200-209.
- SARICH, V.M. AND WILSON, A.C. (1967): "Immunological time scale for hominid evolution". *Science*, 158: 1200-1203.
- SAUGSTAD, L.F. (1999): "A lack of cerebral lateralization in schizophrenia is within the normal variation in brain maturation but indicates late, slow maturation". *Schizophrenic Research*, 39: 183-196.
- SCHULL, W.J. (1993): *In memoriam: James Norman Spuhler (1917-1992)*. *American Journal of Physical Anthropology*, 92: 113-116.
- SCHWARTZ, A.; CHAN, D.C.; BROWN, L.G.; ALAGAPPAN, R.; PETTAY, D.; DISTCHE, C.; MCGILLIVRAY, B.; DELA CHAPELLE, A. AND PAGE, D.C. (1998): "Reconstructing hominid Y evolution: X-homologous block, created by X-Y transposition, was disrupted by Yp inversion through LINE-LINE recombination". *Human Molecular Genetics*, 7: 1-11.
- SCHWARTZ, M. AND VISSING, J. (2002): "Paternal inheritance of mitochondrial DNA". *The New England Journal of Medicine*, 347 (8): 576-580.
- SCIENCE (2001): "The Celera Genomics Sequencing Team: The human genome". *Science*, 291 (16 de febrero): 1304-1351.
- SERENO, M.I. (1998): "Brain mapping in animals and humans". *Current Opinion in Neurobiology*, 8: 188-194.
- SHU, W.; YANG, H.; ZHANG, L.; LU, M.M. AND MORRISEY, E.E. (2001): "Characterization of a new subfamily of wingwd-helix/Forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors". *Journal of Biological Chemistry*, 276: 27488-27497.
- SIMEONE, A. (1998): "*Otx1* and *Otx2* in the development and evolution of the mammalian brain". *The EMBO Journal*, 17: 6790-6798.
- SIMONS, E.L. (1989): "Human origins". *Science*, 245: 1343-1351.
- SIMPSON, G.G. (1944): *Tempo and Mode in Evolution*. Columbia University Press. New York.
- SIMS-WILLIAMS, P. (1998): "Genetics, linguistics, and prehistory: thinking big and thinking straight". *Antiquity*, 72: 505-527.
- SOKAL, R.R. (1988): "Genetic, geographic, and linguistic distances in Europe". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 85: 1722-1726.
- ; ODEN, N.L. AND THOMSON, B.A. (1992): "Origins of the Indo-Europeans: genetic evidence". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 89: 7669-7673.
- ; — Y WILSON, C. (1991): "Genetic evidence for the spread of agriculture in Europe by demic diffusion". *Nature*, 351: 143-145.
- SPURDLE, A.B. AND JEMKINS, T. (1992): "The Y chromosome as a tool for studying human evolution". *Current Biology*, 2: 487-491.
- STONEKING, M.; SHERRY, S.T.; REDD, A.J. AND VIGILANT, L. (1992): "New approaches to dating suggest a recent age for the human mtADN ancestor". *Philosophical Transactions of the Royal Society, Serie B*, 337: 167-175. London.
- STRINGER, C.B. (1991): "¿Está en África nuestro origen?" *Investigación y Ciencia*, 173 (2): 66-73.
- AND ANDREWS, P. (1988): "Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans". *Science*, 239: 1263-1268.
- AND MCKIE, R (1996): *African Exodus*. Jonathan Cape. London.
- TAIPALE, M.; KAMINEN, N.; NOPOLA-HEMMI, J.; HALTIA, T.; MYLLYLUOMA, B.; LYTYINEN, H.; MULLER, K.; KAARANEN, M.; LINDSBERG, P.J.; HANNULA-JOUPPI, K. AND KERE, J. (2003): "A candidate gene for development dyslexia encodes a nuclear tetracopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain". *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 100: 11553-11558. U.S.A.
- TATTERSALL, I. (1997): "De África ¿una... y otra vez?" *Investigación y Ciencia*, 177 (6): 46-53.
- (1998): *Becoming Human. Evolution and human uniqueness*. Harcourt Brace y Co. New York.
- AND MATTERNES, J.H. (2000): "Once we were not alone". *Scientific American*, 282 (1): 38-44.
- TEMPLETON, A.R. (1993): "The "Eve" hypothesis: a genetic critique and reanalysis". *American Anthropologist*, 95: 51-72.
- TERRAZAS, A. AND McNAUGHTON, B.L. (2000): "Brain growth and the cognitive map". *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 97: 4414-4416.
- THORNE, A.G. AND WOLPOFF, M.H. (1992): "The multiregional evolution of humans". *Scientific American*, 266 (4): 28-33.
- TISHKOFF, S.A.; DIETZSCH, E.; SPEED, W.; PAKSTIS, A.J.; KIDD, J.R.; CHEUNG, K.; BONNE-TAMIR, B.; SANTACHIARA-BENERECETTI, A.S.; MORAL, P.; KRINGS, M.; PÁABO, S.; WARSON, E.; RISCH, N.; JENKINS, T. AND KIDD, K. (1996): "Global patterns of linkage disequilibrium at the CD4 locus and modern human origins". *Science*, 271: 1380-1387.
- TOBIAS, P.V. (1997): *In memoriam: Mary Douglas Leakey (1913-1996)*. *American Journal of Physical Anthropology*, 103: 1-5.
- TORRONI, A.; SCHURR, T.G.; YANG, C-C.; SZATHMARY, E.J.E.; WILLIAMS, R.C.; SCHANFIELD, M.S.; TROUP, G.A.; KNOWLER, W.C.; LAWRENCE, D.N.; WEISS, K.M. AND WALLACE, D.C. (1992): "Native American mitochondrial ADN analysis indicates that Amerind and the Nadene populations were founded by two independent migrations". *Genetics*, 130: 153-162.
- VAN ESSEN, D.C.; ANDERSON, C.H. AND FELLEMAN, D.J. (1992): "Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective". *Science*, 255: 419-423.
- VARGHA-KHADEM, F.; WATKINS, K.; ALCOCK, K.; FLETCHER, P. AND PASSINGHAM, R. (1995): "Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder". *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 92: 930-933. U.S.A.
- ; WATKINS, K.; PRICE, C.J.; ASHBURNER, J.; ALCOCK, K.; CONNELLY, A.; FRACKOWIAK, R.S.J.; FRISTON, K.J.; PEMBREY, M.E.; MISHKIN, M. AND PASSINGHAM, R. (1998): *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 95: 12695-12700. U.S.A.
- VARKI, A. (1997): "Sialic acid as ligands in recognition phenomena". *FASEB Journal*, 11: 248-255.
- VIGILANT, L.; STONEKING, M.; HARPENDING, H.; HAWKES, K. AND WILSON, A.C. (1991): "African populations and the evolution of human mitochondrial ADN". *Science*, 253: 1503-1507.

- VRBA, E.S. (1998): "Multiphasic growth models and the evolution of prolonged growth exemplified by human brain evolution". *Journal of Theoretical Biology*, 190: 227-239.
- WADDLE, D.M. (1994): "Matrix correlation tests support a single origin for modern humans". *Nature*, 368: 452-454.
- WALLACE, D.C. (1994): "Mitochondrial ADN sequence variation in human evolution and disease". *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 91: 8739-8746. U.S.A.
- (1999): "Mitochondrial diseases in man and mouse". *Science*, 283: 1482-1488.
- AND TORRONI, A. (1992): "American Indian prehistory as written in the mitochondrial ADN: a review". *Human Biology*, 64: 403-416.
- WANG, D.G.; FAN, J.-B.; SIAO, C.-J.; BERNO, A.; YOUNG, P.; SAPOLSKY, R.; GHANDOUR, G.; PERKINS, N.; WINCHESTER, E.; SPENCER, J.; KRUGLYAK, L.; STEIN, L.; HSIE, L.; TOPALOGLOU, T.; HUBBELL, E.; ROBINSON, E.; MITTMANN, M.; MORRIS, M.S.; SHEN, N.; KILBURN, D.; RIOUX, J.; NUSBAUM, C.; ROZEN, S.; HUDSON, T.J.; LIPSHUTZ, R.; CHEE, M. AND LANDER, E.S. (1998): "Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome". *Science*, 280: 1077-1081.
- WARD, R.H.; FRAZIER, B.L.; DEW-JAGER, K. AND PAABO, S. (1991): "Extensive mitochondrial diversity within a single Amerindian tribe". *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 88: 8720-8724. U.S.A.
- ; REDD, A.; VALENCIA, D.; FRAZIER, B. AND PAABO, S. (1993): "Genetic and linguistic differentiation in the Americas". *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 90: 10663-10667. U.S.A.
- WASHBURN, S.L. (1963) (Ed.): *Classification and Human Evolution*. Aldine. Chicago.
- WHITFIELD, L.S.; SULSTON, J.E. AND GOODFELLOW, P.N. (1995): "Sequence variation of the human Y chromosome." *Nature*, 378: 379-380.
- WILLIAMS, J.C.P.; BARRET-BOYES, B.G. AND LOWE, J.B. (1961): "Supravalvular aortic stenosis". *Circulation*, 24: 1311-1318.
- WILLIAMS, R.S. (2002): "Another surprise from the mitochondrial genome". *The New England Journal of Medicine*, 347 (8): 609-611.
- WILSON, A.C. AND CANN, R.L. (1992): "The recent African genesis of humans". *Scientific American*, 266 (4): 20-27.
- ; MAXSON, L.R. AND SARICH, V.M. (1974): "Two types of molecular evolution. Evidence from studies of interspecific hybridation". *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 71: 2843-2847. U.S.A.
- ; SARICH, V.M. AND MAXSON, L.R. (1974a): "The importance of gene rearrangement in evolution: Evidence from studies on rates of chromosomal, protein, and anatomical evolution". *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 71: 3028-3030. U.S.A.
- WOLPOFF, M. AND THORNE, A. (1991): "The case against Eve". *New Scientist*, 130 (nº 1774, June 22): 37-41.
- WOMBLE, W.H. (1951): "Differential systematics". *Science*, 114: 315-322.
- WONG, K. (2000): "Who were the Neandertals?" *Scientific American*, 282 (4): 78-87.
- (2003): "An ancestor to call our own". *Scientific American*, 288 (1): 42-51.
- WOOD, B. AND COLLARD, M. (1999): "The human genus". *Science*, 284: 65-71.
- YEO, R.A.; GANGESTAD, S.W.; EDGAR, C. AND THOMA, R. (1999): "The evolutionary genetic underpinnings of schizophrenia: the developmental instability model". *Schizophrenia Research*, 39: 197-206.
- YUNIS, J.J. AND PRAKASH, O. (1982): "The origin of man: a chromosomal pictorial legacy". *Science*, 215: 1525-1530.