

MUNIBE (Antropología-Arkeología) 57	Homenaje a Jesús Altuna	337-344	SAN SEBASTIAN	2005	ISSN 1132-2217
-------------------------------------	-------------------------	---------	---------------	------	----------------

El mono humanizado: la búsqueda genética de lo que nos hace humanos

The human ape: the genetic search for what makes us human

PALABRAS CLAVE: Humanidad, evolución, filogenética, expresión génica, metilación, lenguaje, cerebro, cráneo.

KEY WORDS: Humanness, evolution, phylogenetics, gene expression, methylation, language, brain, braincase.

Santos ALONSO*
Neskuts IZAGIRRE*
Concepción de la RÚA*

RESUMEN

Desde su empleo como justificación para mantener un racismo de especie, el concepto de *humano* ha evolucionado a un punto de tal inclusividad que la distinción entre hombre y chimpancé se vuelve borrosa. Gracias a los avances de la biología molecular, la genómica y la proteómica, paralelamente la antropología molecular ha pasado de ser una disciplina meramente descriptiva y especulativa a plantearse la búsqueda de los mecanismos funcionales de nuestras capacidades cognitivas. En este trabajo hacemos un repaso histórico de la metodología empleada en la búsqueda de nuestra humanidad a nivel molecular, los conceptos y los hallazgos más relevantes.

ABSTRACT

Since its use as an excuse to justify a kind of species-racism, the concept of *human* is now so inclusive that has blurred the borders between human and chimpanzee. Thanks to the advances of molecular biology, genomics and proteomics, molecular anthropology has similarly moved from being a merely descriptive, highly speculative discipline to consider facing the search for the functional mechanisms of cognition. In this work, we make an historical review of the methodology employed in the search for our humanness at the molecular level, the concepts and the most relevant findings so far.

LABURPENA

Giza kontzeptuak, espezie mailako arrazakeria mantentzeko justifikazio hutsetik, gizaki eta txinpantzearen artean desberdintasunik ia ez egoterik bideratzen duen barneratze maila batetaraino eboluzionatu du. Biologia molekularra, genomika eta proteomikan eman diren aurrerapenei esker, antropologia molekularra jakintzagai deskribatzaile eta espekulatibo soila izatetik, gure ezagumendu ahalmenaren mekanismo funtzionalen bilaketaren ikasketari ekiteari pasatu da. Lan honetan, gure gizatasunaren maila molekular, kontzeptu eta aurkikuntza nabarmenen bilaketan erabilitako metodologiaren berrikusketa historikoa egingo dugu.

* SANTOS ALONSO, NESKUTS IZAGIRRE & CONCEPCION DE LA RÚA.
Dpto. Genética, Antropología Física y Fisiología Animal / Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila.
Fac. Ciencia y Tecnología / Zientzia eta Teknologia Fak. UPV/EHU. Barrio Sarriena s/n, 48940 Leioa, Bizkaia.
* SANTOS ALONSO, E-mail: santos.alonso@ehu.es
* NESKUTS IZAGIRRE, E-mail: neskuts.izagirre@ehu.es
* CONCEPCION DE LA RÚA, E-mail: conchi.delarua@ehu.es

INTRODUCCIÓN

¿Cuál es el significado de *humano*? ¿Es *Deep Blue* humano porque puede superar mentalmente a Gary Kasparov? ¿Eran los *Replicantes* en *Blade Runner* más humanos que los humanos? ¿Es humano el recientemente descubierto *Hombre de Flores* a pesar de su reducido cráneo? La cuestión de qué es lo que nos identifica como humanos, es una de esas preguntas que perdura en el tiempo por lo mismo que perduran muchas preguntas sencillas, porque su respuesta no lo es. DARWIN, fiel a su propia teoría de la evolución, pensaba que lo que nos distingue del resto de los primates era sólo cuestión de grado. En la actualidad hay autores que consideran a *Homo sapiens* como el tercer chimpancé (DIAMOND, 1992). Otros sin embargo piensan que hay ciertas diferencias de grado que pueden considerarse diferencias cualitativas (RIDLEY, 2003). Por ejemplo en el lenguaje oral. Los humanos somos virtuosos del lenguaje oral, los primates no. ¿Pero quiere ello decir que los primates no se comunican? Las personas sordo-mudas, que no pueden usar el lenguaje oral, ¿son menos humanas por ello? Obviamente la respuesta es no. Muchas de las características por las que nos autodefinimos como humanos, tienen probablemente el único objeto de diferenciarnos (FERNÁNDEZ-ARMESTO, 2004). Después de todo, como en la canción de BOB DYLAN, fue el hombre quien unilateralmente puso nombre a los animales. Hubo una época en que el espectáculo de ver encerrados compartiendo la misma jaula del zoo del Bronx a un pigmeo y a un orangután causaba indignación, pero no porque era un espectáculo profundamente racista, sino porque podía dar a entender que existía una relación, evolutiva, entre humanos y primates (JONES, 1994). ¿Hemos estado practicando un "racismo de especie" al auto-separarnos del resto de los primates? Hoy en día, parece sin embargo que el concepto de *humanidad* se encuentra en revisión ya que los primatólogos han aportado pruebas de que las características que presuntamente nos hacen humanos parecen encontrarse también en otros primates. Entre ellas, el lenguaje, la capacidad para crear herramientas, la capacidad de imaginación simbólica, la consciencia de uno mismo, o una propia teoría mental, es decir, la capacidad de imaginar lo que puede estar pensando el otro. ROBIN DUNBAR (1996) relata cómo un babuino hembra juvenil, poco a poco se va desplazando sigilosamente, tardando 20 minutos en recorrer 3 metros, hasta detrás de una roca, donde se encontraba un joven pretendiente macho. Una vez juntos, ella procura-

ba mantener la cabeza erguida por encima de la roca, visible a los ojos del macho dominante del harén, y aparentando normalidad, para supuestamente no levantar sus sospechas. Todo esto está causando un cambio sustancial en la forma de entender nuestro lugar en la naturaleza.

EL LUGAR DE LOS PRIMATES EN EL ÁRBOL DE LA VIDA

La filogenética es la ciencia que se encarga de averiguar cuáles son las relaciones evolutivas entre las especies mediante la comparación. Así, si la Paleoantropología se ha dedicado tradicionalmente a la comparación anatómica, fundamentalmente de la morfología del esqueleto (estrictamente las relaciones en este caso serían más fenéticas que filogenéticas), la Antropología Molecular se ha dedicado a comparar los elementos que encarnaban la esencia de la herencia: inicialmente la sangre y actualmente, el ADN. Las secuencias de ADN permiten ya una clasificación más estrictamente filogenética, porque permite ordenar en el tiempo los cambios que han tenido lugar.

Así, a principios de 1900 se descubren los grupos sanguíneos y el estudio de su variabilidad comienza a ponerse de moda. Este contexto fue propicio para que NUTTALL (NUTTALL, 1904) observara que tras inyectar sangre de mono en repetidas ocasiones a un mismo conejo, el suero aislado posteriormente a partir de la sangre de este conejo producía una reacción inmune cuando se mezclaba con la sangre del mono en cuestión. Posteriormente observó que los anticuerpos generados en el conejo eran capaces de reconocer antígenos de especies evolutivamente cercanas pero no los de las especies más distantes, con los cuales ya no se producía reacción de aglutinación. Esto sirvió para demostrar que los humanos estaban más estrechamente relacionados con los Grandes Monos (u Hominoideos: Chimpancé, Gorila y Orangután) que con los Monos (resto de primates).

A mediados de los 60, los paleoantropólogos en general pensaban que la divergencia entre humanos y chimpancés databa entorno a 15 millones de años (PILBEAM, 1968). Es por ello que los trabajos de WILSON & SARICH causaron tanto revuelo al sugerir que, basándose en técnicas inmunológicas, el tiempo de divergencia entre el Hombre y los Grandes Monos era de 5 millones de años (SARICH & WILSON, 1967) (Figura 1). Posteriormente esta similitud se vio respaldada por un ma-

yor cuerpo de datos, tanto paleoantropológicos como inmunológicos, electroforéticos, de secuenciación proteica ó hibridación competitiva de ADN. Un famoso genetista de la década de los 40, curioso por saber si los chimpancés compartían con nosotros nuestra variabilidad en cuanto a la capacidad de saborear un compuesto químico (la feniltiocarbamida - PTC, distingue a los humanos en "gustadores" y "no gustadores"), dio a beber unas gotas a tres chimpancés en el zoo de Londres. Dos de ellos mostraron signos de agrado, mientras que el tercero, nada más administrarle las gotas y sin contemplaciones se las escupió a la cara en obvio desagrado (JONES, 1994). Con lo cual quedó demostrado no sólo que los chimpancés comparten nuestra variabilidad saboreadora, sino que asimismo pueden ser igual de groseros.

El posterior trabajo de KING & WILSON (1975) también marcó un hito, ya que fueron los primeros en estimar que a nivel de secuencia proteica la si-

militud entre humanos y chimpancés es de más del 99%. Esta cifra es consistente con resultados más recientes que demuestran que sólo una pequeña proporción de genes codificantes de proteínas empezó a evolucionar de forma diferente en el linaje humano después de que divergiera del linaje de los Grandes Monos (KITANO *et al.* 2004). Asimismo KING y WILSON (1975), recopilando datos de hibridación competitiva de ácidos nucleicos introducen indirectamente la cifra de similitud entre humanos y chimpancés del 98% (97.7 - 99.7%). Por último, son los primeros en sugerir que dado que esta similitud no se corresponde con las marcadas diferencias anatómicas y de comportamiento entre humanos y chimpancés, es posible que más que cambios en las secuencias codificantes de los genes, los (escasos) cambios existentes se hayan dado en elementos reguladores de la expresión de los genes, elementos que determinan cuánto, cuándo y dónde se debe expresar un gen en la ontogenia de los individuos.

La diferencia más obvia entre ambos genomas, con posibles repercusiones reproductivas, se conoce desde los 80 y se corresponde con una fusión telomérica entre dos cromosomas ancestrales (cromosomas 12 y 13 del chimpancé) para dar lugar al cromosoma 2 humano (YUNISH & PRAKASH, 1982). Esta diferencia, junto con otros reordenamientos cromosómicos, como inversiones pericentroméricas, puede posiblemente haber contribuido al aislamiento reproductivo entre ambas especies, ya que conllevaría que probablemente los híbridos humano-chimpancés fueran estériles. Desconocemos si dicha hipótesis ha sido comprobada.

Posteriormente, comparaciones de secuencias de ADN a gran escala entre humanos y chimpancé confirmaron que la divergencia entre estas dos especies es del 98.7% (EBERSBERGER *et al.* 2002). Sin embargo, esta cifra no parece ser correcta del todo, ya que sólo contabiliza las sustituciones nucleotídicas, pero no las inserciones o deleciones (indels) de pequeños segmentos de secuencia que normalmente se eliminan de la comparación y no se contabilizan. Así, al incluir estos indels, BRITTEN (2002) llegó a la conclusión de que chimpancés y humanos compartimos la cifra más reducida del 95% de la secuencia de nuestro genoma.

Pero todas estas cifras no significan mucho si no somos capaces de identificar aquellas variantes que son responsables de las diferencias morfológicas y fisiológicas que presumiblemente nos separan.

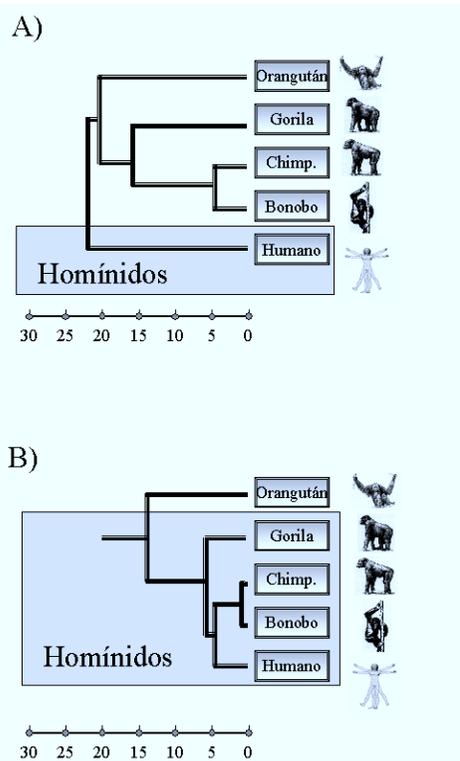


Figura 1.- Relaciones propuestas entre los Homínidos. Aunque aún hoy en día no existe una única clasificación que sea aceptado unánimemente, ambos gráficos sirven para ilustrar las tendencias de distintas épocas. A) tendencia común en la década de los 60, basada en caracteres morfológicos. B) tendencia actual basada en los caracteres genético-moleculares. Actualmente las relaciones propuestas en base a datos morfológicos son similares a las relaciones propuestas por B).

ASOCIACIONES GENÉTICAS CON RASGOS HUMANOS

La antropología física ha descrito los rasgos que más distinguen a los humanos de los chimpancés. Entre ellos destacan el tamaño del cerebro, la forma del cráneo, el bipedalismo, la dentición, la pérdida de pelo corporal, la presencia de barbilla, el lenguaje y la capacidad de construcción de herramientas. En la evolución de estos rasgos complejos existen pautas que nos pueden ayudar a comprender su arquitectura genética. Normalmente los rasgos complejos son por lo general poligénicos, es decir, cada rasgo es el resultado de la contribución de múltiples genes, y cada gen aporta un pequeño efecto. Es menos común el caso de uno o unos pocos genes cada uno con un gran efecto sobre el rasgo. Por otra parte, sabemos que la rapidez con que estos cambios se producen tienen poco que ver con el número final de genes que intervengan, sino más bien con la intensidad de la selección natural sobre estos rasgos. Así, para un rasgo dado, existe una asociación entre la variabilidad dentro de una especie y la divergencia entre especies. En estos casos, los genes implicados suelen ser genes que regulan el desarrollo, como factores de transcripción y miembros de vías de transducción de señales, o regiones reguladoras no codificantes. Por último, a menudo las diferencias funcionales entre los alelos implican más de un cambio nucleotídico, de manera que cada uno por separado no aporta mucho a la diferencia morfológica o fisiológica, pero cuando se presentan simultáneamente interaccionan de manera no aditiva (aportan una diferencia mayor de la suma de aportaciones independientes) (CARROLL, 2003).

La primera característica genética descrita, única de los humanos y que se correspondía con un rasgo observable, fue descrita por CHOU *et al.* (1998). El gen *CMAH* (Hidroxilasa del Ácido Citidil Monofosfato-N-acetilneuramínico) codifica un enzima que fabrica una versión particular del ácido siálico (ácido N-glicolilneuramínico ó Neu5Gc). CHOU *et al.* (1998) describen que un segmento del gen se encontraba ausente en humanos, mientras que el gen estaba completo en chimpancé y el resto de grandes monos. En humanos por lo tanto no se puede sintetizar Neu5Gc, y por ello se acumula el ácido siálico alternativo Neu5Ac (ácido N-acetilneuramínico). De este modo, se especuló que la presencia de Neu5Ac (o la ausencia de Neu5Gc) podría hacernos más susceptibles a enfermedades infecciosas. De hecho, se conocen diferencias

entre humanos y chimpancés en cuanto a la susceptibilidad a la malaria (los humanos somos susceptibles, los Grande Monos resistentes), a la progresión del HIV hacia el SIDA (común en humanos y muy rara en Grandes Monos), a complicaciones tardías en la hepatitis B/C (frecuentes en humanos y poco comunes en Grandes Monos) o la enfermedad de Alzheimer (común en humanos y rara en Grande Monos) (OLSON & VARKI, 2003). Pero lo más interesante es que Neu5Gc se encuentra ampliamente distribuido en todo el cuerpo de los mamíferos excepto en el cerebro, por lo que se especuló que la expansión del cerebro humano pudo haberse acelerado debido a la ausencia de Neu5Gc. Curiosamente se estima que la delección que dio origen a la acumulación de Neu5Ac tuvo lugar hace 2.5-3 millones de años, coincidiendo aproximadamente, en términos evolutivos, con los orígenes de la aceleración del cerebro humano según los datos paleoantropológicos. Pero esta hipótesis es por el momento tan sólo especulativa.

Existen otros ejemplos de pérdidas de genes ó regiones génicas, pero en estos casos los genes implicados pertenecen a familias génicas, por lo que su función puede ser asumida por el resto de los miembros de esa familia, por lo que su ausencia es más difícil que implique un cambio morfológico o fisiológico sustancial. Recientemente, GILAD *et al.* (2005) han observado que en humanos (pero no en ratón o perro) la mayoría de los genes que codifican receptores olfativos (una gran familia génica, de más de 1000 miembros en mamíferos, que proporcionan el sentido del olfato) se han convertido en pseudogenes, copias inactivas de genes. Esta proporción es mayor que en los chimpancés, lo que implica que el sentido del olfato ha sufrido una mayor relajación selectiva en el hombre. Sin embargo el rasgo más distintivo es que una proporción de genes funcionales parece haber sufrido una evolución diferenciada tanto en una como en otra especie, de acuerdo con los requerimientos sensoriales particulares de cada una.

Lenguaje

FOXP2, un gen que codifica un factor de transcripción, es el primer gen descrito con relevancia en el desarrollo del lenguaje oral, ya que se ha encontrado que una mutación en este gen se encuentra asociada con incapacidad gramática y lingüística (si bien descrita tan sólo en una familia). En vista de esta asociación se pensó que este gen podría haber estado implicado en la evolución del

lenguaje en humanos. Comparada su secuencia con la de ratón y chimpancé se observó que de las 3 diferencias aminoacídicas que este gen presenta con el ratón, dos han ocurrido en el linaje humano. Una de estas variaciones aminoacídicas parece crear una nueva diana de fosforilación por el enzima PKC (protein kinasa C), lo cual resulta de interés ya que se cree que la fosforilación es un mecanismo de regulación génica transcripcional. Los patrones de diversidad en humanos para este gen parecen indicar que alguno de estos cambios aminoacídicos ha posibilitado una ventaja selectiva, y que ésta tuvo lugar coincidiendo con la aparición de las formas modernas de *Homo sapiens* (ENARD *et al.* 2002). A pesar del sensacionalismo que provocó este hallazgo, este trabajo ha recibido también fundadas críticas, ya que la mayoría de las familias afectadas de incapacidad lingüística no presentan mutaciones en dicho gen, por lo que no se descarta que la asociación descrita no sea más que un artefacto probabilístico (BISHOP, 2002).

Cráneo

STEDMANN *et al.* (2004) proponen que en humanos, una mutación en *MYH16* (gen que codifica una cadena pesada de la miosina, un componente proteico del músculo esquelético) es la responsable de la eliminación de las barreras para la remodelación del cráneo y la consiguiente expansión cerebral en humanos. *MYH16* es la proteína predominante en los músculos masticatorios de los primates no humanos. En el linaje humano, este gen sufrió una delección que lo convirtió en un pseudogen, que sin embargo se transcribe, y traduce, aunque en una proteína truncada inactiva. Ello conduce a que en humanos la construcción de las fibras del músculo esquelético masticatorio se base en las cadenas pesadas producto de los genes *MYH1* y *MYH2*, lo cual determina una reducción en el tamaño de las fibras musculares de 1/8 en comparación con, por ejemplo, las de *Macaca fascicularis*. Esto a su vez, produce una abrupta alteración en la fuerza contráctil generada por éstos músculos y una consiguiente batería de cambios pleiotrópicos en la morfología craneofacial, entre ellos una reducción del estrés sobre el cráneo, lo que le permitiría hacerse más grande. Especialmente si al mismo tiempo o como consecuencia de ello, se produce un cambio en la dieta o una mayor dependencia en las manos para la preparación de la comida (liberando de esta forma a la mandíbula).

Cerebro

Se ha descrito la existencia de al menos 6 loci asociados con la regulación del tamaño cerebral durante el desarrollo. Dos de ellos, *MCPH1* (microcephalin-1) y *MCPH5* ó *ASPM* [(Abnormal Spindle)-like, Microcephaly associated], han sido identificados y analizados. Existen mutaciones en estos genes que se han asociado al desorden denominado *microcefalia*, el cual se caracteriza por una reducción severa del tamaño del córtex cerebral. En un salto intelectual, se especuló que estos genes podrían estar implicados en la expansión del cerebro durante la evolución humana. Aunque efectivamente, el análisis a nivel filogenético indica una evolución acelerada de estos genes en primates, ésta no se da exclusivamente en la rama terminal que va desde el antecesor común con el chimpancé hasta *Homo sapiens*. Esto, si bien es consistente con el incremento de tamaño y complejidad cerebral desde los primates ancestrales a los humanos, no explica el aún más espectacular incremento del cerebro en los 4-5 millones de años de evolución humana (BOND *et al.* 2002; EVANS *et al.* 2004a, b; WANG & SU, 2004; KOUPRINA *et al.* 2004). Una situación similar se ha descrito para *GLUD2* (glutamato deshidrogenasa 2). La actividad de *GLUD2* permite reciclar glutamato, un neurotransmisor. En este caso, se especuló que *GLUD2*, al permitir un alto flujo de glutamato, podría haber contribuido a una mayor potencia cerebral (BURKI & KAESSMANN, 2004).

Uno de los trabajos más destacados en esta búsqueda genética de la *humanidad*, es el de ENARD *et al.* (2002). Estos autores compararon los niveles de ARNm en el cerebro e hígado de humanos, chimpancés y un orangután, mediante hibridación a chips que contienen oligonucleótidos que representan a unos 12.000 genes. Del cerebro se obtuvo la materia gris del lóbulo prefrontal izquierdo. Los resultados demostraron que si bien la variación en la expresión génica entre individuos de la misma especie es sustancial, sin embargo, la comparación con respecto al orangután permite clasificar a las muestras humanas y de chimpancé en dos grupos distintos, tanto para hígado como cerebro. Se observó una aparente aceleración de la expresión génica en las muestras humanas que resultó ser mayor en el cerebro (3,8) que en el hígado (1,7) (ver Figura 2), lo que sugiere que los cambios en los niveles de expresión génica en el cerebro pueden haber sido especialmente pronunciados durante la evolución humana reciente. Resultados similares han sido obtenidos por otros

autores (CACERES *et al.* 2003). Estos resultados con ARNm se vieron reforzados por datos referentes a niveles de expresión proteica, mediante electroforesis bidimensional de extractos proteicos de los córtex frontales de humanos y chimpancés (ENARD *et al.* 2002). Sin embargo, queda aún por evaluar cuáles son las consecuencias funcionales de dichas diferencias de expresión. Como un factor clave en la regulación de la expresión de los genes es la metilación de los dinucleótidos CpG en las regiones promotoras de los genes, complementariamente al estudio anterior, ENARD *et al.* (2004) estudiaron los perfiles de metilación de 36 genes en cerebro, hígado y linfocitos de humanos y chimpancés, y encontraron que la magnitud del cambio en dichos perfiles es mucho más elevada en el cerebro que en los otros tejidos, y que los humanos presentaban mayor grado de metilación que los chimpancés. Estos datos les sirvieron a los autores para especular que dado que existen defectos de metilación que conducen a retraso mental en humanos, es probable que esta sobre-metilación generalizada en humanos fue importante para la evolución del cerebro humano. Sin embargo, otros trabajos de expresión génica con humanos, chimpancé, gorila y macaco a partir del córtex anterior cingulado, una región especializada del neocórtex implicada en la regulación del

comportamiento emocional y cognitivo, muestran que humanos y chimpancés son más similares entre sí que con el resto de las especies. Además, se observa que para aquellos genes implicados en procesos biológicos importantes y que estadísticamente se encuentran significativamente representados en los datos, el chimpancé muestra al menos tanta evolución regulatoria como el hombre. Si bien, en los genes implicados en el metabolismo energético aeróbico y en los genes relacionados con la función neuronal, los niveles de expresión se encontraban sobre-expresados en mayor medida en humanos (UDDIN *et al.* 2004).

CONCLUSIONES

La búsqueda de lo que nos hace humanos a nivel genético ha aportado por ahora más especulaciones que respuestas. Si bien especular con las posibilidades ofrece nuevas vías imaginativas de abordar un problema, tomarlas muy literalmente puede llevar a equívocos a la sociedad, que puede ver frustrada su confianza en la ciencia si no surgen respuestas sólidas a corto plazo. Y es que hay que dejar claro que este es un tema biológico complejo, que sufre de muchas limitaciones experimentales. Para empezar, la evolución no es fácilmente susceptible de experimentación en el labo-

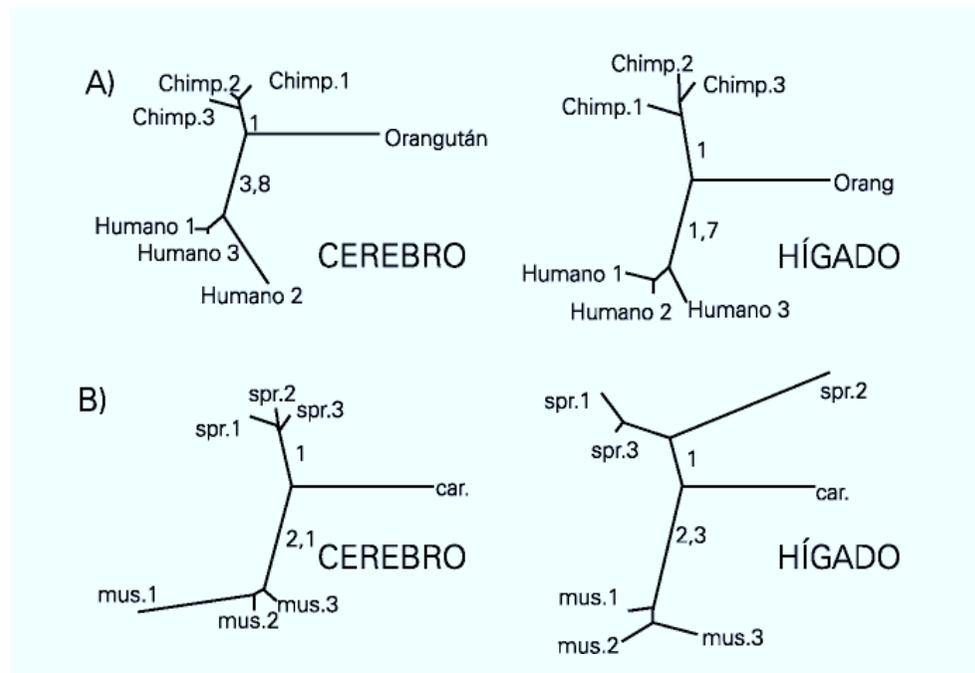


Figura 2.- A) Relaciones entre las muestras de humanos y chimpancés basadas en los niveles de expresión génica en cerebro e hígado. Para establecer la raíz del árbol se usa una muestra de orangután.

B) A modo de comparación, relaciones entre los niveles de expresión génica de tres especies de ratón (mus = *Mus musculus*, spr = *Mus spretus* y car = *Mus caroli*) cuya divergencia entre sí es similar a la divergencia humano-chimpancé-orangután. Los números indican la longitud proporcional de las ramas correspondientes.

ratorio. No podemos recrear una comunidad de australopitecinos y dejarla evolucionar durante 3 millones de años para observar qué cambios fisiológicos y morfológicos se generan en respuesta o no a determinados sucesos ambientales, y tras ello buscar qué cambios genéticos han sido los responsables. Menos aún repetir este experimento cien veces para obtener fiabilidad estadística. Tampoco podemos reproducir las condiciones ambientales que han tenido lugar durante esos millones de años, porque las desconocemos con precisión; ni mucho menos reproducir los fenómenos estocásticos que han tenido lugar. Otros problemas más mundanos serían los problemas bioéticos (GIBBONS *et al.* 1998). ¿Podríamos crear un ser humano transgénico, o un chimpancé, con un gen modificado, como se hace con los ratones para el estudio de determinadas enfermedades, y ver si es capaz de mejorar sus capacidades cognitivas?. De hecho ya hay equipos que se han planteado introducir estos genes en ratón. ¡Ni pensar en fecundar una hembra de chimpancé con un espermatozoide humano!. Pero quizá lo más limitante hoy en día es nuestro desconocimiento de qué es lo que tenemos que comparar. Nos queda aún mucho por aprender sobre cómo aprendemos, cómo nos comunicamos o cómo envejecemos, queda avanzar en integrar el conocimiento de áreas como la psicología o primatología con la genética (PÄÄBO, 2003). Cuando EEUU le declaró la guerra al

cáncer a mediados del siglo XX, enseguida hubo un consenso general de que para ello se necesitaba generar más biología pura, más investigación básica (WATSON, 2000). En la búsqueda de lo que nos hace humanos sucede algo similar. Queda mucho aún por asentar, como por ejemplo, identificar qué genes ofrecen patrones de variabilidad que sugieran que dichos genes han sido objeto de un proceso de selección positiva, adaptativa; o cuál ha sido nuestra historia demográfica, imprescindible para realizar con precisión simulaciones por ordenador que modelen nuestra evolución; o cómo se encienden y se apagan los genes durante el desarrollo ontogénico, cómo interaccionan los genes entre sí. La búsqueda de las bases genéticas de lo que nos hace humanos es una aventura larga y compleja que no hemos hecho más que iniciar (CARROLL, 2003), pero que por el reto que supone, resulta tremendamente atractiva.

AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación recibida por la:

- UPV/EHU (9/UPV 00154.310-14495/2002 y UE03/A02) y
- Dip. Foral de Bizkaia (Bizkaitek03).

S. ALONSO es un investigador Ramón y Cajal (MEC-UPV/EHU)

BIBLIOGRAFÍA

- BISHOP, D.V.M.
2002 Putting language genes in perspective. *Trends in Genetics* 18, 57-59.
- BOND, J., ROBERTS, E., MOCHIDA, G.H., HAMPSHIRE, D.J., SCOTT, S., ASKHAM, J.M., SPRINGELL, K., MAHADEVAN, M., CROW, Y.J., MARKHAM, A.F., WALSH, C.A. & WOODS, C.G.
2002 ASPM is a major determinant of cerebral cortical size. *Nature Genetics* 32, 316-320
- BRITTEN, R.J.
2002 Divergence between samples of chimpanzee and human DNA sequences is 5%, counting indels. *PNAS*. 99, 13633-13635.
- BURKI, F. & KAESSMANN, H.
2004 Birth and adaptive evolution of a hominoid gene that supports high neurotransmitter flux. *Nature Genetics* 36, 1061-1063.
- CÁCERES, M., LACHUER, J., ZAPALA, M.A., REDMOND, J.C., KUDO, L., GESCHWIND, D.H., LOCKHART, D.J., PREUSS, T.M. & BARLOW, C.
2003 Elevated gene expression levels distinguish human from non-human brains. *PNAS*. 100, 13030-13035.
- CARROLL, S.B.
2003 Genetics and the making of *Homo sapiens*. *Nature* 422, 849-857.
- CHOU, H.H., TAKEMATSU, H., DIAZ, S., IBER, J., NICKERSON, E., WRIGHT, K.L., MUCHMORE, E.A., NELSON, D.L., WARREN, S.T. & VARKI, A.
1998 A mutation in human CMP-sialic acid hydroxylase occurred after the Homo-Pan divergence. *PNAS* 95, 11751-6.
- DIAMOND, J.
1992 *The rise and fall of the third chimpanzee*. Vintage. London.

- DUNBAR, R.
1996 *Grooming, gossip and the evolution of language*. Faber and Faber Ltd. London.
- EBERSBERGER, I., METZLER, D., SCHWARZ, C. & PÄÄBO, S.
2002 Genomewide comparison of DNA sequences between humans and chimpanzees. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 1490-1498.
- ENARD, W., KHAITOVICH, P., KLOSE, J. ET AL.
2002 Intra- and interspecific variation in primate gene expression patterns. *Science* 296, 340-3.
- ENARD, W., FASSBENDER, A., MODEL, F., ADORJAN, P., PÄÄBO, S. & OLEK, A.
2004 Differences in DNA methylation patterns between humans and chimpanzees. *Curr. Biol.* 14, R148-9.
- EVANS, P.D., ANDERSON, J.R., VALLENDER, E.J., GILBERT, S.L., MALCOM, C.M., DORUS, S. & LAHN, B.T.
2004a Adaptive evolution of *ASPM*, a major determinant of cerebral cortical size in humans. *Hum. Mol. Genet.* 13, 489-494
- EVANS, P.D., ANDERSON, J.R., VALLENDER, E.J., CHOI, S.S. & LAHN, B.T.
2004b Reconstructing the evolutionary history of microcephalin, a gene controlling human brain size. *Hum. Mol. Genet.* 13, 1139-1145.
- FERNÁNDEZ-ARMESTO F.
2004 *So you think you're human*. Oxford University Press. Oxford.
- GIBBONS, A.
1998 Which of our genes make us humans? *Science* 281, 1432-1434.
- GILAD, Y., MAN, O. & GLUSMAN, G.
2005 A comparison of the human and chimpanzee olfactory receptor gene repertoires. *Genome Res.* 15, 224-30
- JONES, S.
1994 *The language of the genes*. Flamingo. London.
- KING, M.C. & WILSON A.C.
1975 Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science* 188, 107-116.
- KITANO, T., LIU, Y.H., UEDA, S. & SAITOU, N.
2004. Human-specific aminoacid changes found in 103 protein-coding genes. *Mol. Biol. Evol.* 21, 936-944.
- KOUPRINA, N., PAVLICEK, A., MOCHIDA, G.H., SOLOMON, G., GERSCH, W., YOON, Y.H., COLLURA, R., RUVOLO, M., BARRET, J.C., WOODS, C.G., WALSH, C., JURKA, J. & LARINOV, V.
2004 Accelerated evolution of the *ASPM* gene controlling brain size begins prior to human brain expansion. *PLOS Biology* 2, 653-663.
- NUTTALL, G.H.F.
1904 *Blood Immunity and Blood Relationship-A Demonstration of Certain Blood-Relationships Amongst Animals by Means of the Precipitin Test for Blood*. Cambridge University Press. Cambridge.
- OLSON, M.V. & VARKI, A.
2003 Sequencing the chimpanzee genome: insights into human evolution and disease. *Nature Reviews Genetics* 4, 20-28.
- PÄÄBO, S.
2003 The mosaic that is our genome. *Nature* 421, 409-412
- PILBEAM, D.
1968 The earliest hominids. *Nature* 219, 1335.
- RIDLEY, M.
2003 *Nature Via Nurture: Genes, Experience, and What Makes Us Human*. HarperCollins. New York.
- SARICH, V.M. & WILSON, A.C.
1967. Immunological time scale for hominid evolution. *Science* 158, 1200-1203.
- STEDMANN, H.H., KOZYAK, B.W., NELSON, A., THESIER, D.M., SU, L.T., LOW, D.W., BRIDGES, C.R., SHRAGER, J.B., MINUGH-PURVIS, N. & MITCHELL, M.A.
2004 Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. *Nature* 428, 415-418.
- UDDIN, M., WILDMAN, D.E., LIU, G., XU, W., JOHNSON, R., HOF, P.R., KAPATOS, G., GROSSMAN, L.I. & GOODMAN, M.
2004 Sister grouping of chimpanzees and humans as revealed by genome-wide phylogenetic analysis of brain expression profile. *PNAS.* 101, 2957-2962.
- WANG, Y.Q. & SU, B.
2004 Molecular evolution of microcephalin, a gene determining human brain size. *Hum. Mol. Genet.* 13, 1131-1137
- WATSON, J.D.
2002 *A passion for DNA. Genes, genomes and society*. Oxford Univ. Press. UK.
- YUNIS, J.J. & PRAKASH, O.
1982 The origin of man: a chromosomal pictorial legacy. *Science* 215, 1525-1530.