

# Identidad biológica humana

JUAN FRANCISCO RIVERA<sup>1</sup>

## RESUMEN

La perspectiva biológica de la identidad humana identifica a nuestra especie como parte de un proceso de larga evolución. Somos una especie relativamente joven con características distintivas, especialmente con un cerebro que produce una cultura muy modificadora del entorno global, con la que mantiene una intensa relación, con cualidades propias a los homínidos, a los primates y a los mamíferos placentarios. Así mismo, el *Homo sapiens* porta moléculas y procesos biológicos conservados en cientos de millones de años, confirmados con investigaciones en una representativa y vasta gama de especies. El proceso evolutivo se realiza con modificación en las biomoléculas que repercuten en el organismo entero. Muchas de tales mutaciones son perjudiciales a la supervivencia, pocas son adaptativas. A escala geológica estos últimos cambios van generando transformaciones, que hasta ahora, por el hecho de ser una especie relativamente joven, no alteran nuestra identidad de especie. Podemos sentirnos orgullosos de nuestras capacidades reproductiva y tecnológica, sin embargo estamos obligados a conducirlos de un modo que cuide las condiciones ambientales de supervivencia. La medicina y la antropología aportan en la información, sin embargo ésta mayoritariamente proviene de de la paleontología, la biología molecular y la genética.

**PALABRAS CLAVE:** Filogenia, biomoléculas, evolución de primates, *Homo sapiens*.

25

## SUMMARY

Biological perspective of human identity identifies our species as part of a long evolution process. We are a relatively young species with distinctive features, especially with a brain that produces a very modifier culture of the global environment, which maintains an intense relationship with hominid, primates and placental mammals qualities. Likewise, *Homo sapiens* has molecules and biological processes of hundreds of millions of years, confirmed with research in a representative and wide range of species. The evolutionary process is performed for changes in biomolecules that affects the entire organism. Many of these mutations are detrimental to the survival, few are adaptive. At a geological scale these recent changes are generating transformations, so far, but by being a relatively young species, do not alter our species' identity. We can be proud of our reproductive and technological capabilities, but we are forced to lead them in a way that protecting the environmental conditions of survival. Medicine and anthropology provide the information; however it mostly comes from paleontology, molecular biology and genetics.

**KEY WORDS:** Phylogeny, biomolecules, primate evolution, *Homo sapiens*

## INTRODUCCIÓN

El presente artículo revisa aspectos biológicos esenciales a nuestra especie. Este tema tiene una larga tradición en la ciencia aunque son cerca de dos siglos, XIX y XX en los que se distinguieron las correspondientes líneas del desarrollo científico. Se ha relacionado a las especies entre sí en su anatomía, en su comportamiento y en su evolución, así como los aspectos filogenéticos de las biomoléculas, especialmente de las proteínas y los genes.

La anatomía comparada fue fundada en la primera mitad del siglo XIX. Sus principales representantes fueron Georges Cuvier, Étienne Geoffroy-Saint Hilaire y Sir Richard Owen. Luego en el siglo XX la etología sistematizó el estudio comparado de la conducta animal y humana; a Konrad Lorenz, Nikolas Tinbergen y Carl von Frisch les fue conferido el Premio Nobel de Fisiología en 1973. El tercer estudio comparativo entre las especies se viene

<sup>1</sup>Profesor principal, Departamento Académico de Psiquiatría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

desarrollando de manera interdisciplinaria principalmente con la biología molecular, la genética y la paleontología. La red teórica que hizo de hilo conductor de esta secuencia de eventos ha sido la teoría de la evolución, planteada plenamente por Charles Darwin en 'El Origen de las Especies por la Selección Natural', en 1859. Esta obra tiene dos capítulos de geología, dos de anatomía comparada, uno de biogeografía y embriología y nueve de selección natural y evolución.<sup>(1)</sup>

La mención de pioneros de estas investigaciones debe recordar también a Ernst Haeckel, quien planteó, en el siglo XIX, ideas originales como aquella de que la ontogenia resume la filogenia en el período embrionario. Las investigaciones sobre genética del desarrollo y la embriología a nivel molecular realizan un homenaje muy actual a sus ideas. Así, por ejemplo, se ha observado en el desarrollo embrionario del córtex que a partir del progenitor cortical se producen divisiones celulares en un número al parecer típico en cada especie: 11 en el ratón y, al menos 28 en macacos; se supone que son más las divisiones en el *Homo sapiens*.<sup>(2)</sup> La ontogenia revela el parentesco humano con especies tan distantes como los moluscos o las moscas, tal es el caso del kit de genes homeobox que trazan el eje céfalo-caudal en las especies mencionadas; tienen el mismo diseño básico procedente de épocas previas a la expansión cámbrica de hace 540 millones de años.<sup>(3)</sup> A la mayoría de las células de un organismo les basta indicar su ubicación en el todo que es el embrión y los genes del desarrollo le dirán qué hacer y cuándo hacerlo; o sea cuáles son los genes que le corresponde expresar y cuales silenciar. Podemos imaginar el trastorno de un embrión cuando uno de estos genes del desarrollo ha mutado a una forma patológica; la clínica médica describe cuadros que a veces no tienen opción de vida extrauterina y a veces se muestran como trastornos del desarrollo en los que los órganos no pueden completar su anatomía o su fisiología.<sup>(4)</sup>

## EL RELOJ MOLECULAR Y LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS

En 1965, Zuckerkandl y Pauling advirtieron que la diferencia entre los aminoácidos de la hemoglobina entre las especies tenía correspondencia con la asignación de épocas de datación paleontológica, basada en estudio de fósiles.<sup>(5)</sup> Las biomoléculas se modifican en extensos períodos de tiempo con cierto ritmo y periodicidad. La comparación con datos paleontológicos indicaron que el ancestro común del primate, el caballo y el ratón pudo existir hace 70 a 80 millones de años.

Cada proteína tiene su pauta evolutiva, su tiempo de modificación, así como sucede en cada secuencia de ADN. Kimura plantea que el citocromo c, consistente en unos 100 aminoácidos, adquiere un reemplazo de aminoácido en 45 millones de años; calculó el ritmo del cambio en el ADN, en un artículo que fue recibido con escepticismo por los especialistas pero que ahora tiene mayor aceptación.<sup>(6)</sup>

Un polimorfismo genético es la variedad genética que dispone un locus en el genoma. Así en el tipo sanguíneo ABO los polimorfismos corresponden a los tres alelos (A, B y O) cuya combinación resulta en el fenotipo A (de genotipos AA y AO), B (BB y BO), AB (AB) y O (OO). El chimpancé tiene grupos sanguíneos A y O; el gorila B y O; se han hallado muestras de dos neandertales con fenotipo O.<sup>(7)</sup> Los polimorfismos de un solo nucleótido (adenina, guanina, citocina o guanina) se estudian por diversas razones, son referidas por las siglas en inglés: SNP. Hay SNP muy particulares a un sujeto, lo que funciona como una huella dactilar genética; esto se aplica, por ejemplo, en medicina forense desde 1986, cuando un joven autoinculcado de violación y crimen fue hallado inocente.<sup>(8)</sup> Otro caso conocido de aplicación de la huella genética fue el de la oveja Dolly presentada, en 1997, como el primer mamífero clonado de una célula adulta. Aquella investigación exitosa no se demostró sino hasta comprobar que su genoma y el de la oveja donante eran idénticos.

La forma a través de la cual los investigadores se apoyan en los SNP para establecer relaciones filogenéticas en común está ligada a demostrar que las mutaciones pasadas han sido acumuladas a lo largo de la historia evolutiva de las especies y podrían conformar un rasgo único. El grado de variación entre regiones que sirven como marcadores y que están delimitadas por SNP específicos permite su uso como reloj evolutivo. Con base en estas aseveraciones, se han construido mapas de identificación de SNP. Las características de la historia evolutiva humana se pueden obtener usando estos mapas, los cuales caracterizan la diversidad del haplotipo (longitudes de ADN que puede incluir a varios genes, y que por su proximidad molecular suelen transmitirse en bloque de una generación a la siguiente).

## GENES Y SELECCIÓN DARWINIANA

Siguiendo la revisión que hacen Vallender y Lahn en el 2004,<sup>(9)</sup> los genes en los que se está poniendo énfasis para el estudio de la evolución humana se pueden clasificar en dos grupos, de acuerdo a como lo resumimos aquí, con alguna modificación.

## Evolución principal inter-especie

Este material biológico está presente en diversas especies y tiene variaciones bastante uniformes conforme cursan las eras geológicas. Los genes son mostrados en la Tabla 1.

## Evolución principal en *Homo sapiens sapiens*

Son genes que han experimentado cambios notables en los últimos tres millones de años, por lo que se plantea que son especialmente significativos para explicar la diferencia entre la familia homínida y otras especies del orden primates. Los genes estudiados incluyen preferentemente a la siguiente lista:

1. De sistemas sensoriales.
2. Asociados al comportamiento: MAO A y DRD4.
3. Asociados al lenguaje: FOXP2.
4. Asociados al desarrollo cerebral: ASPM y microcefalina.
5. Otros genes, como el de la cadena pesada de miosina (MYH16).

## ALGUNOS DESARROLLOS GENÉTICOS IMPLICADOS EN LA FILOGENIA HUMANA

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es un grupo de genes ligados a la generación de moléculas utilizadas por linfocitos T, en el contexto de moléculas identificadoras de antígenos. El complejo se halla presente en mamíferos y otros vertebrados. En el *Homo sapiens sapiens* toma el nombre de complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA) y comprende tres grupos de antígenos altamente polimórficos, codificados por 35 a 40 genes localizados en el cromosoma 6. Se les clasifica como moléculas de histocompatibilidad clase I, II y III. La tipificación de HLA ha permitido consolidar la donación de órganos sólidos y de médula ósea, así como las pruebas de paternidad y, además, ha facilitado la transfusión de plaquetas de aféresis de donantes HLA compatibles para pacientes con refractariedad plaquetaria. La predisposición a patologías en familias portadoras de ciertos antígenos HLA está confirmada por múltiples ejemplos: La espondilitis anquilosante y el síndrome de Reiter se asocian con el HLA B-27; el síndrome de Goodpasture y la narcolepsia, con el DR2; la enfermedad de Addison y el lupus eritematoso sistémico, con el HLA DR3, entre otros.<sup>(10)</sup>

Los estudios de MHC en primates facilitan el rastreo de la evolución del hombre: el hallazgo de marcadores comunes para el HLA II establece eslabones entre las especies. Es de especial importancia para la antropología médica el hecho de que los estudios de HLA han mostrado también, con el ADN mitocondrial, el origen africano del *Homo sapiens sapiens*. Se sabe que la población de la cual procede el humano tuvo origen en África. A partir de estudios de HLA se marcaron las distancias genéticas entre poblaciones europeas, asiáticas y africanas. Se establecen cuatro grupos humanos de acuerdo con los estudios demográficos de HLA: africanos, indoeuropeos, norasiáticos-amerindios y asiáticos del sur-australianos.

El HLA es ideal para los estudios poblacionales porque se trata de un sistema polimórfico con grandes diferen-

**Tabla 1.** Genes presentes en diversas especies

- ▶ De interacción hospedero-huésped (patógeno)
  - El complejo mayor de histocompatibilidad
  - El complejo de citocromo
  - Antígenos leucocitarios: CD45, CD59
  - $\beta$ -defensinas
  - Inmunoglobulinas
  - Inhibidor del receptor killer cell
  - CC receptor de quimoquina 5: CCR5
  - APOBEC3G
  - Proteína de fiebre mediterránea familiar (PYRIN gen). Proteína catiónica del eosinófilo
  - Grupo ABO
  - Rh
  - Glicoforina A
  - Antígeno Duffy.
- ▶ Reproducción
  - Genes de reproducción del macho: Protaminas, proteína de transición, semenogelinas, canales de ion del esperma y fertilina.
  - Genes de reproducción de la hembra: ZP2, ZP3, gen de la gonadotropina coriónica
- ▶ Adaptación nutricional
  - Ribonucleasa pancreática
  - Lisozima
  - Aminotransferasa de la alanina-glicol: AGT
  - ALDH2
  - Lactasa
- ▶ Apariencia: MCR1
- ▶ De ritmo evolutivo: ciclo circadiano.

cias de frecuencias alélicas entre grupos humanos. Los antígenos se heredan como haplotipos completos en forma codominante por lo que la recombinación no es frecuente en estos alelos.<sup>(11)</sup>

Los citocromos están incorporados en la membrana celular de las bacterias y en las membranas internas de las mitocondrias y de los cloroplastos. Durante la respiración y la fotosíntesis, las moléculas de citocromo aceptan y liberan alternativamente electrones realizando una transferencia de electrones. La energía resultante se almacena en forma de ATP. Cuando la célula necesita energía, la toma de sus reservas de ATP. El citocromo c humano y chimpancé está formado por 104 aminoácidos, exactamente los mismos y en el mismo orden; el del mono Rhesus sólo difiere tan solo en uno de los 104; el del caballo en 11 aminoácidos; y el del atún en 21. El grado de similitud refleja la proximidad del ancestro común.

En particular, la historia que se está construyendo sobre la familia del citocromo P450 (CYP450) señala una peculiaridad, cual es la de una plena interacción entre el individuo y el ambiente que lo nutre. Cuando un animal comía una planta que desarrollaba un nuevo alcaloide, tenía que desarrollar, en el transcurso de muchas generaciones, un mecanismo fisiológico que lo desintoxique del alcaloide en mención. Muchas veces la evolución ha conseguido esto con moléculas CYP 450 que principalmente se hallan en el hígado pero también hay cantidades significativas en el intestino delgado. Es una familia de proteínas heme presentes en todas las células de los mamíferos (excepto las células de la sangre y de los músculos esqueléticos) que catalizan la oxidación de una amplia variedad de sustancias químicas. Oxidan las sustancias a productos más solubles que puedan ser fácilmente eliminados. El CYP P450 está implicado en activación o desactivación de muchos fármacos, participa en la transformación de productos químicos capaces de causar graves lesiones a los tejidos o de provocar mutaciones y participa en el metabolismo de los esteroides y de los ácidos grasos. La comparación de los citocromos P450 de una especie animal y la humana también permite deducir la distancia evolutiva que nos separa.

En la mayoría de las poblaciones humanas, la capacidad para digerir la lactosa de la leche usualmente desaparece en la infancia. Se han descrito poblaciones con una mutación en la enzima lactasa que permite al individuo mantener hasta la adultez la capacidad de digerir productos lácteos. Son poblaciones que ahora se hallan preferentemente en el norte de Europa y que originariamente vivían en el norte de África. Hay dos alelos en el gen de

la lactasa que la hace más perdurable en humanos; este cambio evolutivo parece haberse dado hace 10 mil o 5 mil años.<sup>(12,13)</sup> Coincide esta época con el descubrimiento de la agricultura y con el inicio de la actividad ganadera. Se trataría de una mutación óptima para la época, pues se empezaban a disponer de productos lácteos. La revolución neolítica favorece a la población que tiene este alelo genético y al mismo tiempo el nuevo genotipo repercute, a través de comportamientos culturales, en una mayor aplicación del cultivo y de la crianza de animales que producen leche para el consumo humano.

Este punto crucial, donde confluyen el inicio de la actividad agropecuaria y la aleatoriedad que modifica un gen permitiéndole mayor alcance de beneficio de los productos que elabora me inquieta a reflexiones sobre naturaleza y cultura. ¿Qué situaciones son típicas del afloramiento del *ethos* ideal? El *ethos*, el comportamiento, es diverso. La conducta ética, o sea el comportamiento ideal, es el que protege a la especie; una vida solidaria que permita a los individuos condiciones de vida superiores a las del simple per-vivir identifica lo que es bueno para el grupo y lo aplica. Esta vez, con un nuevo gen, un grupo humano tiene nuevas posibilidades evolutivas. La relación entre la naturaleza y cultura es abordado de forma interdisciplinaria por la antropólogos, lingüistas, demógrafos y genetistas, principalmente.<sup>(14)</sup>

En los humanos hay dos tipos de monoaminoxidasa (MAO): MAOA y MAOB. Ambos se encuentran en las neuronas y astrogliá. MAOA también se encuentra en el hígado, el tracto gastrointestinal y la placenta. Una variación en un gen que codifica la enzima MAOA, encargada de desactivar a la serotonina, la dopamina y la noradrenalina, parece estar implicada en conductas agresivas cuando una mutación la hace ineficiente. Personas que tienen déficit de la enzima tienden a descontrolar sus impulsos y expresar mayor agresión. Sin embargo, también se observa que no basta tener déficit de MAOA para exhibir dicho comportamiento, violencia y comportamiento antisocial, sino que el contexto de la crianza haya desproveído al individuo, de la ternura y de un hogar adecuadamente orientador.<sup>(15-17)</sup> Como la información biológica va logrando plena aceptación en los espacios interdisciplinarios, lo vemos con el uso de SNP de ADN para identificación de paternidad, también se crean espacios de credibilidad en aspectos del comportamiento. Con respecto al gen que estudiamos cabe mencionar que en el 2009 un tribunal italiano redujo la pena a un agresivo delincuente, por su condición mental asociada, entre otros, a una forma deficitaria del MAOA.<sup>(18)</sup>

Son características del *Homo sapiens* la bipedestación, el uso independiente del pulgar, el gran desarrollo de la corteza cerebral y el habla. Esta última cualidad implica un desarrollo especial de la laringe, la habilidad para realizar movimientos finos con la boca, una capacidad especial en la corteza cerebral. La capacidad de hablar tiene como base a la interacción de varios genes, siguiendo la pauta del carácter hereditario complejo. Sin embargo un hallazgo clínico asociado a una influencia monogénica muy peculiar participa en el proceso de hominización en los últimos millones de años en relación a la capacidad comunicativa verbal. En la década de 1990, Reino Unido, se halló una familia de un rasgo patológico que le impedía la comunicación, la elaboración de pensamiento abstracto y la construcción gramatical; los pacientes no podían mover la parte inferior del rostro. Dicha familia tuvo 15 enfermos en cuatro generaciones, con un pedigrí tipo herencia mendeliana dominante, afectando al 50% de los miembros. Posteriormente se halló el locus del gen, que era 7q31, había un punto de mutación donde adenina remplazaba guanina, lo que cambia el aminoácido arginina por histidina.

Estudios inter-especie han hallado que si este gen está alterado los portadores son individuos con dificultad comunicativa grave, tal como el de no poder emitir sonidos que advierten gran necesidad de tener a sus progenitores a su lado. El FOXP2 no ejerce su presencia fenotípica de manera directa sino activando a otros genes, pues es un gen transcriptor, es un gen del desarrollo. Su estructura es algo diferente al gen homólogo en otros primates, la diferencia se da en dos aminoácidos de la proteína que diseña el gen. La familia mencionada estaría presentando una involución de un grupo de funciones que la especie *Homo sapiens* ha adquirido en unos de tres millones de años. No se piensa que este es el único gen del lenguaje, sino que es una de las piezas claves para comprender el desarrollo lingüístico humano, entre otros que aún no se conocen.<sup>(19,20)</sup>

La proporción del tamaño del cerebro, en relación al del cuerpo ha variado marcadamente en la evolución de los primates. En humanos se distingue un córtex cerebral que ha dado un salto muy grande en el proceso de hominización, cuando el primer *Homo sapiens*, probablemente el *Homo s. habilis*, poblaba algunos territorios en el África. En este contexto disponemos de una contribución de la clínica a la paleoantropología proveniente del estudio de casos de microcefalia. Veamos ahora la contribución médica. Avances científicos recientes relacionan a dos enfermedades genéticas que han sido

clonadas para la investigación y se han insinuado como prometedores para el inicio del conocimiento que comentamos. Los genes implicados son la microcefalina y el ASPM (*Abnormal spindle-like microcephaly associated*), genes que han mutado y producido la microcefalia primaria, enfermedad humana del neurodesarrollo. Es una condición de salud atávica en la que el cerebro no consigue sino un tercio del desarrollo normal, logrando un volumen comparable al de los homínidos tempranos. Entonces se ha propuesto que estos genes están implicados en el desarrollo del tamaño y la complejidad cerebral del *Homo sapiens*. Estudios de genética molecular aplicados en otras especies por ahora han apoyado la hipótesis de que estos dos genes han cursado con la selección positiva (mutaron y la evolución ha favorecido su supervivencia) durante la evolución de los primates.<sup>(21,22)</sup> Una variante de la microcefalina, la formicrocefalina parece haber emergido hace unos 37 000 años, y está presente en el 70% de la población. También se ha reportado que el gen ASPM tiene variantes de la época de la revolución neolítica con una presencia en el 30% de los humanos actuales.<sup>(23,24)</sup>

## LA MITOCONDRIA Y EL CROMOSOMA Y

Se han formulado dos hipótesis sobre el origen de los humanos modernos, una plantea el origen en África y la otra plantea que los primeros *Homo sapiens sapiens* migraron desde ahí para convertirse en humanos modernos en otras partes del mundo, la mayor parte de la evidencia apunta a la primera hipótesis por las siguientes razones: los fósiles de humanos parecidos a los modernos han sido encontrados en dicho continente, las herramientas de piedra y los otros artefactos y los estudios del ADN sugieren una población fundadora en África. Hace aproximadamente 100 000 años, el Viejo Mundo estaba ocupado por un grupo de homínidos morfológicamente diverso. En África y en el Oriente Medio se encontraba el *Homo sapiens sapiens*; en Asia el *Homo erectus*; y en Europa el *Homo sapiens neanderthalensis*. La reconstrucción paleoantropológica de esta transformación ha recibido un aporte desde los estudios con el ADN mitocondrial (ADNmit).<sup>(25)</sup>

Mientras el genoma humano tiene 3 mil millones de pares de bases y configura unos 25 mil genes; el ADN mitocondrial tiene 16 569 pares de bases y 37 genes. El ADNmit no se recombina en la fecundación pues el ADN del varón no toma parte en ello. Son los genes de la mitocondria de la mujer los que se transmiten a lo largo de la evolución. La variación genética, según los estudios

en el ADNmit, entre humanos es pequeña, mientras que entre chimpancés es significativamente mayor.

Cann y Wilson investigaron a 147 sujetos caucásicos, asiáticos, africanos, aborígenes australianos y aborígenes de Nueva Guinea y hallaron que todos los ADNmit proceden de una sola mujer que vivió hace 200 000 años, probablemente en África. Todas las poblaciones examinadas, excepto la africana, tiene orígenes múltiples, compatible con el hecho de que cada área fue colonizada repetidamente. Según la frecuencia de mutación mitocondrial se puede plantear que el ancestro común de todos los individuos humanos existió entre -250 000 y -140 000 años.<sup>(26,27)</sup> Después de un cuidadoso análisis, particularmente del ADNmit pero también ahora de una cantidad de ADN nuclear, se constata que el ADN de los neandertales es diferente al del humano. Al medir el grado de diferencia entre ambos genomas los datos sugieren que estos dos linajes han estado separados por más de 400 000 años.<sup>(28)</sup>

El cromosoma X tiene 1 090 genes, el Y 80. Revisando las afinidades en haplotipos basados en el análisis de una muestra representativa global de 1 062 individuos se pudo colegir que una minoría de africanos del este y los khoisan representan la mayoría de los linajes de línea paterna ancestral de los humanos anatómicamente modernos. Las primeras migraciones exitosas dejaron África hace 89 000 años hasta hace 35 000 años. Un estudio del hombre andino indica, según estudios del cromosoma Y, que se ha conservado en gran parte el ancestro andino precolombino.<sup>(29,30)</sup>

## EL CEREBRO SOCIAL

En la mayoría de los casos los animales viven en grupos más o menos complejos, llamados bandada, rebaño, cardumen, etc., con ello se protegen mutuamente, comparten alimentos y mantienen su sistema de reproducción, que incluye la forma de apareamiento, el cuidado de las crías y el vínculo sexual. Este comportamiento social tiene mecanismos, hormonales y neuronales que configuran el denominado cerebro social. Los mecanismos biológicos de esta inteligencia social de supervivencia muestran un considerable grado de conservación evolutiva evidenciada por estudios en una gama representativa de especies. En los mamíferos esta fisiología tiene mecanismos de gran efecto en la expresión de dos hormonas de nueve aminoácidos, la oxitocina (OT) y la vasopresina (AVP), la A de la sigla corresponde a la presencia de arginina. OT y AVP tienen representación molecular en diversas especies y un ancestro molecu-

lar. Una especie con la que compartimos un antecesor común hace 700 millones de años, el caracol, dispone sólo de un nonapéptido posiblemente, la molécula más parecida a la antecesora de la OT y AVP, la conopresina, que en machos modula la eyaculación y en la hembra la puesta de huevos. El polipéptido, hace 400 millones de años, se duplicó en los vertebrados haciendo una mínima variación en cada parte; en el humano se hallan adyacentes un nonapéptido con el otro en el cromosoma 20. Sin embargo la influencia en el comportamiento no sólo se halla en la presencia del gen, que ya de por sí es una condición necesaria a la inteligencia social, sino en la variedad de receptores que disponga el individuo en cuestión.<sup>(31,32)</sup>

En hembras de vertebrados la OT se asocia a la relación sexual, el parto, la lactancia, el sentimiento materno y el sentimiento de unión de pareja. En machos vertebrados la vasopresina se asocia a erección, eyaculación, agresión, territorialidad y unión de pareja. La dicotomía no es universal pues ambos péptidos ejercen roles en machos y hembras. Los mamíferos placentarios emergentes en la evolución hace 120 millones de años consiguieron que los estrógenos de la placenta estimulen al hipotálamo para que produzca OT al final del parto. Algunos biólogos plantean que el mayor desarrollo del mamífero es la placentación, el desarrollo interno del feto y el cuidado protector posnatal que asegure al infante sobrevivir y luego poder reproducirse.

Las respuestas de los retoños son captadas y llevadas al núcleo accumbens, que tiene a las neuronas dopaminérgicas consideradas las vías del placer, consiguiéndose un nuevo aprendizaje de estrechamiento del lazo tierno y protector. Es que como la OT sensibiliza a los receptores olfatorios durante el parto y la información olfatoria estimula a receptores cerebrales ubicados en la amígdala y en el tegmento ventral, entonces hay un período crítico para este fenómeno de impronta pues la OT luego disminuye y sólo la lactancia la estimulará nuevamente.

En los mamíferos sólo el 5% de las especies es monógama, característica asociada al efecto AVP, lo cual ha sido especialmente estudiado en ratones de campo y ratones de monte.<sup>(33)</sup> Si los receptores de AVP son del tipo 1a el comportamiento del ratón es de compromiso afectivo con la hembra con la que tiene relaciones sexuales y de protección a la camada. Si el cerebro no tiene estos receptores, como es el caso del ratón de monte, el macho no establece relaciones afectivas estables y suele describirse como motivado a la poliginia o promiscuo.

Es recién desde hace 23 millones de años cuando, en la evolución de los primates, empiezan a perderse genes olfatorios. El órgano vomero nasal, que en ratones dispone de unos mil trescientos genes, llega a ser vestigial luego de un esbozo de su desarrollo en el período embrionario de los primates. La proezas sociales de los ratones debido a su altísima sensibilidad olfatoria, como la de poder identificar en la oscuridad a mil distintos congéneres, y reconocerlos después por el olor, se han perdido en los primates; otras señales ocuparán el lugar de las funciones intensamente olfatorias: son las de la corteza lingüística, la visual y las áreas de asociación cortical, así como las del sistema OT-AVP.

En el humano la emancipación de factores olfatorios se ha logrado por el gran desarrollo de un mundo que está dominado por la interacción entre el cerebro y la herencia cultural, producto del córtex, unas mil veces más grande que la del ratón. El neocórtex del primate ha posibilitado la existencia de una red compleja de relaciones sociales y estrategias de vínculo, junto con una significativa reducción de las señales olfatorias para la conducta motivada. El reconocimiento de los congéneres se basa en la integración multimodal de las vías de OT y AVP con las de señales sensoriales que requieren un mayor neocórtex, en particular la corteza de asociación.

Un estudio del Instituto Karolinska de Estocolmo asocia un polimorfismo genético del gen del receptor de AVP con conductas que dificultan el comportamiento social monógamo en varones. El análisis se llevó a cabo durante al menos cinco años con 1 100 personas, 550 hombres gemelos suecos y sus correspondientes parejas o esposas. Focalizado el estudio en el tipo de receptor AVP1a, se halló que los varones con el alelo 334 –dos de cada cinco en este estudio– afirmaron tener lazos menos fuertes con sus esposas y, además, éstas reconocieron que se sentían menos satisfechas con sus cónyuges que las que se casaron con hombres sin esta variante genética. Si se era homocigoto, o sea portador de dos alelos 334, la biografía respectiva contaba con mayor número de crisis de pareja; y, su esposa estaba en el grupo de mayor disconformidad en dicha relación.<sup>(34)</sup>

Volviendo a la oxitocina. Un estudio con medio centenar de voluntarios compara el efecto de la instilación de OT vía nasal contra el placebo en el proceso de un juego de inversión de capital. La OT influye para que el “inversor” no pierda la confianza luego de una frustración con engaño, continuando con la inversión.<sup>(35)</sup>

## HOMÍNIDOS Y HUMANIZACIÓN

Desde la evolución que separa a los ancestros del chimpancé con el humano, unos siete millones de años, los homínidos han expresado características distintivas. Lovejoy hace una revisión del tema partiendo del análisis paleoantropológico del *Ardipithecus ramidus*, un antecesor nuestro de hace unos cinco millones de años, posiblemente el ‘eslabón perdido’ del que se habló entre los siglos XIX y XX. *Ardipithecus* camina en dos pies, tiene una dentadura compatible con la alimentación omnívora y sin los caninos superiores grandes que se asocian a luchas permanentes con otros machos de la misma especie; lo cual permite plantear que la relación entre machos pudo haber sido más de cooperación que de antagonismo. Recordemos que el chimpancé se alimenta de fruta y el gorila de hojas y tallos. En los *Ardipithecus* hay poca diferencia anatómica entre el macho y la hembra lo que es compatible con una relación, entre ambos sexos, más de colaboración que de dominio.<sup>(36)</sup> En este proceso de hominización los fósiles de, por ejemplo, el *Australopithecus*, *Homo habilis* y *Homo erectus*, existentes hace 3,5, 2,5 y 1,8 millones de años, refuerzan la teoría de existencia de ancestros cada vez más próximos a nuestra especie con características especiales: una fisiología reproductiva que no anuncia al macho los días de la ovulación, un exitoso proceso reproductivo y demográfico, las habilidades sin paralelo del cerebro y la tecnología (que hoy es promesa y amenaza al mismo tiempo). Por otro lado, el hombre de Neandertal, que también es miembro de esta familia, ha existido desde hace 400 mil hasta hace unos 30 mil años, ha compartido con el humano gran parte de su existencia y no exhibe diferencia en su gen *FOXP2* con el del humano<sup>(37)</sup>, gen esencial para la adquisición de la lengua y el habla como se señala más arriba. Finalmente, cabe recordar que la exitosa calidad reproductiva de la especie humana lleva a la misma especie al riesgo de un, altamente probable, agotamiento de los recursos ambientales para la vida pues a fines del 2009 contamos con una población mundial de 6 800 millones de personas con una proyección ascendente de esa cifra.<sup>(38)</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ayala F, Avise J. Darwin at 200. PNAS 2009; 106: 2475-2476.
2. Hill RT, Walsh C. Molecular insights into human evolution. Nature 2005;437:464-468.
3. Ryan J, Mazza M, Pang K, et al. Pre-bilaterian origins of the hox cluster and the hox code: Evidence from the sea Anemone, *Nematostella vectensis*. PLoS ONE 2007;2: e153. doi:10.1371.
4. Goodman F. Congenital abnormalities of body patterning: embryology revisited. Lancet 2003;362:651-652.

5. Zuckerkandl E, Pauling L. Molecules as documents of evolutionary history. *J Theoretical Biology* 1965;8:357-366.
6. Kimura M: Evolutionary rate at the molecular level. *Nature* 1968;217:624-626.
7. Lalueza-Fox C, Gigli E, De la Rasilla M, et al. Genetic characterization of the ABO blood group in neandertals. *BMC Evolutionary Biology* 2008;8:342.
8. Schnibbe T. First DNA forensic conviction - 20th anniversary. *QIAGEN News* 2008 e 18.
9. Vallender E, Lahn B. Positive selection on the human genome. *Human Molecular Genetics* 2004;13:245-254.
10. Klein J, Figueroa F. Evolution of the major histocompatibility complex. *Crit Rev Immunol* 1986;6:295-386.
11. Barzuna L. Determinación de HLA en estudios de poblaciones y migraciones humanas. *Rev Méd Hosp Nac Niños (Costa Rica)* 2003;38:16-19.
12. Bersaglieri T, Sabeti P, Patterson N, et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet* 2004;74:1111-1120.
13. Hollox EJ, Poulter M, Zvarik M, et al. Lactase haplotype diversity in the old world. *Am J Hum Genet* 2001;68:160-172.
14. Silva-Santesteban F. El primate responsable. *Antropobiología de la conducta*. Editorial del Congreso, Lima, 2005.
15. Gilad Y, Rosenberg S, Przeworski M, et al. Evidence for positive selection and population structure at the human MAO-A gene. *PNAS* 2002;99:862-867.
16. Widoma C, Brzustowicz L. MAOA and the cycle of violence, childhood abuse and neglect, MAOA genotype, and risk for violent and antisocial behavior. *Biological Psychiatry* 2006;60:684-689.
17. McDermott R, Tingley D, Cowden J, et al. D. Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *PNAS* 2009;106:1-6.
18. El País. MAOA y tribunales en Italia. Un tribunal italiano acepta que la predisposición genética sea una eximente. Reducida la condena a un homicida por su tendencia innata a la agresividad. Madrid, 02-11-2009.
19. Enard W, Przeworski M, Fisher S, et al. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* 2002;418:869-872.
20. Haesler S, Wada K, Nshdejan A, et al. FOXP2 expression in avian vocal learners and non-learners. *J Neurosci* 2004;24:3164-3175.
21. Jackson A, Eastwood H, Bell S, et al. Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain. *Am J Hum Genet* 2002;71:136-142.
22. Wang Y, Su B. Molecular evolution of microcephalin, a gene determining human brain size. *Hum Mol Genet* 2004;13:1131-1137.
23. Zhang J. Evolution of the human ASPM gene, a major determinant of brain size. *Genetics* 2003;165:2063-2070.
24. Bond J, Roberts E, Mochida G, et al. ASPM is a major determinant of cerebral cortical size. *Nat Genet* 2002;32:316-320.
25. Simons E. Human origins. *Science* 1989;245:1343-1350.
26. Cann R, Stoneking M, Wilson A. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 1987;325:31-36.
27. Johanson D. Orígenes de los humanos modernos: ¿multiregional o fuera de África? [www.ActionBioscience.org](http://www.ActionBioscience.org). 2001
28. Krings M, Geisert H, Schmitz R, et al. DNA sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the neanderthal type specimen. *PNAS* 1999;96:5581-5585.
29. Underhill P, Shen P, Lin A, et al. Y chromosome sequence variation and the history of human populations. *Nature Genetics* 2000;26:358-361.
30. Carbajal-Caballero N, Núñez S, Narvaiza M, et al. Polimorfismos del cromosoma Y humano en poblaciones de la región del norte del Perú. *Rev Peru Bio* 2005;12:341-348.
31. Donaldson Z, Young L. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Nat Neurosci* 2008;322:900-904.
32. Curley J, Keverne E. Genes, brains and mammalian social bonds. *Trends in ecology and evolution* 2005;20:561-7.
33. Ridley M. ¿Qué nos hace humanos? *Taurus*, 2005 (2003) Madrid.
34. Walum H, Westberg L, Henningsson S, et al. Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1a) associates with pair-bonding behavior in humans. *PNAS* 2008;105:14153-14156.
35. Israel S, Lerer E, Shalev I, et al. The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial and allocations in the dictator game and the social value orientations task. *PLoS ONE* 2009;4:e5535.
36. Lovejoy O. Reexamining human origins in light of *Ardipithecus ramidus*. *Science* 2009;326:74e1-74e7.
37. Krause J, Lalueza-Fox C, Orlando L, et al. The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neanderthals. *Curr Biol* 2007;17:1908-12.
38. United States Census Bureau. World POPClock Projection. <http://www.census.gov/ipc/www/popclockworld.html>. Acceso 14-Nov-2009.