



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Similitudes y diferencias en la evolución del gen *FoxP2* en
el orden de los primates: un análisis conceptual

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A :

SANDRA LOREDO ZARATE



DIRECTOR DE TESIS:
DR. RICARDO NOGUERA SOLANO
2015

Ciudad Universitaria, D. F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de Datos del Jurado

1. Datos del alumno

Loredo
Zarate
Sandra
58341595
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de ciencias
Biología
304332610

2. Datos del tutor

Dr.
Ricardo
Noguera
Solano

3. Datos del sinodal 1

Dr.
Víctor Manuel
Valdés
López

4. Datos del sinodal 2

Dr.
Francisco Roberto
Vergara
Silva

5. Datos del sinodal 3

M. en C.
Alfonso José
Vilchis
Peluyera

6. Datos del sinodal 4

Dra.
Lorena del Carmen
Caballero
Coronado

7. Datos del trabajo escrito

Similitudes y diferencias en la evolución del gen *FoxP2*
en el orden de los primates: un análisis conceptual
125pp
2015

Agradecimientos

Al Dr. Ricardo Noguera Solano por aceptar ser mi asesor, que a pesar de llegar en cero y pérdida en un mar de ideas, aceptó asesorarme y guiarme hasta un resultado satisfactorio.

A mis sinodales: Dr. Víctor Manuel Valdés López, Dr. Francisco Roberto Vergara Silva, M. en C. Alfonso José Vilchis Peluyera y a la Dr. Lorena del Carmen Caballero Coronado, por sus valiosos comentarios que hicieron hacia mi tesis, porque gracias a ellos pude ver otras perspectivas de mi tema que no había tomado en cuenta. También aprovechó este espacio, para agradecer al Dr. Víctor Manuel Valdés López y al M. en C. Alfonso José Vilchis Peluyera, porque sus clases en la facultad han sido de las mejores que he tenido y que honor que hayan aceptado ser mis sinodales.

Al Dr. Juan Carlos Zavala Olalde, que aunque no pudo ser mi sinodal, mostró interés en mi tesis y se dio el tiempo para leerla y comentarla, sus aportaciones fueron de gran importancia para esta tesis.

A mi mamá y a mis hermanos. No hay palabras que alcancen a describir el agradecimiento que siento hacia ellos. Sin embargo, puedo decir que son tal como es la esencia de una familia, que a pesar de los altibajos, hemos sabido apoyarnos y hasta tomar las cosas con buen humor. Pero sobre todo, debo decir que no solamente les agradezco por la comprensión que me tuvieron durante el proceso de realización de esta tesis, sino también les agradezco todas las cosas que han hecho por mí siempre, que desde una plática hasta pararse temprano todos los días para acompañarme, son detalles valiosísimos para mí.

A mi papá porque gracias a todas sus enseñanzas he podido culminar mis estudios. Cada una de las palabras que me dijo las llevaré siempre conmigo en mi corazón. Él siempre será mi vocecita interior.

A ti Juan, por todo el apoyo e interés mostrado en que yo terminará esta tesis. Las líneas que escriba aquí no serán suficientes para expresar todo lo que siento por ti y para agradecerte todos los bellos momentos que he pasado a tu lado durante todos estos años. Mi sonrisa eres tú.

Finalmente, agradezco a todos los amigos que se han cruzado en mi vida y que con sus acciones y palabras de alguna forma contribuyeron a este momento de mi vida. Pero un especial agradecimiento a Glo por soportarme estos últimos meses con mi TOC.

“Mientras usted lee estas palabras, está tomando parte en una de las maravillas del mundo natural. Usted y yo pertenecemos a una especie dotada de una admirable capacidad, la de formar ideas en el cerebro de los demás con exquisita precisión...Esa capacidad es el lenguaje. Con sólo hacer unos ruiditos con la boca, conseguimos que en la mente de otra persona surjan nuevas combinaciones de ideas. Esta capacidad nos resulta tan natural que tendemos a pasar por alto lo asombrosa que es”.

Steven Pinker (1994). *El instinto del lenguaje*.

Índice

Resumen	7
Introducción	8
Capítulo 1. <i>FoxP2</i>	
1.1 La familia KE: el descubrimiento de <i>FOXP2</i>	15
1.2 Características estructurales	21
1.3 Expresión en el cerebro	24
1.4 Modelos animales	28
Capítulo 2. Similitudes de <i>FoxP2</i> en primates	
2.1 Taxonomía y filogenia del Orden Primates	34
2.2 Similitudes en la secuencia de <i>FoxP2</i> en primates	38
2.3 Actividad transcripcional de <i>FOXP2</i> y similitudes en la regulación transcripcional entre seres humanos y chimpancés	48
Capítulo 3. Diferencias de <i>FoxP2</i> en primates	
3.1 Diferencias en la secuencia de <i>FoxP2</i> en primates	57
3.2 Regulación transcripcional diferencial de <i>FoxP2</i> entre seres humanos y chimpancés	66

3.3 Mecanismos epigénéticos relacionados a <i>FOXP2</i>	68
Capítulo 4. Selección positiva en <i>FOXP2</i> y la evolución del lenguaje	
4.1 Selección positiva en <i>FOXP2</i>	73
4.2 Evolución del lenguaje	79
4.3 <i>FOXP2</i> y la evolución del lenguaje	94
Conclusión	109
Anexo	113
Referencias	116

Resumen

FOXP2 es un gen que participa en el desarrollo del lenguaje humano y en otras formas de comunicación animal. Si el lenguaje es una característica que nos diferencia de otros primates y *FOXP2* interviene en dicha habilidad, entonces la pregunta que surge es: ¿Cuáles son las similitudes y diferencias del gen *FoxP2* que existen entre la especie que ha desarrollado un lenguaje y los otros miembros del orden? Para contestar esta cuestión, el objetivo de la presente tesis es realizar un análisis comparativo de las similitudes y diferencias del gen *FoxP2*, entre algunos miembros del orden de los primates, para reflexionar sobre las ideas evolutivas que hay en torno al origen y desarrollo del lenguaje. A partir del análisis comparativo, lo que se encontró fue que la secuencia de la proteína que codifica el gen está muy conservada entre los miembros de los primates y otros vertebrados, aunque hay ciertas diferencias que podrían estar relacionadas con el lenguaje. En *Homo sapiens* y *Homo neanderthalensis* hay dos cambios de aminoácidos en la secuencia de la proteína. También se encontraron diferencias en el sistema de regulación génica y en los mecanismos epigenéticos relacionados a *FOXP2* en el ser humano, así que la red génica en la que se encuentra este gen es muy compleja. *FOXP2* ha estado sometido a una evolución acelerada y selección positiva, lo que apunta a que es relevante para la historia evolutiva del lenguaje humano, aunque no lo originó, podría estar implicado en la evolución de algunos aspectos que forman parte del lenguaje, por ejemplo, en el desarrollo de la praxis orofacial, en el refinamiento del control vocal del lenguaje, o en las funciones del área de Broca o de los ganglios basales.

Introducción

A partir de la secuenciación del genoma humano (*International Human Genome Sequencing Consortium*, 2001; Venter, J.C. *et al.*, 2001), el interés por secuenciar el genoma de otros primates ha crecido hasta el punto de generar un gran avance en este campo. En la actualidad se tiene en un porcentaje considerable, la secuenciación del genoma de las especies más próximas evolutivamente al ser humano, es decir las que comparten un ancestro común más reciente (Wall, J. D., 2013: 82). Este es el caso del chimpancé (*Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium*, 2005), el gorila (Sally, A. *et al.*, 2012), el orangután (Locke, D. *et al.*, 2011) y el bonobo (Prüfer, K. *et al.*, 2012).

Los avances recientes en este sentido, han permitido realizar análisis comparativos, cuya importancia radica en ser una herramienta útil para identificar las regiones conservadas y no conservadas en las secuencias genómicas, que expliquen las marcadas diferencias fenotípicas causantes de la distinción entre los grupos de primates. Este tipo de comparaciones pueden arrojar resultados no sólo para conocer las relaciones evolutivas entre los primates, sino para otros fines valiosos, por ejemplo, en la investigación médica (Olson, M.V. y Varki, A., 2003: 20) o en los programas para la conservación de primates (Prado-Martínez, J. *et al.*, 2013: 474).

Debido a la relación evolutiva tan cercana que hay entre algunos primates y el ser humano, éstos pueden compartir características cognitivas, fisiológicas y morfológicas, por lo que son modelos obvios para entender aspectos relacionados

con la biología y la evolución de los seres humanos (Wall, J., 2013: 82), y para tratar de conocer algunas particularidades del ser humano, como, por ejemplo, el lenguaje.

El lenguaje¹ humano es una característica extremadamente compleja que lo distingue de los demás animales (Fedurek, P. y Slocombe, K.E., 2011: 153). Su estudio es objeto de diferentes debates e investigaciones. Particularmente, la evolución del lenguaje es un tema de gran interés en múltiples disciplinas que incluyen entre otras a la anatomía, la neurociencia, la paleobiología, la lingüística y la antropología.

En los estudios relacionados con el origen evolutivo del lenguaje, el gen *FOXP2*² ha sido el primero en ser vinculado de manera directa al lenguaje, e incluso llegó a ser considerado como “el gen del lenguaje”. Se encontró por primera vez en la familia denominada KE. Algunos miembros de esta familia presentan un desorden en el lenguaje causado por una mutación en *FOXP2*. Desde aquel momento se le ha asociado con el desarrollo del lenguaje (Lai, C.S.L. *et al.*, 2001: 519-523).

FOXP2 codifica la proteína FOXP2, un factor de transcripción que interviene en el nivel de expresión de otros genes al activar o reprimir su transcripción (Lai, C.S.L. *et al.*, 2001: 520). El gen *FOXP2* no sólo se encuentra en seres humanos, se han descubierto genes ortólogos en otros vertebrados y el patrón de expresión

¹ En esta tesis se refiere al lenguaje articulado que es propio y específico del ser humano.

² Se seguirán en esta tesis las reglas convenidas según el comité de nomenclatura para la familia de genes *Fox*, que establecen la denominación de *FOXP2* para el humano, *Foxp2* para ratón y *FoxP2* para el resto de cordados, en cursiva para genes y sin cursiva para proteínas (Kaestner, K.H. *et al.*, 2000: 142-146).

de este gen en el cerebro es muy similar entre los diferentes grupos de animales (Bonkowsky, J.L. y Chien, C.B., 2005: 740-746; Ferland, R.J. *et al.*, 2003: 266-279; Haesler, S. *et al.*, 2004: 3164-3175; Lai, C.S.L. *et al.*, 2003: 2455-2467; Takahashi, K. *et al.*, 2003: 61-72; Teramitsu, I. *et al.*, 2004: 3152-3163).

A lo largo de la evolución *FoxP2* está muy conservado. Incluso entre los miembros de algunos primates la secuencia de aminoácidos de la proteína es muy similar, aunque hay ciertas diferencias que podrían ser significativas para que se desarrolle un lenguaje en el ser humano y no en otros primates (Enard, W. *et al.*, 2002: 869-871; Zhang, J. *et al.*, 2002: 1827- 1830).

Si el lenguaje es una especialización humana, y *FOXP2* juega un papel fundamental en el desarrollo de éste, es natural preguntarse: ¿cuáles son las similitudes y las diferencias evolutivas del gen *FoxP2*? ¿Qué característica tiene en el ser humano que ha sido fundamental en el desarrollo de lenguaje, y que no tiene un papel nada parecido en los otros miembros del orden de los primates? Para tratar de responder a dichas preguntas, el objetivo de este trabajo es realizar un análisis comparativo del gen *FoxP2* entre algunos miembros pertenecientes a los primates, con el fin de reflexionar sobre las propuestas evolutivas que hay en torno al lenguaje. Para cumplir el objetivo general se han propuesto los siguientes objetivos particulares: a) conocer las características fundamentales de *FoxP2*, para entender su función y su relación con el lenguaje; b) analizar las similitudes y diferencias en la secuencia de *FoxP2* entre distintos grupos de primates (ser

humano, chimpancé, bonobo, gorila, orangután y macaco Rhesus)³. Además, ya que las diferencias en las secuencias entre estos grupos es aproximadamente del 1-2%, se deberían considerar las diferencias a nivel de regulación, razón por la cual en este trabajo se comparan las diferencias que hay tanto en la regulación transcripcional como en los posibles eventos epigenéticos que hay en relación a *FoxP2* entre el ser humano y otros grupos de primates. A pesar de que existen pocos estudios de los mecanismos epigenéticos relacionados a este gen, éstos son trascendentales para entender de forma más detallada su historia evolutiva. Por último, c) analizar el significado de *FOXP2* en el marco de la evolución del lenguaje.

En el 2002 de forma independiente los grupos de trabajo de los investigadores Wolfgang Enard y Jianzhi Zhang compararon las secuencias de *FoxP2* entre diferentes mamíferos, entre ellos primates. Por un lado, Wolfgang Enard y colaboradores compararon la proteína *FOXP2* de los seres humanos con las del chimpancé, el gorila, el orangután, el macaco Rhesus y el ratón. Sus resultados fueron que sólo hay tres cambios de aminoácidos en la proteína humana con respecto a la del ratón, y dos con la versión de los chimpancés, gorilas y macacos Rhesus. Al comparar las proteínas del chimpancé, el gorila y el macaco Rhesus, se observó que son todas idénticas y tienen sólo una diferencia con respecto a la del ratón. La secuencia del orangután tiene dos diferencias con la del ratón y tres con la de los seres humanos (Enard, W. *et al.*, 2002: 869-871).

³ Aunque esta tesis está orientada al análisis de *FoxP2* en los primates, para tener un mejor entendimiento de la historia evolutiva del gen también se integrará la información de los genes ortólogos de *FoxP2* en otros vertebrados.

Resultados similares obtuvo el grupo de trabajo de Jianzhi Zhang, en el que se incluyó la secuencia del bonobo, que es idéntica al chimpancé (Zhang, J. *et al.*, 2002: 1827-1830). Los cambios de aminoácidos en el ser humano han sido relacionados con cambios evolutivos esenciales implicados en el desarrollo del lenguaje en ésta especie (Enard, W. *et al.*, 2002: 869-871).

Como ya se mencionó, FoxP2 es un factor de transcripción y puesto que los factores de transcripción operan en redes con otros genes, entonces la identificación de sus objetivos blanco proporcionaría un avance notable para entender el efecto de la proteína en la regulación transcripcional.

En 2009 Genevieve Konopka y colaboradores encontraron una regulación diferencial de más de 100 genes regulados por FOXP2 en seres humanos en comparación al FoxP2 del chimpancé. Dado que la función normal de FOXP2 está asociada al lenguaje en los seres humanos, estos genes regulados diferencialmente pueden ser relevantes para la evolución y el establecimiento de la función de las vías necesarias para el lenguaje en los humanos (Konopka, G. *et al.*, 2009: 213-217).

La fuente medular de la información de este trabajo ha sido un análisis comparativo a través de una revisión de publicaciones científicas y de bases de datos públicas de DNA en internet, las cuales son: NCBI por sus siglas en inglés *National Center for Biotechnology Information* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), GOLD por sus siglas en inglés *Genomes Online Database* (<https://gold.jgi-psf.org/index>) y BLAST por sus siglas en inglés *Basic Local Alignment Search Tool*

(<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Este análisis se enfocará en las similitudes y diferencias que hay en la secuencia del gen *FoxP2* de los siguientes integrantes del orden primates: ser humano (*Homo sapiens*), chimpancé (*Pan troglodytes*), bonobo (*Pan paniscus*) gorila (*Gorilla gorilla*), orangután (*Pongo pygmaeus*) y macaco Rhesus (*Macaca mulatta*), de los que ya se ha reportado la secuencia completa del gen *FoxP2*, y algunos de estos son los grupos de primates más estrechamente relacionados con el ser humano. En la parte final de esta tesis, se revisará la bibliografía especializada sobre la evolución del lenguaje, para establecer un contexto histórico de *FOXP2* y determinar la relevancia de este gen en las discusiones evolutivas del lenguaje.

Para cumplir con el objetivo general y los objetivos particulares, este trabajo está organizado en cuatro capítulos. En el capítulo uno se revisan las características fundamentales de *FoxP2*: las implicaciones de su descubrimiento en la familia KE, la estructura de la proteína que codifica, el patrón de expresión en el sistema nervioso de seres humanos y otros vertebrados, y los estudios sobre aprendizaje vocal en aves y en modelos de ratones con mutaciones del gen.

En el segundo capítulo se analizan las similitudes en la secuencia de *FoxP2* entre las especies de primates más estrechamente relacionadas con el ser humano, en el que se observa la fuerte similitud por la relación filogenética tan cercana entre estos grupos de organismos. Esta comparación se realiza con base en los estudios reportados por los grupos de trabajo de Wolfgang Enard, *et al.* (2002) y Jianzhi Zhang, *et al.* (2002). También se revisa a *FoxP2* como factor

transcripcional y las similitudes que hay en la regulación transcripcional entre seres humanos y chimpancés.

En el tercer capítulo se analizan las diferencias en la secuencia de FoxP2. Entre el lenguaje de los seres humanos y otros primates hay discrepancias entre las formas de comunicación que no pueden explicarse sólo por las diferencias en la secuencia del gen en sí mismo, y es probable que los cambios en este *locus* afecten la regulación de otros genes o se deba a cambios epigenéticos (Carroll, S., 2005: 1164; Bradley, B., 2008: 346), por lo que en este capítulo, también se definen las diferencias en la regulación transcripcional de FoxP2 en seres humanos y chimpancés. Adicionalmente, se revisan algunos posibles eventos epigenéticos relacionados a *FoxP2*.

En el cuarto capítulo, se comparan y se discuten las diferentes hipótesis de la evolución del lenguaje, así como los argumentos a favor de la selección positiva de *FOXP2*. Finalmente, se analiza la relevancia de *FoxP2* dentro del contexto de la evolución del lenguaje, y se integrará a este gen dentro de las explicaciones evolutivas del lenguaje.

Capítulo 1. *FoxP2*

Para realizar un análisis comparativo de *FoxP2* entre diferentes especies de primates, es necesario conocer más de cerca a este gen. Por lo tanto, el objetivo de este capítulo es revisar sus características para entender su función y su relación con el lenguaje. Primero se revisa la historia de su descubrimiento, donde las investigaciones de la familia KE fueron claves. Para conocer la función biológica de *FoxP2* se describen las características estructurales tanto del gen como de la proteína que codifica, así como las áreas del cerebro en las que se expresa. Finalmente, se mencionan algunos modelos animales del gen para comprender mejor su función en el desarrollo del lenguaje.

1.1 La familia KE: el descubrimiento de *FOXP2*

En 1990 el equipo de trabajo de Jane A. Hurst publicó el caso de una familia inglesa denominada convencionalmente KE (Figura 1). A través de tres generaciones, cerca de la mitad de los miembros de esta familia, incluyendo hombres y mujeres, estaban afectados por un trastorno grave en el lenguaje (Hurst, J. A. *et al.*, 1990: 352-354).

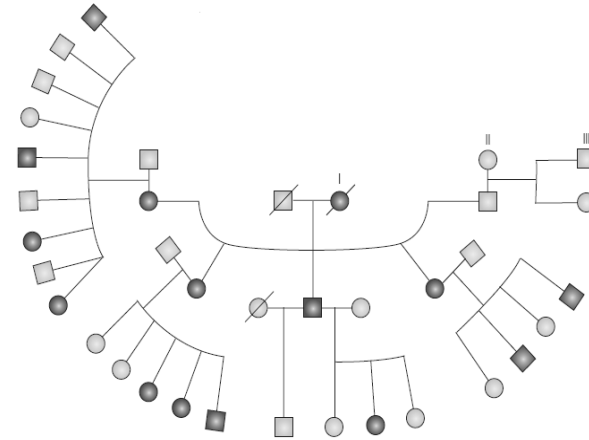


Figura 1 Pedigrí de la familia KE. Los miembros afectados están en color negro, mientras que los no afectados en gris. Los hombres están representados con cuadros y las mujeres con círculos. Las diagonales indican que la persona falleció (Fuente: Vargha-Khadem, F. *et al.*, 2005: 132).

Sin embargo, no hay unanimidad entre los reportes presentados por lingüistas y neurocientíficos sobre la caracterización fenotípica de este desorden. A continuación, se presentan las principales investigaciones en este ámbito:

- a) Hurst, J.A. *et al.* (1990): en este reporte inicial se define al trastorno como una forma grave de dispraxia verbal del desarrollo (también llamada apraxia verbal del desarrollo). Todos los miembros afectados tenían problemas con la articulación y dificultades para la construcción de oraciones gramaticales. La audición y la inteligencia estaban en el rango normal.
- b) Gopnik, M. y Crago, M.B. (1991): en este reporte se menciona que el trastorno afecta más a las habilidades gramaticales y se le clasificó como una disfasia del desarrollo. Los afectados tenían dificultades en las reglas gramaticales, por ejemplo, había deficiencia en la generación de

terminaciones de las palabras y en la formación del plural de nuevas palabras.

- c) Vargha-Khadem, F. *et al.* (1995); Vargha-Khadem, F. *et al.* (1998); Watkins, K.E. *et al.* (2002a): mediante evaluaciones detalladas se observó que el trastorno no se restringe sólo a aspectos selectivos de la gramática, más bien que los individuos afectados tenían problemas graves con los movimientos coordinados orofaciales, lo que impedía su discurso. Los resultados de un exhaustivo conjunto de pruebas psicológicas, mostraron que tenían dificultades para la mayor parte de las pruebas que evaluaban las funciones del lenguaje, por ejemplo, en la repetición de palabras. También tenían un coeficiente intelectual (CI) ligeramente menor al de los miembros no afectados.

El patrón de herencia de la familia KE (Figura 1), junto con el hecho de que los niños habían crecido en un ambiente similar, confirmaban que este trastorno dependía de un solo gen y seguía un patrón de herencia autosómico dominante (Hurst, J. *et al.*, 1990: 354; Fisher, S. E. *et al.*, 1998: 169).

En 1998, por medio de un análisis de ligamiento genético se encontró que el gen que posiblemente causaba dicho trastorno se localizaba en la región denominada SPCH1 en el brazo largo del cromosoma 7 (banda 7q31) (Fisher, S. E. *et al.*, 1998: 169).

Por otro lado, se identificó a un individuo denominado CS, que no pertenecía a la familia KE, pero tenía un desorden similar. El análisis que se

realizó a dicho individuo demostró que presentaba una translocación balanceada en los cromosomas 5 y 7 t(5; 7) (q22; q31.2)⁴. El análisis molecular del punto de ruptura en el cromosoma 7 reveló, a partir de una serie de cromosomas artificiales bacterianos (BAC), un solo clon en esta posición: NH0563O05 (Lai, C.S.L. *et al.*, 2000: 365). Al buscar la secuencia de este clon y los BAC adyacentes se halló una secuencia aminoacídica, en la que el extremo carboxi-terminal contenía un segmento de 84 aminoácidos (exones 12-14) con alta similitud al dominio *forkhead* de unión al DNA, el cual es característico de la familia de factores de transcripción que pertenecen a la familia Fox. De acuerdo a la nomenclatura estándar, el gen se denominó *FoxP2* (*Forkhead box P2*) (Lai, C.S.L. *et al.*, 2001: 520).

Con respecto a la familia KE, todos los miembros afectados tienen una mutación puntual de un cambio de una guanina por una adenina en el exón 14 de *FOXP2*, que da lugar a una sustitución en el aminoácido 553 de una arginina por una histidina (R553H) en el dominio *forkhead*. Así que si el residuo de arginina es crucial para la función de este dominio, el cambio por histidina altera la unión de la proteína al DNA. Esta mutación es exclusiva de los miembros afectados, ya que no se encontró en un grupo control de 364 individuos sanos y no relacionados con la familia KE (Lai, C.S.L. *et al.*, 2001: 519,521).

Aunado a la caracterización fenotípica, también se realizó la caracterización de las bases neuroanatómicas del trastorno de la familia KE. Para esto, se han

⁴ t(5; 7) (q22; q31.2) representa una translocación de la banda q22 en el cromosoma 5 por la banda q31.2 en el cromosoma 7. En una translocación balanceada no hay pérdida ni ganancia de material cromosómico.

aplicado diferentes técnicas de neuroimagen en individuos afectados, en donde se muestran claras diferencias morfológicas y funcionales en el cerebro en comparación con los no afectados (Vargha-Khadem, F. *et al.*, 1998: 12695-12700; Liégeois, F. *et al.*, 2003: 1230-1237; Watkins, K. *et al.*, 2002b: 465-478).

En 1998, la neuropsicóloga Faraneh Vargha-Khadem y su equipo de trabajo utilizaron dos técnicas: la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la imagen de resonancia magnética (IRM). Los resultados de la TEP revelaron anomalías funcionales en áreas motoras del lóbulo frontal tanto en regiones corticales como subcorticales, incluida en éstas el área de Broca. En los análisis cuantitativos de la IRM también había anomalías estructurales en algunas de estas mismas áreas, en particular el núcleo caudado era anormalmente pequeño bilateralmente (Vargha-Khadem, F. *et al.*, 1998: 12695).

Por su parte, Kate Watkins y colaboradores investigaron a algunos miembros de la familia utilizando un análisis morfométrico basado en voxel (VBM)⁵ de IRM. En los individuos afectados había una reducción de sustancia gris en el núcleo caudado, en la corteza sensitivomotora y en el cerebelo, varias de estas estructuras eran anormales bilateralmente. Pero tenían más sustancia gris en la ínsula y el putamen (Watkins, K. *et al.*, 2002b: 468).

Las regiones con anomalías morfológicas bilaterales también deberían ser funcionalmente anormales. Para probar lo anterior, se obtuvieron imágenes por

⁵ Este método se usa para determinar cambios en la estructura cerebral. Compara el volumen de materia gris sobre una base de voxel por voxel. El voxel es una unidad de volumen tridimensional (Watkins, K. *et al.*, 2002b: 466).

resonancia magnética funcional (IRMf), a partir de dos experimentos de lenguaje: el primero era de generación verbal cubierta (silencioso), y el segundo de generación verbal abierta (hablada) y repetición de palabras. Los resultados de la IRMf fueron que los miembros afectados de la familia KE, en los dos experimentos, tenían una menor activación en el área de Broca, en el putamen y en otras regiones corticales (Liégeois, F. *et al.*, 2003: 1234); tanto el área de Broca como el putamen fueron regiones reportadas con anomalías morfológicas (Vargha-Khadem, F. *et al.*, 1998: 12695-12700; Watkins, K. *et al.*, 2002b: 465-478).

Hay una hipótesis sobre una supuesta homología entre el área de Broca y el área F5 de los macacos, la cual posee neuronas espejo que se activan tanto en la generación de movimientos, como al observar a otros hacer estos mismos movimientos. Una propuesta, en el marco de que la evolución del lenguaje fue a partir de la imitación de gestos manuales, indica que el área F5 fue crucial en la evolución del lenguaje (Liégeois, F. *et al.*, 2003: 1235). Esta hipótesis se desarrolla de forma más detallada en el apartado 4.3 del cuarto capítulo.

Los estudios de imágenes estructurales y funcionales, indican que *FOXP2* podría ser importante para el desarrollo de los circuitos involucrados en el aprendizaje, la planificación y la ejecución orofacial, en particular, de las secuencias motoras del habla (Vargha-Khadem, F. *et al.*, 2005: 133)

1.2 Características estructurales

El gen *FoxP2* codifica la proteína FoxP2, un factor de transcripción que pertenece a la familia Fox (Lai, C.S.L. *et al.*, 2001:518). Los miembros de esta familia se caracterizan por poseer un dominio *forkhead* (~100 aminoácidos) de unión al DNA altamente conservado. Este dominio les permite regular la expresión de otros genes al activar o reprimir la transcripción. La mayoría de las proteínas Fox intervienen en una amplia variedad de funciones biológicas y mutaciones en los genes que codifican estas proteínas son causantes de diversas enfermedades en seres humanos (Carlsson, P. y Mahlapuu, M., 2002:1-23).

Dentro de la familia Fox, FoxP2 pertenece a la subfamilia FoxP (FoxP 1-4). Los integrantes de esta subfamilia, además del dominio *forkhead*, contienen otros motivos incluyendo un dedo de zinc y una cremallera de leucina (Shu, W. *et al.*, 2001: 27488-27496). La proteína FoxP2 está integrada por las siguientes regiones (Figura 2):

- Dominio *forkhead*: está constituido por tres α - hélices apiladas (H1, H2 y H3) que acaban en uno de sus extremos en láminas β antiparalelas (S1, S2 y S3), el giro entre H2 y H3 contiene una cuarta hélice (H4). Entre S2 y S3, a diferencia de las proteínas restantes de tipo Fox, FoxP2 no tiene la llamada ala 1, en su lugar hay un giro simple que une S2 y S3. Otra diferencia es que en la región que corresponde a la ala 2 se forma una hélice (H5) que pasa por encima de H1 y termina en el esqueleto de fosfato del DNA. La zona de reconocimiento del DNA es por H3 y la unión es por

fuerzas de Van der Waals y sólo por pocos puentes de hidrogeno, esto último es una característica específica de FoxP2 que le permite a la proteína unirse a una amplia gama de secuencias diferentes (Stroud, J.C. *et al.*, 2006:160).

En los extremos C-terminal y N-terminal del dominio hay dos secuencias de localización nuclear (NLS1 y NLS2), necesarias para la exportación y localización nuclear de la proteína (Mizutani, A. *et al.*, 2007: 873).

- Tramos de poliglutaminas: hay dos tramos de poliglutaminas uno de cuarenta residuos (Q40) y otro de diez (Q10) en los exones 5 y 6 respectivamente. Estos tramos están codificados por la mezcla de repeticiones de CAG y CAA, aunque se desconoce cuál es su función exacta, posiblemente permiten la interacción con otras proteínas (Lai, C.S.L. *et al.*, 2000: 364).
- Dominio amino-terminal (N-terminal): es un dominio de represión transcripcional de unión al DNA. Esta región contiene tres motivos de interacción proteína-proteína. El primero, es una cremallera de leucina (LeuZ del inglés *leucine zipper*), que interviene en procesos de formación de homodímeros y heterodímeros entre FoxP2, FoxP1 y FoxP4, estos dímeros son necesarios para la actividad transcripcional. El segundo, es un dominio de interacción con la proteína 1 de unión al extremo C-terminal (CtBP-1), con la que FoxP2 actúa sinérgicamente para modular el proceso de represión transcripcional. El tercero, es un motivo dedo de zinc (Znf del

inglés *zinc finger*) que funciona como un regulador de la transcripción. Estos datos estructurales apoyan la idea de la integración de un complejo multiproteínico de FoxP2 con las proteínas FoxP1, FoxP4 y CtBP-1 (Li, S. *et al.*, 2004: 810; Shu, W. *et al.*, 2001: 27488).

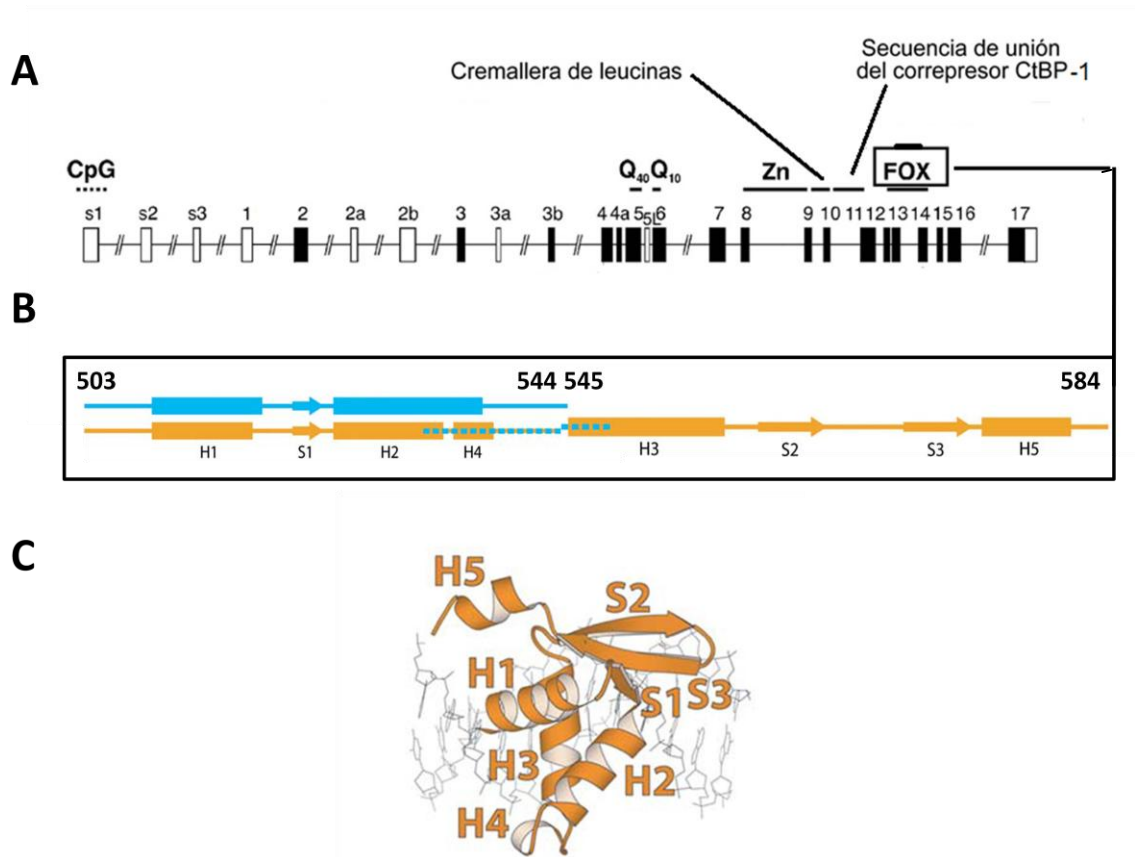


Figura 2 Estructura de FoxP2. A. Se muestra el esquema de la región cromosómica del gen *FoxP2*. Los rectángulos representan los exones y las diagonales los intrones, en negro están los exones que codifican la proteína FoxP2. También se señalan los dominios presentes en la proteína: dos secuencias poliglutamínicas (Q₄₀ y Q₁₀), un motivo dedo de zinc (Zn), una cremallera de leucinas, un motivo de unión a CtBP-1 y un dominio tipo *forkhead* (FOX). En el exón s1 hay una isla CpG⁶. B. En el rectángulo se indica la conformación de la estructura secundaria del dominio *forkhead* en la forma dimérica (azul) y monomérica (anaranjado). Mientras que del residuo 503 al 544 hay diferencias, del 545 al 584 son iguales. C. Estructura tridimensional del dominio *forkhead* unido al DNA (Reelaborado a partir de Benítez-Burraco, A., 2009: 118; Stroud, J.C. *et al.*, 2006:161).

⁶ Región rica de dinucleótidos CpG (citosinas enlazadas por fosfatos a guaninas).

Adicionalmente se ha detectado que por medio del proceso de *splicing* alternativo se han generado diferentes isoformas de la proteína FOXP2 en el ser humano. Actualmente se conocen seis, todas parecen presentar sus principales dominios funcionales, a excepción de dos que carecen del dominio *forkhead*. Las distintas isoformas podrían tener funciones diferentes (Condro, M.C. y White, S.A., 2014: 2).

1.3 Expresión en el cerebro

FoxP2 se expresa en el pulmón, en tejidos neuronales, gastrointestinales y cardiovasculares (Shu, W. *et al.*, 2001: 27492).

En el cerebro, se expresa en varias regiones desde el desarrollo embrionario hasta el adulto. El patrón de expresión está extremadamente conservado entre los diferentes vertebrados: ratones, aves, reptiles, peces, seres humanos y otros primates. En todas las especies se ha reportado que se expresa bilateralmente en los ganglios basales, principalmente en el núcleo caudado y el putamen, en la corteza cerebral (palio en el caso de los no mamíferos), en el cerebelo y en el tálamo; sin embargo, hay pequeñas diferencias entre las especies en el patrón temporal de expresión y en el patrón específico dentro de cada estructura (Tabla 1) (Figura 3) (Bonkowsky, J.L. y Chien, C.B., 2005: 740-746; Ferland, R.J. *et al.*, 2003: 266-279; Haesler, S. *et al.*, 2004: 3164-3175; Lai, C.S.L. *et al.*, 2003: 2455-2467; Takahashi, K. *et al.*, 2003: 61-72; Teramitsu, I. *et al.*, 2004: 3152-3163). En las primeras etapas del desarrollo la expresión del gen es

alta, pero ésta disminuye después del nacimiento (Lai, C.S.L. *et al.*, 2003: 2457; Takahashi, K. *et al.*, 2008: 181).

Tabla 1 Expresión de *FoxP2* en el cerebro de distintas especies de vertebrados

Especie	Expresión en el cerebro	Etapas del desarrollo estudiadas	Referencias
Ser humano <i>Homo sapiens</i>	Ganglios basales, tálamo, hipotálamo, cerebelo, medula oblongata y bulbo raquídeo	Embrionarias y fetales	Lai, C.S.L. <i>et al.</i> , 2003: 2457; Teramitsu, I. <i>et al.</i> , 2004: 3159
Macaco japonés <i>Macaca fuscata</i>	Cuerpo estriado, tálamo, corteza cerebral, islas de Calleja y otras regiones del prosencéfalo basal	Perinatales, postnatales y adultos	Takahashi, K. <i>et al.</i> , 2008: 181-182
Ratón <i>Mus musculus</i>	Ganglios basales, tálamo, hipotálamo, cerebelo, medula oblongata, bulbo raquídeo, placa cortical y corteza cerebral (capa 6)	Desde embrión hasta adulto	Ferland, R.J. <i>et al.</i> , 2003:266; Lai, C.S.L. <i>et al.</i> , 2003:2457
Pinzón cebra <i>Taeniopygia guttata</i>	Cuerpo estriado (área X), tálamo, palio (corteza cerebral)	Desde embrión hasta adulto	Haesler, S. <i>et al.</i> , 2004: 3164; Teramitsu, I. <i>et al.</i> , 2004: 3160
Pez cebrá <i>Danio rerio</i>	Telencéfalo, diencefalo, cerebelo, mesencéfalo, médula espinal y células de los ganglios retinales	Embrión (De 10 a 72 horas post-fertilización)	Bonkowsky, J.L. y Chien, C.B., 2005: 744

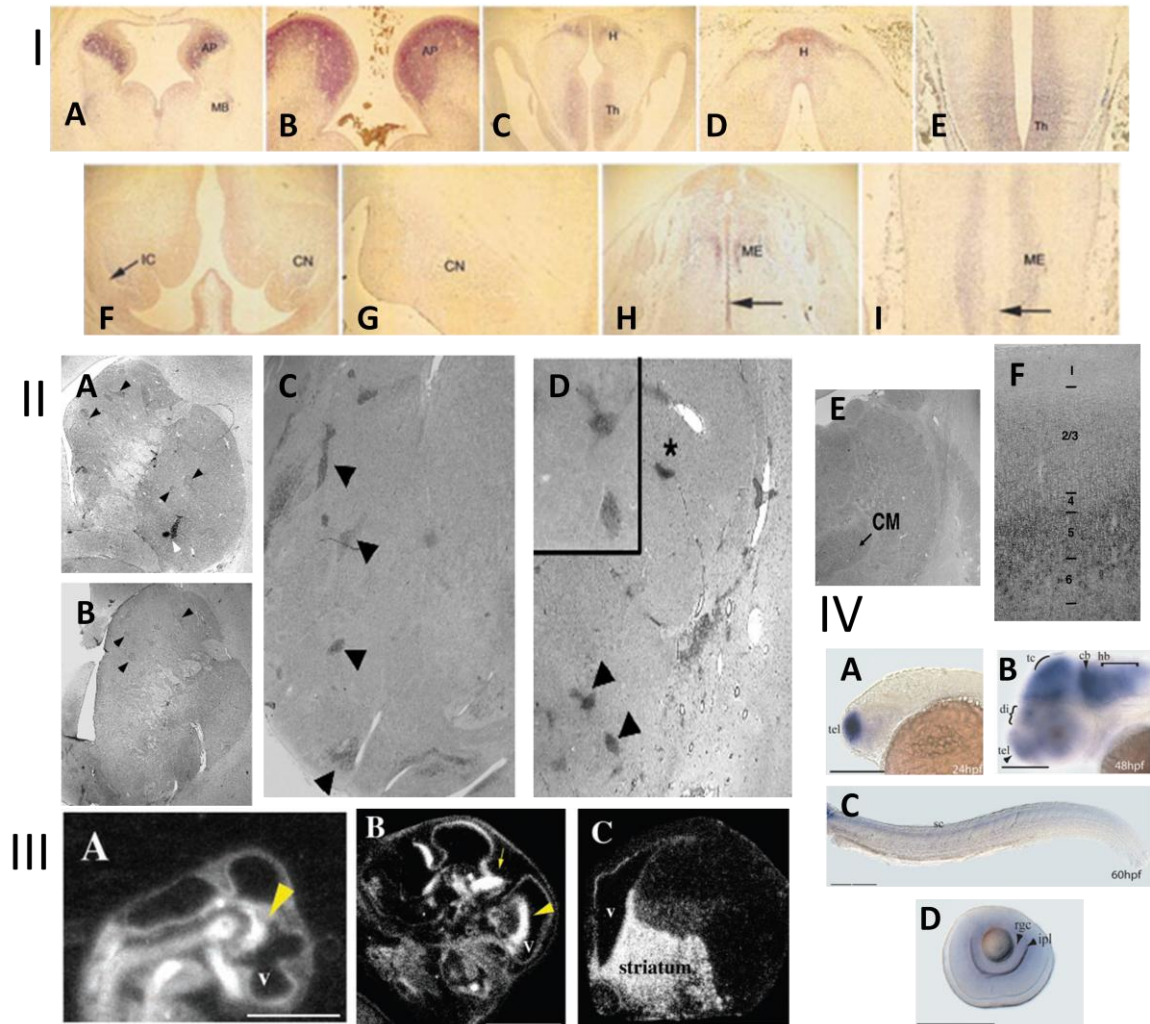


Figura 3 Regiones de expresión de *FoxP2* en el sistema nervioso central. I. SER HUMANO Y RATÓN. Se detecta un patrón similar de expresión en ratón (A, C, F y H) y en humano (B, D, E, G y I) en el desarrollo del cerebelo (A y B), en el hipotálamo y tálamo (C, D y E) en el núcleo caudado (F y G) y en la medula oblongata (H y I) AP: placa alar, MB: rombencéfalo, H: hipotálamo, Th: tálamo, CN: núcleo caudado, IC: cápsula interna, ME: medula oblongata. II. MACACO. Se señala con flechas sólidas la expresión en el núcleo caudado y el putamen (A, B y D), islas de Calleja (C), tálamo (E) y capa 6 de la corteza cerebral (F), cm: núcleo centromediano. III. PINZÓN CEBRA. En etapas embrionarias se indica con flechas la expresión en el cuerpo estriado (striatum) y en el tálamo (A-C). IV. PEZ CEBRA. Expresión a las 24 hpf (A), 48 hpf (B) y 60 hpf (C y D) tel: telencéfalo, di: diencefalo, tc: tectum, cb: cerebelo, hb: rombencéfalo sc: medula espinal, rgc: células ganglionares de la retina, ipl: capa plexiforme interna, hpf horas post-fertilización (Reelaborado a partir de Lai, C.S.L. *et al.*, 2003: 2458; Haesler, S. *et al.*, 2004: 3168 Bonkowsky, J.L. y Chien, C.B., 2005: 743; Takahashi, K. *et al.*, 2008: 181, 185, 188).

Las investigaciones que han examinado la expresión de *FOXP2* en seres humanos sólo han sido hasta ciertas etapas embrionarias, debido a la limitada

cantidad de material biológico de cerebro humano y por razones éticas. Así que el investigador japonés Kaoru Takahashi y colaboradores observaron la expresión de *FoxP2* en el cerebro del macaco japonés (*Macaca fuscata*), en etapas perinatales y postnatales como modelo para el ser humano en estas etapas, además en este reporte se muestra que el patrón de expresión es bastante similar al de seres humanos en etapas embrionarias. La expresión de *FoxP2* en el macaco fue en los ganglios basales, en especial en el cuerpo estriado, en las zonas del núcleo caudado y el putamen, en las islas de Calleja y en otras regiones del prosencéfalo basal. El mRNA declina su expresión durante el periodo postnatal, primero en el putamen y luego en el núcleo caudado. En el desarrollo de la corteza cerebral fue detectado ampliamente en las áreas frontal, cingulada, parietal, temporal, insular y occipital de ambos hemisferios mostrándose más en la capa 6 de la corteza y el tálamo (Takahashi, K. *et al.*, 2008: 181-182).

El patrón de expresión de *FoxP2* entre las distintas especies indica que dicho gen es relevante para el desarrollo de regiones homólogas en el cerebro de muchos vertebrados, desde fases tempranas de la embriogénesis hasta el estado adulto. Pero después del nacimiento la expresión de *FoxP2* se va aminorando, lo que apunta a que la función de este gen es principalmente en el desarrollo ontogénico. A pesar de que, por limitaciones éticas, no se ha visualizado la expresión del gen en etapas posteriores al nacimiento en seres humanos, sería interesante considerar que en estas etapas existieran fluctuaciones en el patrón de expresión de *FOXP2*, puesto que tales variaciones podrían repercutir en su función en el lenguaje.

La expresión de *FoxP2* en los ganglios basales y en el cerebelo sugiere la participación de este gen en el desarrollo, durante la embriogénesis, de los circuitos cortico-estriatal y olivo-cerebelares, implicados en el control motor. Cabe destacar que las zonas donde se expresa el gen intervienen de alguna manera en el lenguaje (Lai, C.S.L. *et al.*, 2003: 2458).

1.4 Modelos animales

Los modelos animales proporcionan información crucial para entender la contribución de *FOXP2* en la función y el desarrollo de los circuitos neuronales implicados en el lenguaje, e inclusive entender mejor los trastornos en los que interviene. Uno de los animales más utilizados como modelo de estudio es el ratón, por ser un organismo próximo al ser humano y fácil de manipular (French, C.A. *et al.*, 2007: 441).

Los ratones y seres humanos tienen un patrón de expresión de *FoxP2* muy similar durante el desarrollo embrionario. Las regiones que conforman este patrón son la placa cortical, los ganglios basales, el tálamo, la oliva inferior y el cerebelo (Lai, C.S.L. *et al.*, 2003: 2455-2467). Por lo tanto, los modelos murinos son relevantes para el estudio del desarrollo de las bases neuronales que son necesarias para la comunicación (Shu, W. *et al.*, 2005: 9643).

Se han diseñado modelos experimentales de ratones con mutaciones en *Foxp2*. Estos son los siguientes:

- Ratones heterocigotos (inactivación de una sola copia del gen murino *Foxp2*) y homocigotos *knockout* (inactivación de las dos copias del gen murino *Foxp2*) (Shu, W. *et al.*, 2005: 9643).
- Ratones con la mutación que presentan los miembros afectados de la familia KE (R553H) en el gen *FOXP2* (Fujita, E. *et al.*, 2008: 3118; Groszer, M. *et al.*, 2008: 354).
- Ratones en los que sitios loxP⁷ flanquearon los exones 12-14, que son los que codifican el dominio de unión al DNA. Además, de la eliminación de un dominio funcional, con la pérdida de estos exones se produce la terminación prematura de la traducción de la proteína en el exón 15 (French, C.A. *et al.*, 2007: 441).

Los resultados de estas investigaciones coinciden que los ratones homocigotos, es decir, los que tenían la mutación en ambos alelos de *Foxp2*, mostraban graves daños motores, anormalidades en el cerebelo y una muerte prematura (Shu, W. *et al.*, 2005: 9645; Fujita, E. *et al.*, 2008: 3117; Groszer, M. *et al.*, 2008: 354; French, C.A. *et al.*, 2007: 444). Así que la ausencia completa del gen perjudica la maduración del cerebelo, pero aparentemente no tiene un efecto tan drástico en otras regiones cerebrales donde se expresa, por ejemplo, los ganglios basales o el tálamo.

⁷ La proteína Cre reconoce los sitios loxP y elimina la región que está flanqueada (French, C.A. *et al.*, 2007: 441).

Por otro lado, los resultados obtenidos a partir de los individuos heterocigóticos varían. En cuanto a la morfología del cerebelo los investigadores difieren, algunos encontraron anomalías morfológicas o retraso en el desarrollo de esta estructura (Shu, W. *et al.*, 2005: 9646; Fujita, E. *et al.*, 2008: 3117), mientras que otros coincidieron que el cerebelo en los heterocigotos tiene una estructura y desarrollo normal (Groszer, M. *et al.*, 2008: 354; French, C. A. *et al.*, 2007: 440).

Visto que *FOXP2* ha sido ligado directamente con el desarrollo del lenguaje, es necesario examinar el efecto que tiene sobre las vocalizaciones ultrasónicas en crías de ratón separadas de su madre; estos llamados son fundamentales en la comunicación, puesto que intervienen en la interacción social cría-madre y suelen emplearse como un marcador al evaluar el desarrollo neuroconductual (Shu, W. *et al.*, 2005: 9647). Cuando se aislaban a las crías de sus madres, los ratones homocigotos tenían un descenso en la frecuencia de las vocalizaciones ultrasónicas o no eran capaces de producirlas (Shu, W. *et al.*, 2005: 9645; Fujita, E. *et al.*, 2008: 3117). En el caso de los organismos heterocigotos los resultados eran diferentes ya sea que presentaban una disminución en las vocalizaciones (Shu, W. *et al.*, 2005: 9645) o tenían algunos defectos sutiles (Fujita, E. *et al.*, 2008: 3117) o no presentaban alguna alteración (Groszer, M. *et al.*, 2008: 354).

Considerando en conjunto los resultados de los estudios anteriores, se puede sugerir en primer lugar que *Foxp2* tiene una función significativa en el desarrollo del cerebelo y la vocalización; y en segundo lugar, que las vocalizaciones ultrasónicas de los ratones y el lenguaje humano comparten un

mecanismo molecular común que es regulado por FoxP2, esto de acuerdo a los resultados obtenidos en los ratones con una mutación equivalente a la de la familia KE (Fujita, E. *et al.*, 2008: 3120).

En adición a las investigaciones anteriores, un estudio reciente en ratones, ha percibido que el gen *Foxp2* interviene en las diferencias que hay entre las vocalizaciones de machos y hembras, y que la expresión en el cerebelo de este gen en machos es mayor que en las hembras. Al analizar tejidos cerebrales humanos del hemisferio izquierdo de donadores de cuatro años los resultados son opuestos, ya que se visualizó niveles más bajos de *FOXP2* en niñas que en niños. Los autores de esta investigación relacionan las diferencias en la expresión del gen con las diferencias en la comunicación de machos y hembras en estos mamíferos (Bowers, J.M. *et al.*, 2013: 3282).

El lenguaje en los humanos es único en el reino animal. Sin embargo, algunos componentes del mismo están presentes en otros animales. Uno de ellos es el aprendizaje vocal que es la capacidad de adquirir nuevas vocalizaciones a través de la imitación del canto de sus compañeros. Hay mamíferos que presentan este tipo de comportamiento pero que no pueden ser utilizados en un laboratorio, por ejemplo, algunos grupos de cetáceos o elefantes, y los animales que comúnmente son modelos en un laboratorio, por ejemplo, ratones o primates no humanos, no tienen aprendizaje vocal. Por lo tanto, se han propuesto a las aves como modelo de estudio (Condro, M.C. y White, S.A., 2014: 1).

Las aves usan vocalizaciones para diferentes funciones ecológicas, por ejemplo, para el cortejo. Estas vocalizaciones se dividen en llamados y canto. Los llamados tienen una duración corta y son de carácter innato, mientras que el canto es más largo y complejo, y se aprende. Los pollos y las palomas, son ejemplos de aves que no tienen aprendizaje vocal, pero si realizan vocalizaciones innatas. En cambio, los loros, los colibríes y las aves canoras, si utilizan un aprendizaje vocal. De las aves canoras, el pinzón cebra (*Taeniopygia guttata*) ha sido el modelo más utilizado, porque es fácil de criar en cautiverio y presenta un dimorfismo sexual en la conducta del canto, puesto que sólo los machos son los que tienen aprendizaje vocal. Los individuos jóvenes de esta especie primero escuchan el canto de un tutor adulto, y lo memorizan durante la fase sensorial, después en la fase sensorimotora practican el canto aprendido por imitación y eliminan errores (Condro, M.C. y White, S.A., 2014: 4; Matsunaga, E. y Okanoya, K., 2009: 355-356).

La expresión de *FoxP2* es similar entre el ser humano y el pinzón cebra en la corteza cerebral (pallio), el cuerpo estriado y el tálamo (Teramitsu, I. *et al.*, 2004: 3152-3163). En el cuerpo estriado de los ganglios basales se encuentra el área X, que se encarga de la modulación del canto en la fase adulta del ave. Esta área no se encuentra en las aves que no tienen aprendizaje vocal y está compuesta de tejido homólogo al cuerpo estriado de los mamíferos. En el área X hay una mayor expresión de *FoxP2* que en el tejido circundante. En los pinzones cebra, hay un aumento leve pero constante en el momento de aprender a imitar el canto (Haesler, S. *et al.*, 2004: 3164-3175). Por lo tanto, los cambios de expresión de

FoxP2 en el área X se correlacionan con las fases de plasticidad vocal de las aves. En 2007, Sebastian Haesler y colaboradores, utilizaron RNA de interferencia (siRNA) para disminuir los niveles de expresión de *FoxP2* en el área X durante el desarrollo del canto; en consecuencia ocurrió una incompleta y errónea imitación del canto (Haesler, S. *et al.*, 2007: 2885).

Las conclusiones alcanzadas a partir de los estudios realizados tanto en ratones como en el pinzón cebra indican claramente que *FoxP2* es necesario para la comunicación en varios animales. Teniendo en cuenta, tanto el patrón conservado de expresión en el ratón, el pinzón cebra y el ser humano, como los resultados en los modelos animales, se puede especular que hay un mecanismo molecular común, entre las diferentes especies, en el que *FoxP2* tiene una labor valiosa. Aunque, la regulación de ese mecanismo molecular en cada especie podría ser diferente, causando, por ejemplo, las diferencias en el lenguaje entre sexos en ratones y seres humanos o la expresión temporal del pinzón cebra. Elementos cis o trans, o mecanismos epigenéticos podrían contribuir a la expresión de *FoxP2*, dando lugar a cambios en la conducta comunicativa de las especies.

Dicho de otra manera, la misma red de regulación génica de la que *FoxP2* forma parte pudo ser reutilizada y modificada en cada especie, causando una reorganización funcional en las áreas cerebrales donde se expresa, pero en cada especie esta red de regulación estuvo sujeta a procesos evolutivos diferentes.

Capítulo 2. Similitudes de *FoxP2* en primates

En el capítulo anterior, quedó establecido que *FoxP2* está relacionado con el desarrollo del lenguaje, no sólo en el ser humano, sino también en los procesos de comunicación en ratones y aves canoras. Por lo tanto, es de gran interés preguntarse, si dicho gen tiene alguna diferencia significativa entre los seres humanos y otros primates que explique porqué, a pesar de la cercanía filogenética, no han desarrollado un lenguaje como el de nosotros. Para entender esto, en los próximos dos capítulos se hace un análisis comparando las similitudes y diferencias del gen entre distintos grupos de primates. Este análisis integrará información a nivel de secuencia de DNA, así como de regulación transcripcional y epigenética. En este capítulo se analizan las similitudes en *FoxP2* entre miembros del orden primates, mientras que en el capítulo 3 se analizan las diferencias.

2.1 Taxonomía y filogenia del Orden Primates

Para poder realizar una comparación se debe poner en un contexto taxonómico y filogenético a las especies revisadas en esta tesis.

Los primates son uno de los 20 órdenes de mamíferos placentarios. El orden de los primates se divide en dos (Figura 4): Strepsirrhini o estrepsirrinios y Haplorrhini o haplorrinios. Los estrepsirrinios, que incluye musarañas, lémures y loris, se caracterizan por presentar orificios nasales rodeados de una piel húmeda y suave, llamado rinario; mientras que los haplorrinios carecen de éste. Los haplorrinios se dividen en dos subórdenes: los tarsiiformes o tarseros, un grupo de pequeños primates nocturnos, que habitan en las islas del sudeste asiático; y

anthropoidea o antropoideos, los cuales se dividen en platyrrhini, en donde se encuentran los monos del nuevo mundo o monos americanos; y catarrhini, en este grupo podemos encontrar a los monos del viejo mundo, como el macaco Rhesus (superfamilia cercopithecoidea) y a los hominoideos (superfamilia hominoidea) (García, R., 2008: 315; Fleagle, J.G., 2013: 415-417).

Los Hominoideos están divididos en dos familias: hylobatidae y hominidae. En esta última se encuentra tanto el género *Homo* al que pertenece el ser humano como los géneros de las especies más cercanas al hombre: *Pan* (chimpancés y bonobos), *Gorilla* (gorilas) y *Pongo* (orangutanes) (Fleagle, J.G., 2013: 417).

Los estrepsirrinos son llamados prosimios refiriéndose a su pequeño cerebro. En contraparte, a los chimpancés, bonobos, gorilas y orangutanes se les conoce como simios por su desarrollo cerebral, mientras que el término homínino sólo se refiere al ser humano y a las otras especies que han existido en su línea evolutiva, por ejemplo, *Australopithecus* (García, R., 2008: 315-316).

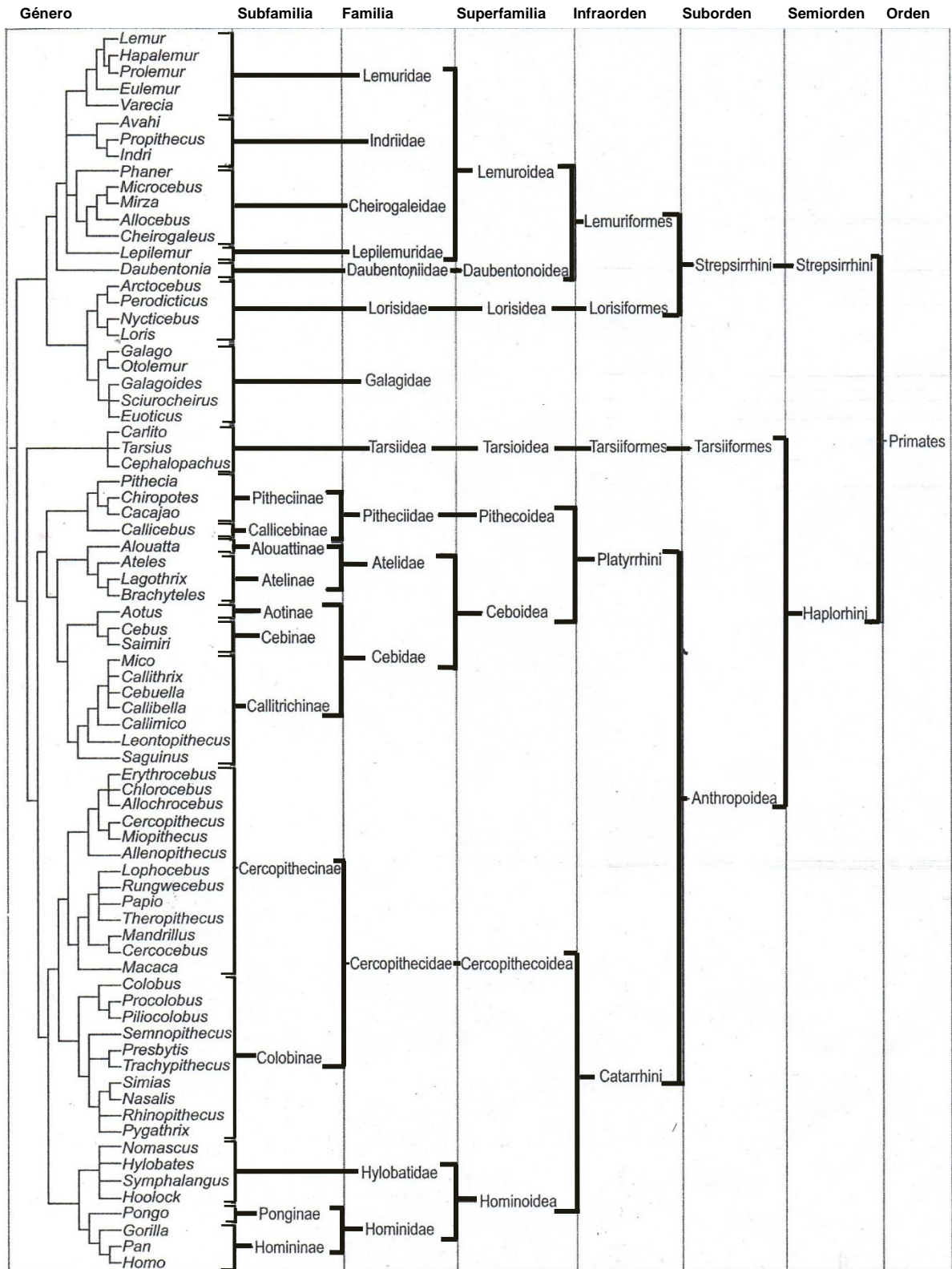


Figura 4 Esquema de la taxonomía y filogenia del orden primates derivada de análisis moleculares (Fuente: Fleagle, J.G., 2013: 5).

Con base en numerosos estudios moleculares, las relaciones filogenéticas entre los chimpancés, bonobos, gorilas, orangutanes y seres humanos se muestran en la Figura 5. De acuerdo a esta filogenia los seres humanos están más relacionados con los chimpancés y bonobos que con los gorilas. Empero, se ha reportado que algunas partes del genoma de los seres humanos son más similares a las de los gorilas que a las de los chimpancés (Fleagle, J.G., 2013: 166; Wall, J.D., 2013: 83).

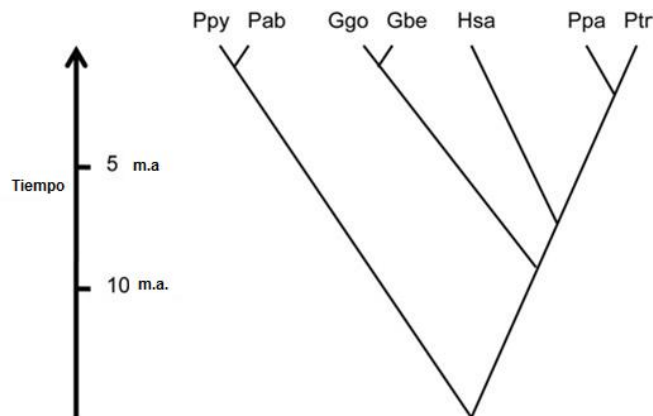


Figura 5 Relaciones filogenéticas entre primates. Ppy: *Pongo pygmaeus* (orangután de Borneo), Pab: *P. abelii* (orangután de Sumatra), Ggo: *Gorilla gorilla* (gorila occidental), Gbe: *G. beringei* (gorila oriental), Hsa: *Homo sapiens* (ser humano), Ppa: *Pan paniscus* (bonobo), Ptr: *P. troglodytes* (chimpancé), m.a.: millones de años (Fuente: Wall, J.D., 2013: 83).

Los tiempos de divergencia⁸ que se han calculado entre estos linajes son aproximadamente de 4.5 a 6 millones de años (m.a.) entre chimpancés y bonobos con los seres humanos, de aproximadamente de 6 a 8 m.a. entre seres humanos y

⁸ Tanto las relaciones filogenéticas como los tiempos de divergencia entre los grupos de primates son aún controversiales y existen numerosas publicaciones que tratan dichas cuestiones.

chimpancés con los gorilas, y de 12 a 16 m.a. con los orangutanes (Figura 5) (Locke, D. *et al.*, 2011: 530).

2.2 Similitudes en la secuencia de *FoxP2* en primates

Entre los miembros de los llamados simios y los seres humanos hay muchas similitudes; sin embargo, hay claras diferencias en muchos aspectos anatómicos, fisiológicos, cognitivos y culturales. Algunos ejemplos son el bipedalismo, el tamaño del cerebro, la susceptibilidad al SIDA⁹, la reorganización de la estructura craneal y el lenguaje (Varki, A. y Altheide, T.K., 2005:1747). Con la disponibilidad de la secuencia del genoma de estos primates se puede intentar esclarecer las bases genómicas que intervienen en estas diferencias.

La secuenciación de los genomas de primates no humanos, no se había logrado por falta de herramientas y datos moleculares, pero con la tecnología actual ya es posible, de modo que se han hecho grandes avances (*Rhesus Macaque Genome Sequencing and Analysis Consortium*, 2007: 222).

En febrero del año 2001 se publicó el borrador de la secuencia del genoma humano (*International Human Genome Sequencing Consortium*, 2001; Venter, J.C. *et al.*, 2001), pero fue en abril del año 2003 que se anunció la versión terminada (*International Human Genome Sequencing Consortium*, 2004). El primer primate no humano en ser secuenciado fue el chimpancé (*Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium*, 2005) seguido por la secuencia de los

⁹ La susceptibilidad al SIDA se refiere a que en los humanos es común que una infección por VIH progrese a SIDA, lo cual es muy raro en los simios (Varki, A. y Altheide, T.K., 2005:1747).

genomas del macaco Rhesus (*Rhesus Macaque Genome Sequencing and Analysis Consortium. et al., 2007*), el orangután (Locke, D. P. *et al., 2011*), el gorila (Sally, A. *et al., 2012*), y el bonobo (Prüfer, K. *et al., 2012*) (Tabla 2). Al igual que los anteriores, otros grupos de primates ya se han secuenciado o están en vía de secuenciarse (Tabla 3)¹⁰. La disponibilidad de esta información aumentó y sigue aumentando en gran medida nuestro conocimiento de cómo los cromosomas, genomas y genes evolucionaron en escalas de tiempo evolutivas relativamente cortas.

Tabla 2 Porcentaje de identidad entre el genoma humano y el de las especies de primates en las que se enfocará el análisis comparativo de esta tesis

Especie	~% identidad con el genoma humano
Humano (<i>Homo sapiens</i>) (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004)	100
Chimpancé (<i>Pan troglodytes</i>) (Chimpanzee sequencing and analysis Consortium, 2005)	98.8
Bonobo (<i>Pan paniscus</i>) (Prüfer, K. <i>et al., 2012</i>)	98.7
Gorila (<i>Gorilla gorilla</i>) (Sally, A. <i>et al., 2012</i>)	98.4
Orangután Borneo (<i>Pongo pygmaeus</i>) y Sumatra (<i>Pongo abelii</i>) (Locke, D. <i>et al., 2011</i>)	97
Macaco Rhesus India (<i>Macaca mulatta</i>) (Rhesus Macaque Genome Sequencing and Analysis Consortium, 2007)	93

¹⁰ Las secuencias de las especies se almacenan en bases de datos públicas, que son de fácil acceso por Internet, estas bases se actualizan continuamente. La más utilizada es la base de datos *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Otra base de datos es *Genomes Online Database* (GOLD) (<https://gold.jgi-psf.org/>). Revisadas en marzo del año 2015.

Tabla 3 Secuencias de genomas de especies de primates publicadas y en proceso hasta la fecha (marzo 2015)

Especie	Estado	Referencias
Aye-aye (<i>Daubentonia madagascariensis</i>)	Publicado	Perry, G. H., 2012 GOLD project ID: Gp0038940
Babuino (Género <i>Papio</i>)	En proceso	https://www.hgsc.bcm.edu/non-human-primates/baboon-genome-project GOLD project ID: Gp0009306
Capuchino de frente blanca (<i>Cebus albifrons</i>)	En proceso	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/?term=cebus+albifrons GOLD project ID: Gp0095672
Capuchino de pecho amarillo (<i>Sapajus xanthosternos</i>)	En proceso	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/249084 GOLD project ID: Gp0095671
Colobo negro y blanco (<i>Colobus angolensis</i>)	En proceso	https://www.hgsc.bcm.edu/non-human-primates/black-and-white-colobus-genome-project GOLD project ID: Gp0095670
Drill (<i>Mandrillus leucophaeus</i>)	En proceso	https://www.hgsc.bcm.edu/non-human-primates/drill-genome-project GOLD project ID: Gp0095636
Gálago de Garnet (<i>Otolemur garnetti</i>)	Publicado	Lindblad-Toh, K. <i>et al.</i> , 2011 GOLD project ID: Gp0003142
Gibón de mejillas blancas del norte (<i>Nomascus leucogenys</i>)	Publicado	Carbone, L. <i>et al.</i> , 2014
Gibón de mejillas blancas del sur (<i>Nomascus siki</i>)	En proceso	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/?term=Nomascus%20siki GOLD project ID: Gp0095667
Lémur de cola anillada (<i>Lemur catta</i>)	En proceso	GOLD project ID: Gp0003132
Lémur ratón gris (<i>Microcebus murinus</i>)	Publicado	Carbone, L. <i>et al.</i> , 2014 GOLD project ID: Gp0003150
Lémur sifaka (<i>Propithecus coquereli</i>)	En proceso	https://www.hgsc.bcm.edu/non-human-primates/sifaka-lemur-genome-project GOLD Project ID: Gp0095635
Macaco cangrejero, Vietnam (<i>Macaca fascicularis</i>)	Publicado	Yan, G. <i>et al.</i> , 2011
Macaco cangrejero, Isla de Mauricio (<i>Macaca fascicularis</i>)	Publicado	Ebeling, M., 2011
Macaco cangrejero, Malasia (<i>Macaca fascicularis</i>)	Publicado	Higashino, A. <i>et al.</i> , 2012
Macaco cola de cerdo (<i>Macaca nemestrina</i>)	En proceso	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/251427 GOLD project ID: Gp0095637
Mangabey gris (<i>Cercocebus atys</i>)	En proceso	https://www.hgsc.bcm.edu/non-human-primates/sooty-mangabey-genome-project GOLD project ID: Gp0047921

Macaco Rhesus, población en China (<i>Macaca mulatta</i>)	Publicado	Yan, G. <i>et al.</i> , 2011
Mono ardilla boliviano (<i>Saimiri boliviensis boliviensis</i>)	En proceso	GOLD project ID: Gp0037358
Mono Gelada (<i>Theropithecus gelada</i>)	En proceso	https://www.hgsc.bcm.edu/non-human-primates/gelada-baboon-genome-project GOLD Project ID: Gp0095665
Mono nocturno (<i>Aotus nancymae</i>)	En proceso	https://www.hgsc.bcm.edu/non-human-primates/owl-monkey-genome-project GOLD Project ID: Gp0095639
Mono rojo (<i>Erythrocebus patas</i>)	En proceso	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/251426 GOLD Project ID: Gp0095638
Mono vervet (<i>Chlorocebus aethiops</i>)	En proceso	http://genome.wustl.edu/genomes/detail/chlorocebus-aethiops/ GOLD Project ID: Gp0038847
Tarsero filipino (<i>Tarsier syrichta</i>)	Publicado	Lindblad-Toh, K. <i>et al.</i> , 2011
Titi (<i>Callithrix jacchus</i>)	Publicado	Marmoset Genome Sequencing and Analysis Consortium, 2014

GOLD project ID: Número de identificación del proyecto en la base de datos GOLD (<https://gold.jgi-psf.org>). Todas las referencias fueron revisadas en marzo del año 2015.

Para entender las características y la evolución del ser humano, lo ideal sería hacer una comparación con secuencias de DNA de especies ancestrales en el linaje humano ya extintas; aunque esta es una tarea complicada y limitada; por lo tanto, se recurre a las comparaciones con especies vivas cercanas evolutivamente (Bertranpetit, J. y Junyent, C., 2000: 72). Al hacer estas comparaciones las diferencias en la secuencia que hay entre los genomas de humanos y otros primates son mínimas, aproximadamente del 3% (Tabla 2). A pesar de esta gran similitud, algunas variaciones genéticas podrían ser la clave para esclarecer las diferencias fenotípicas entre estas especies. Asimismo, se pueden identificar regiones conservadas, que son probablemente las que tienen una función importante entre las diferentes especies. Si una región está conservada entre especies distantes filogenéticamente, por ejemplo, seres

humanos y ratones, es debido a que no se permite la pérdida o la alteración de dicha secuencia, es decir la selección actúa en contra de algún cambio hacia esta región genómica. Es común encontrar conservadas las secuencias que codifican una proteína, pero que una secuencia no codificante este conservada tiene una mayor relevancia porque puede ser una región reguladora (Ruvolo, M., 2004: 650). De las comparaciones genómicas se puede inferir que las especies más próximas evolutivamente tienen más similitudes, mientras que las especies más alejadas tendrán un número menor (Bertranpetit, J. y Junyent, C., 2000: 73).

FOXP2 ha sido relacionado directamente con la capacidad del lenguaje en el ser humano, por lo que podría pensarse que es un gen exclusivo de esta especie o por lo menos que es muy diferente; sin embargo, en las versiones ortólogas de *FoxP2* en un gran número de especies de vertebrados, que incluyen desde peces hasta mamíferos, la secuencia de la proteína está muy conservada evolutivamente (Enard, W. *et al.*, 2002: 869-887; Zhang, J. *et al.*, 2002: 1825-1835; Webb D. y Zhang, J., 2005: 212-216).

Entre el ser humano y el pinzón cebra (*Taeniopygia guttata*) las secuencias de los dominios funcionales más característicos de la proteína FoxP2 son muy similares. En el caso del motivo dedo de zinc la identidad es del 97% y en el dominio *forkhead* es del 100% (Figura 6). En toda la secuencia sólo hay cinco sustituciones diferentes en la proteína del ave, en comparación con la que presentan seres humanos, chimpancés y ratones. Descartando los cambios mencionados, el resto de aminoácidos que comparte el pinzón cebra y el ser

humano son compartidos también con los chimpancés (Teramitsu I. *et al.*, 2004: 3155).



Figura 6 Alineamiento de algunas partes de la secuencia de aminoácidos de *Taeniopygia guttata* (Z finch) con tres mamíferos: humano (Human), chimpancé (Chimp) y ratón (Mouse). A. Los aminoácidos en rectángulo son los residuos en la secuencia humana que difieren de otros primates (N303 y S325). La parte punteada es el motivo dedo de zinc, en donde el pinzón cebra tiene una sustitución de valina por isoleucina en la posición 350 señalada con una flecha. B. La región subrayada es el dominio *forkhead*. El asterisco indica la posición 553 donde hay una histidina en los miembros afectados de la familia KE (Fuente: Teramitsu, I. *et al.*, 2004: 3155).

Al hacer una comparación de las secuencias de aminoácidos con el pez cebra (*Danio rerio*) hay una cierta divergencia con las secuencias de otras especies. La proteína es ~85% similar a la de los primates y a la del ratón, pero hay un 75% de identidad con la del ser humano y la del ratón. En este mismo estudio se muestran los porcentajes de similitud de FoxP2 entre distintas especies en las que se incluyen a los primates, donde se ve claramente que entre especies más cercanas es mayor la similitud que en especies alejadas (Figura 7). Entre las secuencias del ser humano y el pez hay un alto grado de conservación en la secuencia de los dominios principales de la proteína. En el motivo dedo de zinc

en asteriscos la cremallera de leucina y subrayado el dominio *forkhead* (Fuente: Bonkowsky, J.L. y Chien, C.B., 2005: 741).

En lo que concierne a la comparación con otros miembros del orden primates resulta que esta proteína está muy conservada entre estas especies, con cambios cuantitativamente mínimos en su secuencia.

Dos grupos de investigadores, compararon las secuencias de FoxP2 entre mamíferos, incluidos los primates. Por una parte, Wolfgang Enard y colaboradores en 2002 secuenciaron y compararon la proteína que codifica el gen *FoxP2* del ser humano, el chimpancé, el gorila, el orangután, el macaco Rhesus y el ratón. Sus resultados fueron que las proteínas del chimpancé, del gorila y del macaco Rhesus son todas idénticas, y hay mínimas diferencias en la secuencia de estos primates con la de los seres humanos y orangutanes (Enard, W. *et al.*, 2002: 869-871), las cuales se detallan en el apartado 3.1 del capítulo 3.

Resultados similares encontraron el grupo de trabajo de Jianzhi Zhang ese mismo año, en el que se incluyó la secuencia del bonobo que es idéntica a la del chimpancé (Zhang, J. *et al.*, 2002: 1827- 1830).

En la tabla 4 se muestran las especies de primates de las que ya se reporta la secuencia de FoxP2 en la base de datos NCBI. En general, el porcentaje de identidad entre las secuencias de aminoácidos de los primates reportados es alta, es decir, la proteína FoxP2 está muy conservada entre las distintas familias del orden primates.

Tabla 4 Especies de primates de las que se tiene reporte de la secuencia de Foxp2 en NCBI

Especie	Reporte de la secuencia de FoxP2 en NCBI	Identidad con la secuencia en humanos	Acceso NCBI	
			Gen	Proteína
Aye-aye (<i>Daubentonia madagascariensis</i>)	no			
Babuino (<i>Papio anubis</i>)	si	97% 712/732	100137387	NP_001162393 .1
Capuchino de frente blanca (<i>Cebus albifrons</i>)	no			
Capuchino de pecho amarillo (<i>Sapajus xanthosternos</i>)	no			
Colobo negro y blanco (<i>Colobus angolensis</i>)	no			
Drill (<i>Mandrillus leucophaeus</i>)	no			
Gálago de Garnet (<i>Otolemur garnetti</i>)	si	98% 622/633	100963192	XP_003789876 .1 (Predicha baja calidad*)
Gibón de mejillas blancas del norte (<i>Nomascus leucogenys</i>)	si	99% 711/715	100591845	XP_003261263 .1 (Predicha)
Gibón de mejillas blancas del sur (<i>Nomascus siki</i>)	no			
Lémur de cola anillada (<i>Lemur catta</i>)	no			
Lémur ratón gris (<i>Microcebus murinus</i>)	no			
Lémur sifaka (<i>Propithecus coquereli</i>)	no			
Macaco cangrejero (<i>Macaca fascicularis</i>)	si	96% 712/740	102116610	XP_005550621 .1 (Predicha)
Macaco cola de cerdo (<i>Macaca nemestrina</i>)	no			

Mangabey gris (<i>Cercocebus atys</i>)	no			
Mono ardilla boliviano (<i>Saimiri boliviensis boliviensis</i>)	si	96% 712/740	101041576	XP_003921116 .1 (Predicha Isoforma x1*)
Mono Gelada (<i>Theropithecus gelada</i>)	no			
Mono nocturno (<i>Aotus nancymaae</i>)	no			
Mono rojo (<i>Erythrocebus patas</i>)	no			
Mono vervet (<i>Chlorocebus aethiops</i>)	si		103226760	No hay reporte de proteína
Tarsero filipino (<i>Tarsier syrichta</i>)	no			
Titi (<i>Callithrix jacchus</i>)	si	93% 710/763	100411307	XP_009000973 .1 (Predicha isoforma X1*)
Langur chato dorado (<i>Rhinopithecus roxellana</i>)	si	96% 713/740	104660941	XP_010359717 .1 (Predicha isoforma X1*)
Mono verde (<i>Chlorocebus sabaues</i>)	si	93% 711/763	103226760	XP_007980829 .1 (Predicha isoforma X1*)

Las especies que se tomaron en cuenta para esta tabla son las que se reportan en la tabla 2 de esta tesis, excepto las últimas dos especies, de las cuales no hay reporte sobre la secuencia de su genoma. El asterisco indica que hay más isoformas reportadas de FoxP2 en esa especie. La identidad se obtuvo con la secuencia de la proteína a partir de BLAST: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>, con la isoforma 1 del ser humano con No. de acceso: NP_055306.1. El No.de acceso de NCBI y el BLAST fueron revisados en marzo del año 2015.

Dado que el patrón de expresión de *FoxP2* está tan conservado en las áreas cerebrales, y que no hay cambios tan drásticos en la secuencia de aminoácidos, se sugiere que es una proteína que ha estado presente desde del ancestro común de mamíferos, aves, reptiles y peces, en el cual tuvo una función

básica y esencial en la regulación del desarrollo de la arquitectura cerebral, desde las primeras etapas embrionarias (Fisher, S. y Marcus, G., 2006: 17).

2.3 Actividad transcripcional de FOXP2 y similitudes en la regulación transcripcional entre seres humanos y chimpancés

El lenguaje es un rasgo muy complejo que no se relaciona a un solo gen, sino a una múltiple interacción de varios genes, algunos de los cuales pudieron evolucionar juntos como un sistema de genes (Spiteri, E. *et al.*, 2007: 1145). Actualmente no se sabe qué genes son necesarios, ni se conoce cómo interactúan para desarrollar nuestra capacidad lingüística.

Debido a que FOXP2 es un factor de transcripción que regula la expresión de otros genes, es necesario identificar esos genes blanco para tratar de dilucidar la red molecular en la que está implicado, y cuál es el impacto de dichas vías moleculares en el desarrollo del lenguaje humano.

En dos estudios paralelos, por medio de la técnica chIP- chip (rastreo genómico por etapas mediante inmunoprecipitación de cromatina acoplado a un análisis de *microarrays*) se han identificado los genes que regula la proteína FOXP2 tanto *in vitro* en líneas de células neuroblastómicas que expresan de manera constitutiva el gen *FOXP2*, como *in vivo* en tejidos cerebrales embrionarios (Spiteri, E. *et al.*, 2007: 1144-1157; Vernes, S.C. *et al.*, 2007: 1232-1250).

En 2007 el grupo de trabajo dirigido por Elizabeth Spiteri identificó, de modo preciso, los genes blanco a los que se uniría FOXP2 *in vivo* en los ganglios

basales y en la corteza frontal inferior del cerebro fetal humano, esto por medio de la técnica chIP-chip; asimismo validaron la regulación funcional de los genes blanco *in vitro* (Spiteri, E. *et al.*, 2007: 1145).

Los ganglios basales y la corteza frontal inferior son parte de un circuito, que entre otras funciones, está involucrado en el lenguaje. Estas regiones expresan altos niveles de *FOXP2* durante el periodo de desarrollo en el que se realizó el estudio, que es a la mitad de la gestación, en éste periodo embrionario hay una alta actividad en diferentes procesos neuronales. Así que identificar los objetivos blanco de *FOXP2* en los ganglios basales y la corteza frontal inferior, es conveniente para entender la red molecular involucrada en el desarrollo de estas regiones y su relación con el lenguaje (Spiteri, E. *et al.*, 2007: 1147).

Este estudio identificó 285 genes blanco de *FOXP2*, de los cuales 141 se expresaron en los ganglios basales, 110 en la corteza frontal inferior y 34 en ambas áreas. Otra región analizada fue el pulmón, en el que se encontraron 192 genes blanco de *FOXP2*, de los que 110 también se detectaron en los ganglios basales y la corteza frontal inferior (Figura 9); esto indica una diferencia en la actividad de *FOXP2* de acuerdo al tejido (Spiteri, E. *et al.*, 2007: 1144-1157).

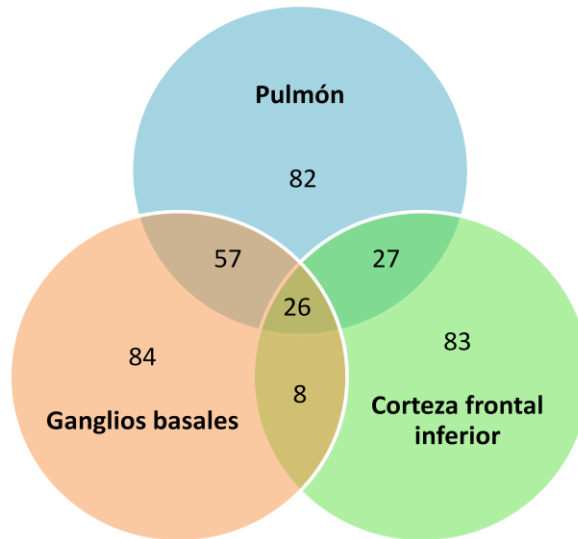


Figura 9 Distribución de los objetivos blanco de FOXP2 identificados en ganglios basales, corteza frontal inferior y pulmón (Fuente: Spiteri, E. *et al.*, 2007: 1149).

Muchos de los genes identificados participan en diferentes funciones dentro del sistema nervioso central. Entre las que se encuentran (Spiteri, E. *et al.*, 2007: 1144-1157):

- Morfogénesis (*TIMELESS*, *WNT1*, *SOX13*, *HOXB5* y *FGF8*).
- Cascadas de señalización intracelulares (*CDC42BPB*, *GABBR1*, *CCKAR*, *RP26KA2* y *RRAS*).
- Homeostasis catiónica (*GALR2*, *RYR3* y *CCKAR*).
- Diversas funciones relacionadas con la actividad neuronal, incluyendo la ramificación de las dendritas (*NOS1* y *CRH*), movilización de calcio (*CALCRL*, *CD5* y *PRLH*), cantidad de calcio (*EPOR* y *CRH*), crecimiento de las neuritas y morfología de los axones (*GALR2*, *POU4F2*, *RRAS* y *RYR3*).

En ese mismo año Sonja C. Vernes y colaboradores, utilizando también la técnica chIP-chip, identificaron los genes blanco regulados por FOXP2 *in vitro* en la línea celular SH-SY5Y (células de neuroblastoma humano), las cuales expresan de forma constitutiva el gen *FOXP2*. Sobre la base de sus modelos experimentales, los investigadores esperaban que FOXP2 se uniera a un mínimo de 1.5%¹¹ de los promotores en el genoma humano, los resultados de su estudio afirmaron su hipótesis ya que identificaron 303 genes blanco para FOXP2 (Vernes, S.C. *et al.*, 2007: 1236-1245).

Los genes identificados a partir de este análisis intervienen en diferentes procesos, por ejemplo, los siguientes (Vernes, S.C. *et al.*, 2007: 1232-1250):

- Comunicación y adhesión celular (*STC1, KCNE1L, TIAM1, TRAF1, ATF6, EPOR, CD180, CD5, PLAUR, ITPK1, RALBP1* y *RAB18; SSX2IP, HAS1, SORBS3, HAPLN1* y *HRSP12*).
- Transmisión sináptica (*VAMP2, LNPEP, TDO2, RALA, MAPK8IP1, DCTN2* y *MAPK7*).
- Rutas de transducción de señales dependientes de Notch o de tipo Wnt o del receptor de la proteína G (*NCOR2, SNW1* y *PSEN2; PM5, CER1* y *SFRP4*; y *CXCL2, CCL19, TGM2, EBI2, GNAZ, PTGER1, CALCRL* y *OPN1SW*).

¹¹ Esta investigación se realizó en el 2007 cuando se consideraba que el genoma humano tenía un aproximado de 25 000 genes, pero esta cifra ha cambiado, ya que se ha considerado que hay alrededor de 30 000 genes identificados.

- Desarrollo del sistema nervioso y morfogénesis (*NEUROD2*, *SPOCK1* y *PAX3*; *TCF12*, *LECT1*, *CD164*, *SYK*, *DGAT1*, *PAX1*, *FLT1*, *TAGLN* y *SPEG*).

FOXP2 parece pertenecer a una compleja red funcional. Un ejemplo es la asociada a la ruta de transducción de señales dependientes de IGF-1 y de Wnt/ β -catenina. En esta red molecular hay genes que intervienen en los procesos de diferenciación de neuronas y neuroglía, muerte celular neuronal, adhesión celular y control de la transcripción (Figura 10) (Vernes, S.C. *et al.*, 2007: 1245).

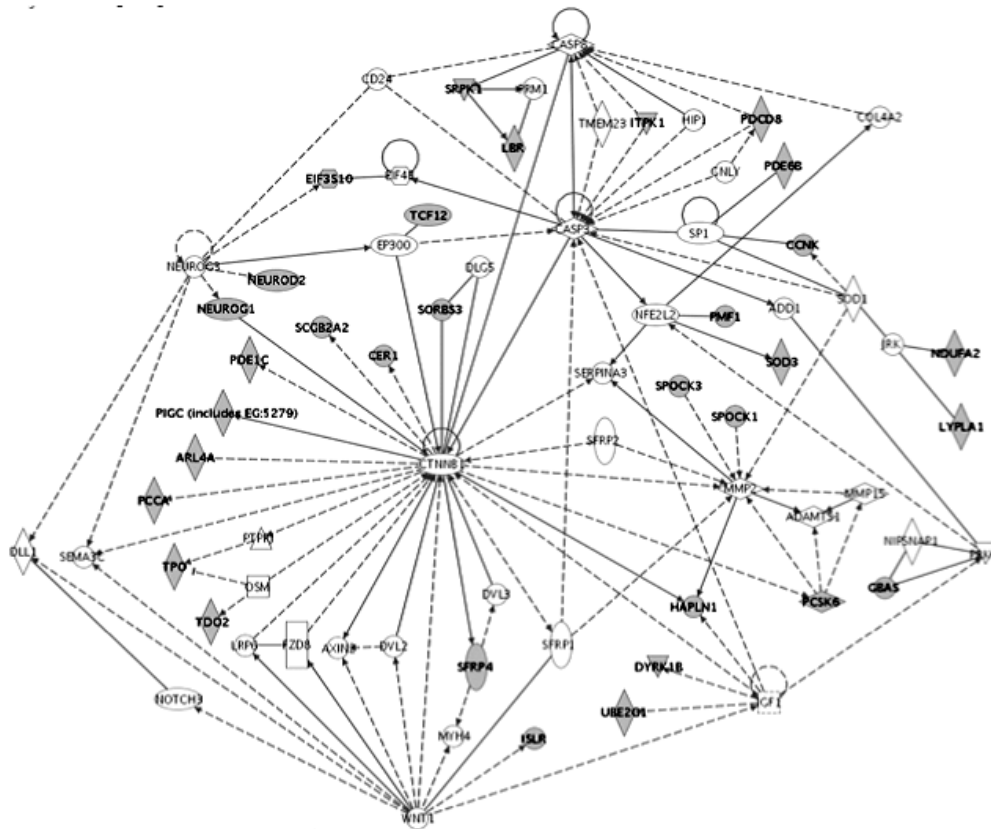


Figura 10 Red de interacciones de IGF-1 y Wnt/ β -catenina. Los genes en gris fueron identificados estadísticamente significativos ($P < 0.05$) en los análisis chIP-chip, los otros se colocaron en la red de acuerdo a la base de datos *Ingenuity*. Las líneas continuas representan interacciones directas y las discontinuas indirectas. Las formas de los nodos representan la clase de molécula: los rombos verticales enzimas, los rombos horizontales peptidasas, los óvalos factores de transcripción, los cuadrados citocinas, los triángulos

cinasas, los hexágonos factores de traducción y los círculos otras clases (Fuente: Vernes, S. C. *et al.*, 2007:1239).

Comparando ambos estudios hay un 22% de coincidencia entre los 285 genes reportados en los ganglios basales y la corteza frontal inferior por Spiteri E. *et al.*, 2007 y los 303 que registro Vernes S.C. *et al.*, 2007 en las células SH-SY5Y, por lo que se pensaría que FOXP2 regula diferentes genes, de acuerdo a las subpoblaciones neuronales de que se trate y de los momentos del desarrollo (Spiteri, E. *et al.*, 2007: 1153).

Usualmente a FOXP2 se le ha identificado por ser un factor de transcripción que reprime la expresión de los genes que regula. Sin embargo, se ha reconocido que también puede ser un activador bajo ciertas circunstancias, tales como afinidad al sitio de unión, interacción con cofactores o modificaciones postraduccionales. Esta dualidad de represor/activador también sucede con otros miembros de la familia FOX, por ejemplo, FOXP3 (Vernes, S. C. *et al.*, 2007: 1244).

Los sitios promotores de la mayoría de los genes identificados presentan secuencias consenso de unión a FOXP2, no obstante dichas secuencias no están presentes en todas las regiones promotoras a las que se une la proteína (Spiteri, E. *et al.*, 2007: 1153), por consiguiente, es posible que FOXP2 forme dímeros consigo misma o con FOXP1 y FOXP4 para realizar su actividad transcripcional. La precisa combinación de estos complejos multiproteínicos regularía la transcripción de genes durante el desarrollo cerebral. También se ha visto que FOXP2 interactúa con el correpresor transcripcional CtBP-1, aunque esta proteína

es importante para la represión transcripcional, no es esencial (Li, S. *et al.*, 2004: 815).

El alto grado de conservación del patrón de expresión de *FOXP2* apunta a que es un gen que está regulado de manera precisa por diversos mecanismos. Por ejemplo, en el pez cebra el factor de transcripción *Lef1* puede regular la expresión de *FoxP2*. Ambas proteínas se expresan de manera similar en el desarrollo del sistema nervioso central, y al manipular la expresión de *lef1* hay un efecto sobre la expresión de *FoxP2* (Bonkowsky, J.L. *et al.*, 2008:103). En seres humanos, la regulación de *FOXP2* podría ser por micro RNA (miRNA), la función de estas moléculas puede estar influenciada por agentes genéticos, fisiológicos y ambientales (Fu, L. *et al.*, 2014:6). Otra alternativa es que la actividad transcripcional de *FOXP2* estuviera regulada por modificaciones postraduccionales, una de ellas sería la sumoilación (Meredith, L.J. *et al.*, 2015: 2). La posibilidad de que mecanismos epigenéticos medien la regulación de la expresión de *FOXP2* no es descartable.

De acuerdo a lo anterior, si se considera que varios factores genéticos y ambientales podrían impactar indirectamente en la expresión de *FOXP2*, y este a su vez contribuye a la regulación de otros genes, se podría especular que parte del desarrollo del lenguaje es a través de un sistema de regulación muy complejo en el que se encuentra *FOXP2*.

En los estudios de Spiteri E. *et al.*, 2007 y Vernes S. *et al.*, 2007 se lograron identificar los genes blanco del factor de transcripción *FOXP2*, pero no se

realizaron análisis directos para comparar los genes blanco de esta proteína con otros grupos de primates, fue en 2009 cuando la investigadora estadounidense Genevieve Konopka y colaboradores, con el objetivo de saber cuáles son los genes blanco que eran regulados por el FOXP2 humano y cuáles por el FoxP2 del chimpancé, realizaron un estudio en el que se expresó ya sea la versión humana del gen *FOXP2* o la versión del chimpancé en células neuronales de la línea celular SH-SY5Y que no poseían el *FOXP2* endógeno. A pesar de que se encontró una regulación diferencial entre estas dos especies, mismas que se detallan en el apartado 3.2 del capítulo 3, un menor número de genes sí eran regulados, tanto por la versión humana como por la del chimpancé (Konopka, G. *et al.*, 2009: 213-217).

Capítulo 3. Diferencias de *FoxP2* en primates

En el capítulo 2 se estableció que *FoxP2* está muy conservado entre los ortólogos de diferentes especies de vertebrados, y se ha observado que hay un alto porcentaje de identidad en la secuencia, pero hay diferencias que pueden ser sustanciales para entender las discrepancias que hay en cuanto al lenguaje entre los humanos y los otros grupos de primates estudiados. Por lo tanto, este capítulo tiene por objetivo identificar las diferencias en la secuencia del gen *FoxP2* entre distintos primates. No obstante, tales diferencias no son suficientes, así que también se analizan las diferencias en la regulación transcripcional y en los mecanismos epigénéticos, que son procesos que modifican la expresión génica.

Hay tres hipótesis que proponen que tipos de cambios genéticos explicarían las diferencias fenotípicas entre seres humanos y otros primates (Li, W.H. y Saunders, M.A., 2005: 51; Bradley, B.J., 2008: 345-348):

- *Evolución de la proteína.* Propone que los cambios en las regiones codificantes de un gen se traducen en alteraciones sustanciales en la proteína que codifica, tales modificaciones repercuten en el fenotipo. Los genes que han estado bajo evolución acelerada y selección positiva podrían justificar muchas diferencias entre especies.
- *Evolución en la regulación de la expresión génica.* La mayoría de las proteínas de los seres humanos son muy similares a las de los chimpancés, de ahí que las diferencias observadas en los fenotipos se deban a cambios en el mecanismo de control en la expresión de los genes, más que a los

cambios en las secuencias. Esta idea fue propuesta en un principio por Allan Wilson y Marie Claire King (Carroll, S., 2005: 1159; King, M.C. y Wilson, A. C., 1975:107).

- *Hipótesis menos es más*. Sugiere que la pérdida de genes o deleciones ha impulsado los cambios evolutivos en el fenotipo de los seres humanos.

Estas tres hipótesis no se excluyen una de la otra, algunas disimilitudes entre especies pueden ser explicadas por más de una. FOXP2 se incluye tanto en la hipótesis *Evolución de la proteína*, por los cambios que hay en su secuencia de aminoácidos, como en la de *Evolución en la regulación de la expresión génica*, por ser un factor de transcripción que influye en la regulación de otros genes (Bradley, B.J., 2008:346).

3.1 Diferencias en la secuencia de *FoxP2* en primates

Pese a que la secuencia del gen *FoxP2* está muy conservada filogenéticamente entre distintas especies de vertebrados, entre los grupos de primates hay pequeñas diferencias que pueden ser significativas en relación al lenguaje.

Como se mencionó anteriormente, dos grupos de investigadores realizaron la secuenciación y comparación de *FoxP2* en el ser humano, el chimpancé, el bonobo, el gorila, el orangután, el macaco Rhesus y el ratón. Las diferencias que encontraron fueron las siguientes (Tabla 5) (Figura 11) (Enard, W. *et al.*, 2002: 869-872; Zhang, J. *et al.*, 2002: 1825-1835):

- La secuencia del chimpancé, el bonobo, el gorila y el macaco Rhesus son idénticas pero difieren de la del ser humano en dos mutaciones no sinónimas que llevan a dos cambios de aminoácidos en la proteína FOXP2.
- La proteína del orangután se diferencia de la del ser humano en tres aminoácidos.
- La proteína del ratón difiere en un solo aminoácido con la del chimpancé, el bonobo, el gorila, y el macaco Rhesus. Con el orangután hay dos diferencias y con el ser humano hay tres.

Los cambios de aminoácidos que se encuentran en el linaje de los seres humanos son una treonina por una asparagina en la posición 303 y una asparagina por una serina en la posición 325 (Enard, W. *et al.*, 2002: 869; Zhang, J. *et al.*, 2002: 1829).

Tabla 5 Comparación de la proteína FoxP2 de algunos representantes del orden primates con la proteína FOXP2 de seres humanos

Especie	Identidad con la secuencia en humanos	Acceso NCBI	Diferencias con la secuencia de aminoácidos del FOXP2 humano
<p>Chimpancé (<i>Pan troglodytes</i>)</p> 	99%	NP_001009020.1	Dos cambios de aminoácidos: una treonina por una asparagina en la posición 303 y una asparagina por una serina en la posición 325
<p>Bonobo (<i>Pan paniscus</i>)</p> 	99%	NP_001266127.1	Dos cambios de aminoácidos: una treonina por una asparagina en la posición 303 y una asparagina por una serina en la posición 325
<p>Gorila (<i>Gorilla gorilla</i>)</p> 	99%	NP_001266466.1	Dos cambios de aminoácidos: una treonina por una asparagina en la posición 303 y una asparagina por una serina en la posición 325
<p>Orangután Borneo (<i>Pongo pygmaeus</i>)</p> 	99%	AAN60059.1	Tres cambios de aminoácidos: una treonina por una asparagina en la posición 303, una asparagina por una serina en la posición 325 y una valina por una alanina en la posición 6
<p>Macaco Rhesus (<i>Macaca mulatta</i>)</p> 	99%	NP_001028193.1	Dos cambios de aminoácidos: una treonina por una asparagina en la posición 303 y una asparagina por una serina en la posición 325

Las secuencias de la proteína FoxP2 se encuentran disponibles en la base de datos NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. La identidad se obtuvo a partir de BLAST:

<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>, con la isoforma 1 del ser humano con No. de acceso: NP_055306.1. Las diferencias fueron tomadas de Enard, W. *et al.*, 2002: 869-87 y Zhang, J. *et al.*, 2002: 1825-1835. Fuente de las imágenes: <http://pin.primate.wisc.edu/>. Todas las páginas de Internet fueron revisadas en marzo del año 2015.

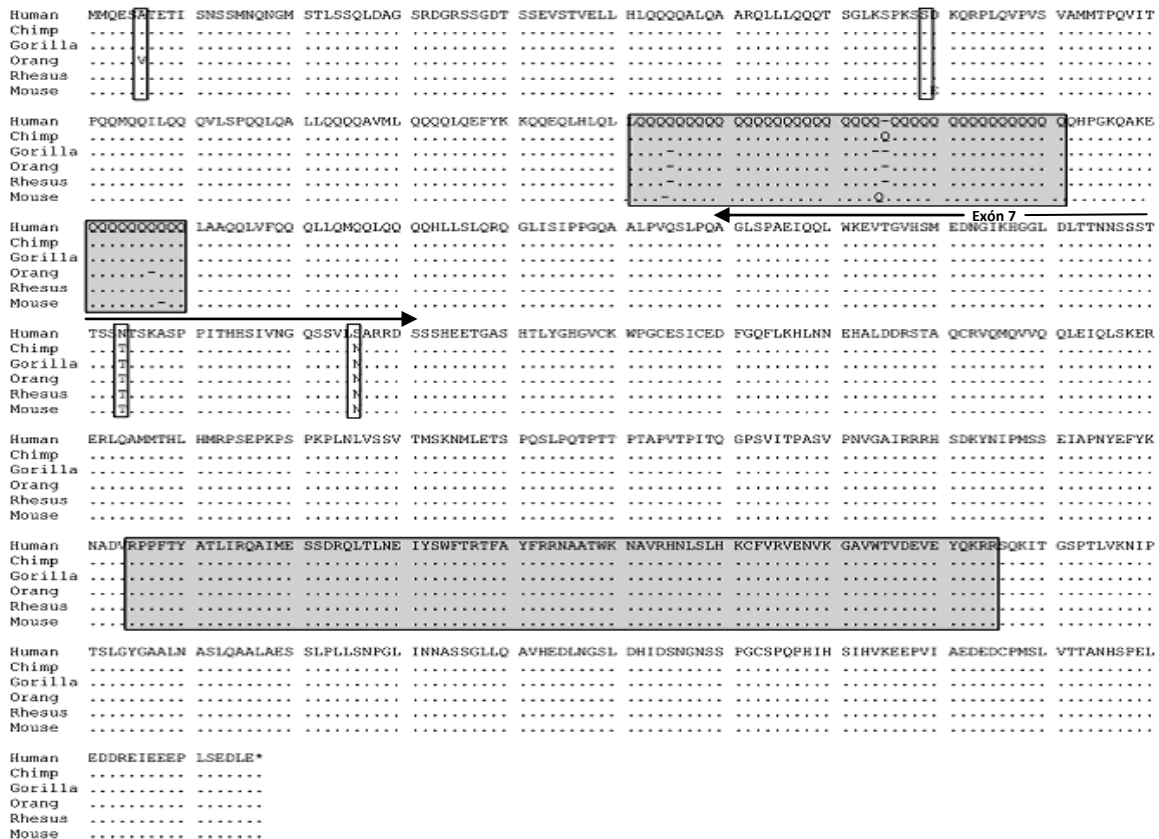


Figura 11 Alineamiento de la secuencia de aminoácidos de la proteína FoxP2 entre humano (Human), chimpancé (Chimp), gorila (Gorilla), orangután (Orang), macaco Rhesus (Rhesus) y ratón (Mouse). Las diferencias de aminoácidos de la secuencia del humano están encerradas en rectángulos. El exón 7 está señalado con flechas. Los tramos de poliglutaminas y el dominio *forkhead* están sombreados (Fuente: Enard, W. *et al.*, 2002: 870). No se incluye la secuencia del bonobo pero es la misma que la del chimpancé, el gorila y el macaco Rhesus (Zhang, J. *et al.*, 2002: 1825-1835).

Los tramos de poliglutaminas se sabe que tienen elevadas tasas de mutación; en FoxP2 tales repeticiones se mantienen con pocas variaciones en la longitud pero nunca más de tres inserciones o deleciones de aminoácidos, por lo que no alteran la función de la proteína. Por ejemplo, el tracto largo es de 41

posiciones en los chimpancés y de 40 en los seres humanos (Figura 11) (Zhang, J. *et al.*, 2002: 1829).

Por lo anterior, desde que se separó el ancestro común de los primates desde el linaje del ratón, que fue aproximadamente hace 70 millones de años, sólo hubo un único cambio en la proteína, en contraste, a los dos cambios que han ocurrido en el linaje del *Homo sapiens* desde que se separó del linaje de los chimpancés; por otra parte, en los otros primates no ocurrió ningún cambio, exceptuando el orangután, donde hay un cambio adicional en su linaje. Esto indica que el gen ha cambiado relativamente más rápido en nuestro linaje (Enard, W. *et al.*, 2002: 870; Zhang, J. *et al.*, 2002: 1826).

Las dos sustituciones se fijaron entre los seres humanos, puesto que son compartidas por todos los seres humanos de distintas regiones: afroamericanos, caucásicos, asiáticos y amerindios. (Enard, W. *et al.*, 2002: 870; Zhang, J. *et al.*, 2002: 1830). Estas sustituciones son distintas a las mutaciones que causan una patología, por lo que las mutaciones de dichas patologías no reflejan reversiones a un estado ancestral (Fisher, S. y Marcus, G., 2006: 15).

Las diferencias en la secuencia de *FoxP2* entre el ser humano y otros grupos de primates sugieren que este gen está involucrado en las funciones cerebrales relacionadas con el lenguaje, e incluso en su origen evolutivo. Pero no hay una evidencia contundente, ni arqueológica ni de otro sentido, que apoye que el origen del lenguaje sea por las mutaciones en *FOXP2*. Al comparar la proteína humana con otras 29 especies no humanas, que incluyen un ave y 28 mamíferos

placentarios representados en 12 órdenes, la sustitución de asparagina por una serina en la posición 325 en la proteína humana, también está presente en otros miembros del orden carnívora, así que esta sustitución por sí sola no es suficiente para esclarecer la evolución del lenguaje (Figura 12) (Zhang, J. *et al.*, 2002: 1829).

Orden	Especie	Sitio 303	Sitio 325
Galliformes (Aves)	Gallo (<i>Gallus gallus</i>)	Thr	Asn
Hyracoidea	Damán (<i>Procavia capensis</i>)	Thr	Asn
Tubulidentata	Cerdo hormiguero (<i>Orycteropus afer</i>)	Thr	Asn
Artiodactyla	Jabalí (<i>Sus scrofa</i>)	Thr	Asn
	Vaca (<i>Bos taurus</i>)	Thr	Asn
Cetacea	Ballena (<i>Balaena mysticetus</i>)	Thr	Asn
Perissodactyla	Cebra (<i>Equus greyci</i>)	Thr	Asn
	Tapir (<i>Tapirus sp.</i>)	Thr	Asn
Carnivora	Gato (<i>Felis catus</i>)	Thr	Ser
	Perro (<i>Canis familiaris</i>)	Thr	Ser
	Lobo (<i>Chrysocyon brachyurus</i>)	Thr	Ser
	Glotón (<i>Gulo gulo</i>)	Thr	Ser
	Oso (<i>Ursus maritimus</i>)	Thr	Ser
	Zorro (<i>Alopex lagopus</i>)	Thr	Ser
	Foca (<i>Phoca vitulina</i>)	Thr	Ser
	León marino (<i>Zalopus californianus</i>)	Thr	Ser
Chiroptera	Murciélago (<i>Tadarida sp.</i>)	Thr	Asn
Rodentia	Ratón (<i>Mus musculus</i>)	Thr	Asn
	Hámster (<i>Cricetulus griseus</i>)	Thr	Asn
Lagomorpha	Conejo (<i>Sylvilagus floridanus</i>)	Thr	Asn
Insectivora	Topo de nariz estrellada (<i>Condylura cristato</i>)	Thr	Asn
Scandentia	Tupaya (<i>Tupaia belangeri</i>)	Thr	Asn
Primates	Lémur (<i>Lemur catta</i>)	Thr	Asn
	Tamarin (<i>Saguinus oedipus</i>)	Thr	Asn
	Macaco Rhesus (<i>Macaca mulatta</i>)	Thr	Asn
	Orangután (<i>Pongo pygmaeus</i>)	Thr	Asn
	Gorila (<i>Gorilla gorilla</i>)	Thr	Asn
	Chimpancé (<i>Pan troglodytes</i>)	Thr	Asn
	Bonobo (<i>Pan paniscus</i>)	Thr	Asn
	Humano (<i>Homo sapiens</i>)	Asn	Ser

Figura 12 Aminoácidos en las posiciones 303 y 325 de la proteína FoxP2 en 29 especies de mamíferos (Fuente: Zhang, J. *et al.*, 2002: 1829).

En la secuencia de FoxP2 de especies con aprendizaje vocal, murciélagos ecolocalizadores, cetáceos y elefantes marinos, no están presentes los mismos cambios que en los seres humanos, así que tales cambios no se pueden relacionar con el aprendizaje vocal (Li, G. *et al.*, 2007:3).

También se comparó la estructura de la proteína predicha de FoxP2 en el ser humano, el chimpancé, el orangután y el ratón, en donde la del chimpancé y el ratón eran casi idénticas, mientras que la del orangután tenía sólo una pequeña diferencia en la estructura secundaria. El cambio en la posición 325 crea un potencial sitio blanco para la fosforilación por la proteína quinasa C y un cambio en la estructura secundaria (Enard, W. *et al.*, 2002: 869).

Los dos cambios de aminoácidos que son claramente únicos para el linaje humano podrían estar presentes en otras especies ancestrales de homíninos. A pesar de que es difícil realizar la secuenciación de su genoma, por el riesgo de muestras contaminadas, ya se reportó la secuencia del neandertal (Prüfer, K. *et al.*, 2014) y del homínino de Denisova (Reich, D. *et al.*, 2010), que comparten un ancestro en común con el *Homo sapiens* (Figura 13). En 2007 se publicó una investigación liderada por Johannes Krause del Instituto Max Planck, en la que se encontró los dos cambios en FoxP2 que se observan en los seres humanos modernos en dos ejemplares de *Homo neanderthalensis* procedentes del yacimiento El Sidrón, España (Krause, J. *et al.*, 2007:1909).

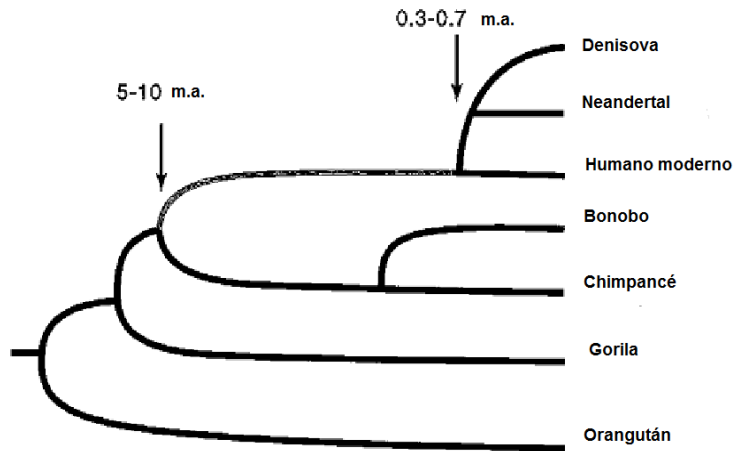


Figura 13 Relaciones filogenéticas entre el homínino de Denisova, el hombre del Neandertal, el humano moderno y los grandes simios (Fuente: Pääbo, S., 2014: 217).

Cabe destacar que el análisis que se realizó en el trabajo anterior, solamente fue en la región de los cambios de FOXP2 humano, y no se secuenció el gen completo. También, es conveniente señalar, que si bien la versión humana es similar a la de los neandertales, pueden existir diferentes mecanismos reguladores de la expresión del gen en estos dos homíninos. Por ejemplo, se encontró variación en los nucleótidos del sitio 114076877 en el intrón 8 del gen al confrontar la versión del humano moderno con las del hombre del Neandertal y el homínino del Denisova. Este sitio es un punto de unión para el factor de transcripción POU3F2, el cual probablemente interviene en la expresión de FoxP2 en las neuronas. Tal como lo sugieren los autores de esta investigación, el cambio en el sitio 114076877 pudo ser seleccionado positivamente en la evolución reciente de los humanos modernos (Maricic, T. *et al.*, 2012: 848-849).

Para investigar si los dos cambios de aminoácidos, en la secuencia de la proteína FOXP2 humana, han contribuido al desarrollo del lenguaje, es necesario

diseñar un modelo que lleve la versión humana de la proteína. Lo ideal sería utilizar las especies más cercanas, pero los análisis en primates son complicados. Por lo anterior, el modelo de ratón resulta ser conveniente, puesto que es el único mamífero, que en el diseño experimental los cambios genéticos presentes en la secuencia de *FOXP2* del ser humano se introdujeron de manera eficiente, además, es fácil de manipular y éticamente aceptable (Enard, W. *et al.*, 2009: 962).

Primero se formaron líneas de ratones en los que se insertó la versión humana de *FOXP2*, luego se hicieron comparaciones entre ratones transgénicos y normales. Los ratones con la versión humana se encontraban sanos, fértiles y no tenían anomalías anatómicas ni de comportamiento, a excepción de una disminución en la conducta exploratoria. Los resultados más relevantes fueron que en los ratones homocigotos “humanizados” hubo un aumento de la plasticidad sináptica, crecimiento de las neuritas (dendritas y axones) en el cuerpo estriado y cambios en su vocalización ultrasónica. Asimismo, hubo una reducción de los niveles de dopamina en las áreas del cerebro analizadas (corteza frontal, cerebelo, y ganglios basales), pero no hubo cambios en otros tres neurotransmisores: glutamato, serotonina y GABA (Enard, W. *et al.*, 2009: 965-967). También, al analizar la corteza cerebral y el tálamo se encontró que en los ratones “humanizados” se incrementaron las longitudes de las dendritas de las neuronas, pero no en las de la amígdala y el cerebelo (Reimers-Kipping, S. *et al.*, 2011: 75). En un estudio adicional se notaron efectos sobre el aprendizaje (Schreiweis, C. *et al.*, 2014:14253).

Con lo anterior, se concluye que los cambios evolutivos de la proteína FOXP2 humana alteran el circuito ganglio cortico-basal, cuyo circuito está involucrado en los procesos necesarios para la capacidad lingüística, por ejemplo, el aprendizaje (Enard, W. *et al.*, 2009: 961-971; Reimers-Kipping, S. *et al.*, 2011: 75-84; Schreiweis, C. *et al.*, 2014: 14253-14258).

3.2 Regulación transcripcional diferencial de FoxP2 entre seres humanos y chimpancés

Debido a la estrecha relación filogenética que hay entre seres humanos y chimpancés, las secuencias de sus genomas tienen una gran similitud. Así que las diferencias que hay entre estas especies se deben probablemente a la expresión de sus genes. La regulación de la expresión génica es un proceso coordinado y dinámico que varía continuamente a través del desarrollo y la madurez. Los niveles de expresión de los genes pueden ser modulados por diferentes mecanismos entre ellos están los factores de transcripción,

Las mutaciones que hay en el factor de transcripción FOXP2 podrían repercutir de alguna manera en la expresión de los genes que regula. De modo que las disparidades que se encuentren en la expresión de los genes que son regulados por FoxP2 en diferentes especies de primates, le dan un significado evolutivo a los cambios que hay en la proteína FOXP2 humana.

Al realizar la comparación de la actividad transcripcional de FoxP2 de seres humanos y chimpancés, por medio de un análisis *in vitro*, usando una línea celular neuronal humana (SH-SY5Y) que no tenía *FOXP2* endógeno, en la que se expresó, ya sea la proteína humana o la del chimpancé, se encontró que hay

diferencias en la expresión de los genes regulados por la proteína FOXP2 humana y la proteína FoxP2 del chimpancé; dicho de otro modo, hay una regulación diferencial en la transcripción por estas dos proteínas. La proteína humana activa 61 y reprime 55 genes diferentes en comparación con la proteína del chimpancé. Un gran número de estos genes están involucrados en el desarrollo neuronal (*PAX3* y *HOXB5*), en el patrón del sistema nervioso central (*EPHX2*, *ITGB3* y *SEMA3B*) y en la transmisión neuronal (*GFRA1* y *GRIK1*). Esta regulación diferencial se extrapoló a un estudio *in vivo*, en donde se hallaron coincidencias significativas al hacer una comparación entre los genes que se expresaban diferencialmente en las células SH-SY5Y y los genes que se expresaban diferencialmente en tres tejidos cerebrales de ser humano y chimpancé adultos: núcleo caudado, hipocampo y lóbulo frontal (Konopka, G. *et al.*, 2009: 213-217).

Con estos datos se concluye que FoxP2 impacta en la expresión de genes que actúan en el cerebro de manera diferente entre seres humanos y chimpancés, incluso en el hipocampo donde FoxP2 no ha sido detectado. Los cambios en FOXP2, que ocurrieron después de la divergencia de los seres humanos de los chimpancés, tienen efectos en las funciones biológicas del cerebro humano, ocasionando alteraciones evolutivas valiosas para el lenguaje humano. Los resultados confirman, además, la hipótesis de que al menos gran parte de las disimilitudes fenotípicas entre chimpancés y seres humanos se derivan de las diferencias en la regulación de la expresión génica (Konopka G. *et al.*, 2009: 213-217).

3.3 Mecanismos epigenéticos relacionados a *FOXP2*

La epigenética puede ser definida como: “el estudio de los procesos que subyacen a la plasticidad y canalización del desarrollo que provocan efectos persistentes en el desarrollo de procariontas y eucariotas” (Jablonka, E. y Raz, G., 2009: 132). Los estudios epigenéticos tienen un significado considerable en diferentes ramas del conocimiento principalmente en la medicina, genética y evolución.

Cuando se analiza un rasgo desde un enfoque evolutivo no se debe considerar sólo a la herencia genética sino también a otros tipos de herencia. Uno de ellos es la epigenética, que proporciona variación, no determinada precisamente por la secuencia de DNA, sobre la cual la selección natural puede actuar resultando en cambios fenotípicos acumulados sobre varias generaciones sin cambios en las frecuencias de alelos. Los mecanismos de control epigenético pueden estructurar la variación epigenética al coordinar los patrones de expresión de los genes. Por ello, los estudios de las variaciones epigenéticas y los mecanismos que las controlan ampliarán las investigaciones teóricas y aplicadas sobre biología evolutiva (Jablonka, E. y Raz, G., 2009: 162-163).

Es posible que las modificaciones epigenéticas tengan un alto potencial para aclarar parte de la evolución de ciertas características precisas del ser humano. Teniendo en cuenta que las diferencias son mínimas en la secuencia de DNA entre seres humanos y otros primates, los cambios en la regulación génica pueden mediar las habilidades específicas del lenguaje en seres humanos. Los mecanismos epigenéticos significan otra plataforma para la regulación génica al

controlar los patrones de expresión temporal y espacial de los genes (Schneider, E. *et al.*, 2014: 534).

Johannes Gräff y colaboradores señalan tres niveles de cambios epigenéticos (Gräff, J. *et al.*, 2011:605-608):

1) Modificaciones a nivel de nucleótidos

- Metilación del DNA
- RNA de interferencia (RNAi)

2) Modificaciones a nivel de histonas

- Modificaciones post-traduccionales de las histonas (acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y sumoilación)
- Variantes de histonas

3) Remodelación de los nucleosomas

Es probable que algún mecanismo epigenético controle la expresión de *FOXP2* en el ser humano de forma diferente al resto de las especies. Se ha realizado una investigación en la que uno de sus principales objetivos era averiguar el posible vínculo entre *FOXP2* y la esquizofrenia, la causa de esta enfermedad se ha ligado con cambios epigenéticos. La hipótesis planteada es que *FOXP2* al intervenir en la esquizofrenia tendría una modificación epigenética a nivel de nucleótidos: la metilación de DNA. Para probar su hipótesis se pretendía saber si la región promotora de *FOXP2* está metilada, esto por la presencia de una

isla GpC en el exón s1. Sin embargo, la investigación no aterrizó en conclusiones contundentes porque la región promotora de *FOXP2* no ha sido definida detalladamente y por otros detalles metodológicos (Tolosa, A. *et al.*, 2010:114).

En todo caso si se comprobará que la región promotora de *FOXP2* estuviera metilada, quiere decir que la regulación de este gen es aún más compleja de lo que se pensaba. Tal sistema de regulación podría ser diferente en el ser humano con respecto a otros simios, esto influiría en su expresión temporal y habría consecuencias en su función durante el desarrollo ontogénico y la neurogénesis de las estructuras cerebrales relacionadas al lenguaje. En consecuencia, sería interesante comparar la metilación de *FoxP2* entre las diferentes especies de primates, pero a la fecha (marzo del 2015) no hay estudios específicos sobre esto. Pero si hay un reporte en el que se hace una comparación del patrón de metilación de DNA entre el ser humano y el chimpancé del gen *CNTNAP2* (contactin-associated-protein-like-2), el cual es regulado por *FOXP2* (Schneider, E. *et al.*, 2014: 534).

El gen *CNTNAP2* que se localiza en el cromosoma 7 (7q35) codifica una proteína de la familia de las neurexinas, que son moléculas de adhesión esenciales para el desarrollo del sistema nervioso central en los vertebrados. Durante el desarrollo de la corteza cerebral humana su expresión es alta, y las mutaciones en este gen se han asociado a daños en el lenguaje y a otros desórdenes neurológicos, por ejemplo, el autismo. *FOXP2* se une al promotor de *CNTNAP2* para regular su transcripción (Schneider, E. *et al.*, 2014: 533-545).

Se ha propuesto que CNTNAP2 podría tener cambios evolutivos epigenéticos. Así que se compararon los patrones de metilación en la corteza de seres humanos y chimpancés de todo el gen CNTNAP2 y las secuencias flanqueadas. Los resultados fueron que 0.34 Mb de 1.9 Mb (21%) tienen diferencias significativas en el patrón de metilación. Estos cambios epigenéticos podrían afectar la regulación de CNTNAP2 en la corteza cerebral, y se muestran desde la divergencia de seres humanos y chimpancés, aportando así una evidencia de que este gen podría intervenir en la regulación del lenguaje humano (Schneider, E. *et al.*, 2014: 533). Con este tipo de observaciones, se sugiere que algunas diferencias significativas entre los seres humanos y otros primates se pueden esclarecer a nivel epigenético.

De acuerdo a lo visto en este apartado, existe la posibilidad de que mecanismos epigenéticos podrían estar implicados en la regulación de *FOXP2*, pero también en la regulación de sus genes blanco, haciéndose de esta manera más compleja la relación entre *FOXP2* y el lenguaje. Así que para entender lo anterior, en esta tesis se invita a ampliar los estudios epigenéticos en este gen. El reporte del análisis de los patrones de metilación en CNTNAP2 puede ser un prototipo para elaborar un diseño experimental aplicable a *FOXP2*. Para un análisis más completo se podría evaluar las diferencias en los patrones de metilación de DNA en diferentes tejidos y especies, y por supuesto buscar otro tipo de mecanismos epigenéticos relacionados a *FOXP2*.

Capítulo 4. Selección positiva en *FOXP2* y la evolución del lenguaje

En la proteína *FOXP2* hay dos cambios de aminoácidos en el linaje humano, después de la separación del ancestro común con el chimpancé; pero ¿cuál es la fuerza evolutiva que hay detrás de estos cambios? De acuerdo a las evidencias reportadas, *FOXP2* estuvo sometido a selección positiva, así que, en este capítulo se analizarán dichas evidencias.

Aunque en esta tesis se apoye la idea de que *FOXP2* estuvo bajo selección natural, la cual lleva a una adaptación¹², no se puede descartar, en contraparte, una exaptación. El término exaptación hace referencia a una característica que fue desarrollada para una función, que no es la que desempeña en la actualidad, pero que más tarde fue cooptada para otra función (Gould, S.J. y Vrba, E.S., 1982: 6). Pese a que, se descarta una exaptación para *FOXP2*, en lo que concierne al lenguaje, se han planteado propuestas con explicaciones exaptativas para esclarecer la evolución del lenguaje, tales propuestas se describen más adelante en el apartado 4.2 de este capítulo.

Al parecer, los cambios en la versión humana son la causa del desarrollo de un lenguaje, en este primate y no en el resto de primates, por lo que son de particular interés para la evolución del lenguaje humano. Por lo tanto, en este capítulo se revisará la literatura sobre la evolución del lenguaje, para posteriormente analizar el significado evolutivo de *FOXP2* en las explicaciones que han surgido alrededor de la evolución del lenguaje. La intención de esta

¹² En este sentido el término adaptación es visto desde una perspectiva histórica: un rasgo es una adaptación que ha sido construido por selección natural para su función actual (Gould, S.J. y Vrba, E.S., 1982: 5).

sección no es hacer una descripción exhaustiva de las diferentes ideas que hay acerca de la evolución del lenguaje, más bien es mostrar un panorama general del tema, tampoco se tiene la pretensión de apoyar a una teoría en particular.

4.1 Selección positiva en *FOXP2*

Se ha sugerido una evolución acelerada de *FOXP2* en el linaje de los seres humanos, a partir del cálculo del índice de aceleración (λ) de 120 proteínas en el ser humano. Si una proteína tiene una tasa constante el valor de λ es igual a 1, en *FOXP2* este valor es estadísticamente significativo alto ($\lambda = 63.4$); mientras que en el linaje de los chimpancés el índice de aceleración de *FoxP2* (K) es igual a 0 (Zhang, J. *et al.*, 2002: 1827).

Los posibles mecanismos detrás de la evolución acelerada de la proteína *FOXP2* humana son: a) aumento en la tasa de mutación, b) relajación de la selección purificadora, c) exaptación y d) selección positiva. Pero de acuerdo a las evidencias, que se presentarán a continuación, apuntan a que la selección positiva es la que ha actuado sobre *FOXP2* (Enard, W. *et al.*, 2002:870; Zhang, J. *et al.*, 2002: 1879).

Los genes que se relacionan con un fenotipo específico en los seres humanos, por ejemplo, el lenguaje, podrían haber estado sujetos a selección positiva en la evolución humana. La comparación de la tasa de evolución de una proteína en distintos linajes, es una herramienta útil que permite saber si una modificación genética que afecta a un fenotipo se sometió a selección positiva (Zhang, J. *et al.*, 2002: 1825).

La selección positiva es un proceso en el que hay un aumento en la frecuencia de las mutaciones que otorgan una mayor adecuación a los individuos que llevan dicha mutación. Una aproximación para detectar a nivel molecular la selección positiva son los datos de divergencia entre especies, que son útiles para detectarla a grandes escalas de tiempo, es decir, identificar eventos selectivos que sucedieron hace millones de años. Otro método es analizar los polimorfismos dentro de una especie, esta forma de detección es usada para eventos más recientes. El caso de *FOXP2* es un ejemplo de selección positiva que incorpora datos tanto de divergencia como de polimorfismos (Kelley, J. L. y Swanson, W.J., 2008:144, 151).

Para regiones codificantes, los datos de divergencia se pueden calcular con la proporción dn/ds , donde dn es el número de sustituciones no sinónimas (cambios de nucleótidos que producen cambios de aminoácidos) por sitio no sinónimo, y ds es el número de sustituciones sinónimas (cambios de nucleótidos que no dan origen a cambios de aminoácidos) por sitio sinónimo. En *FoxP2*, se determinó la proporción dn/ds en el linaje de los seres humanos, chimpancés, bonobos, gorilas, orangutanes, macacos Rhesus y ratones (Figura 14). En el linaje humano se observó un valor significativamente más alto ($P < 0.001$), en relación con los otros linajes, por lo que se demuestra que si hay selección positiva en los dos cambios de aminoácidos (Enard, W. *et al.*, 2002: 870; Zhang, J. *et al.*, 2002: 1830).

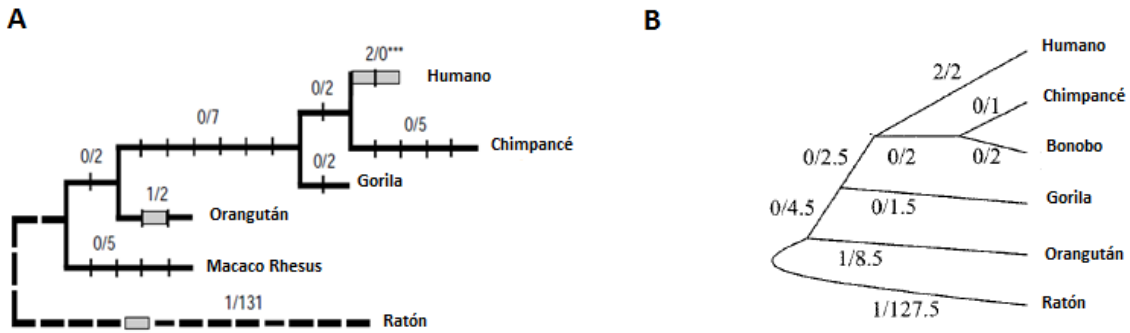


Figura 14 Sustituciones de nucleótidos en la evolución de *FoxP2*. A. Las líneas son cambios de nucleótidos y los cuadros grises cambios de aminoácidos. B. Número de sustituciones no sinónimas seguida por el número de sustituciones sinónimas (Fuente: Enard, W. *et al.*, 2002: 871; Zhang, J. *et al.*, 2002: 1829).

Adicionalmente, al realizar la secuenciación del exón 7 de 44 seres humanos de diferentes continentes, se encontró que no hay polimorfismos, es decir, la población humana no presenta múltiples alelos del gen *FOXP2*. Estos resultados refuerzan la idea de una selección positiva en la evolución acelerada de *FOXP2* (Enard, W. *et al.*, 2002: 870).

Tanto la evolución acelerada como la selección positiva sugieren una relevancia funcional y en la adecuación de los dos cambios de aminoácidos en *FOXP2*, y apoya la participación del gen *FOXP2* en la evolución del lenguaje (Zhang, J. *et al.*, 2002: 1831).

Las presiones selectivas únicas en nuestra especie podrían haber favorecido los cambios adaptativos en esta proteína requeridos para una función comunicativa, asimismo, estos cambios ocasionarían nuevas presiones para la evolución de otras capacidades cerebrales vinculadas con el lenguaje. Algunas de

esas presiones selectivas podrían haber sido resultado del entorno social en el que se desarrolló la especie.

Si la selección positiva ha actuado recientemente en el linaje humano, se detectarían rastros de barrido selectivo en los patrones de variación entre seres humanos (Enard, W. *et al.*, 2002: 870). El barrido selectivo (en inglés *selective sweep*) ocurre cuando un alelo aumenta su frecuencia como consecuencia de la selección positiva, entonces ocurre la eliminación o disminución de polimorfismos en la región de DNA alrededor de dicho alelo (Hamilton, M.B., 2009: 276).

Se secuenciaron los intrones 4, 5 y 6 de *FOXP2* en siete seres humanos de África, cuatro de Europa, uno de Sur América, cinco de Asia y tres de Australia y Papúa Nueva Guinea, también se secuenció esta región en dos chimpancés y un orangután. Aplicando el test de Tajima¹³, que se basa en el estadístico D , se obtiene un valor negativo ($D = -2.20$, $P < 0.01$) en la muestra, lo que indica que hay más alelos con baja frecuencia de los esperados bajo un modelo de evolución neutra. También al calcular el test de Fay y Wu, que se basa en el estadístico H , se encuentra un valor negativo ($H = -12.24$, $P < 0.05$), lo que significa que hay un exceso de alelos derivados (no ancestrales) de alta frecuencia respecto a lo esperado en el modelo neutro. Tanto los resultados obtenidos en el estadístico D como en el H reflejan en definitiva un barrido selectivo en el espectro de frecuencias de las variantes alélicas, y por tanto la acción de la selección positiva en el *FOXP2* del linaje humano (Enard, W. *et al.*, 2002: 870-871).

¹³ Para entender en qué consisten el test de Tajima y el test de Fay y Wu ver anexo.

Otra cuestión que surge es acerca de cuándo se fijaron en los seres humanos las sustituciones de aminoácidos de la proteína FOXP2. Se estima que probablemente fue hace aproximadamente 200 000 años (Enard, W. *et al.*, 2002: 871); este tiempo corresponde con la aparición del *Homo sapiens* (Bertranpetit, J. y Junyent, C., 2000: 102).

Puesto que, se ha observado barrido selectivo en la región intrónica río arriba (*upstream*) del exón 7 de *FoxP2* del neandertal, Johannes Krause y colaboradores sugieren tres escenarios posibles para explicar la evolución de *FoxP2* en los homíninos. En el primero se propone que hubo una transferencia del haplotipo *FoxP2* seleccionado positivamente de *Homo sapiens* a neandertales o de neandertales a seres humanos por medio de flujo génico; pero los autores descartan esta propuesta. El segundo escenario que se sugiere, y que también rechazan, es que en una población ancestral de *Homo sapiens* y neandertales estaba presente el haplotipo de *FoxP2*, pero fue seleccionado positivamente sólo en los seres humanos después de su divergencia de los neandertales. Finalmente el tercero, que es el más aceptado por los autores, señala que el barrido selectivo empezó hace 300 000 - 400 000 años en el ancestro común de neandertales y *Homo sapiens* (Krause, J. *et al.*, 2007: 1911).

Otra estimación sugiere que el haplotipo de *FOXP2* que tienen los seres humanos modernos fue seleccionado apenas hace 42 000 años, esta estimación apoya la idea de que hubo, en tasas bajas, flujo génico entre las poblaciones de neandertales y seres humanos modernos (Coop, G. *et al.*, 2008: 1257).

En todas las estimaciones anteriores se considera que los cambios en *FOXP2* en los seres humanos son la causa del barrido selectivo presente en este gen. No obstante, ha surgido otro escenario posible que propone que, de acuerdo a la evidencia de un desequilibrio de ligamiento entre los sitios río arriba (*upstream*) y río abajo (*downstream*) del exón 7, el barrido selectivo detectado en *FOXP2* no está asociado a los dos cambios de nucleótidos si no a otra región del gen (Ptak, S. E. *et al.*, 2009:2183).

Como se mencionó, *FOXP2* es un factor de transcripción que influye en la regulación de otros genes, y dado la complejidad genética del lenguaje, la selección positiva podría actuar también sobre los blancos de la proteína. Por consiguiente, se estimó la relación dn/ds en los genes blanco de esta proteína para ver si habían estado sometidos a selección positiva. En el análisis se encontró que 14 de las blancos mostraron valores de $dn/ds > 1$, y cuatro de ellos un valor > 50 , estos resultados indican la acción de la selección positiva sobre estos genes (Spiteri, E. *et al.*, 2007: 1152). Por medio de un algoritmo que mide tres test de neutralidad, se ha comprobado que *CNTNAP2* ha sido objeto de la selección positiva, este gen también es regulado por *FOXP2* (Ayub, Q. *et al.*, 2013: 700). En conjunto, estos datos arrojan la posibilidad de que la red que forma *FOXP2* con sus genes blanco se seleccionó positivamente en la evolución del cerebro humano para una función importante dentro del lenguaje.

4.2 Evolución del lenguaje

Los orígenes evolutivos del lenguaje humano ha sido un tema de debate durante mucho tiempo, que ha provocado grandes polémicas, tanto que la *Société Linguistique* de París en 1866 prohibió toda discusión y publicación sobre el mismo (Jackendoff, R., 2010:314).

Algunas de las preguntas que se han suscitado alrededor de este debate son: ¿en qué momento surgió el lenguaje?, ¿fue un proceso gradual o abrupto?, ¿es una característica única de nuestra especie o surgió de sistemas de comunicación animal preexistentes?, ¿cómo y por qué surgió en nuestra especie? Cuantiosas teorías han surgido para responder todas estas cuestiones; pero ninguna ha logrado contestar todas las preguntas satisfactoriamente.

El recorrido de este campo de estudio ha sido largo y polémico, y en la actualidad aún no se tienen acuerdos concluyentes. Una problemática podría ser que cada uno de los defensores tiene una perspectiva específica acerca del concepto de lenguaje y sobre los componentes que lo integran. Otra dificultad es que hay términos que no son comprendidos de igual manera por todos los autores, porque pertenecen a áreas de estudio diferentes, por ejemplo, para Dereck Bickerton los conceptos de selección natural y de evo-devo por parte de los bilingüitas son a veces mal entendido o sobreestimados (Bickerton, D., 2014: 73).

Así que al ser el lenguaje un rasgo muy complejo, la investigación sobre su trayectoria evolutiva debe ser estudiada con la participación de integrantes de múltiples disciplinas (biólogos, neurólogos, antropólogos, arqueólogos, científicos

de la computación, filósofos y lingüistas) para así tener una idea más clara y completa (Fitch, W. T., 2012: 614).

Para tener un conocimiento completo de la evolución de un rasgo se puede recurrir a las cuatro preguntas biológicas de Nikolaas Tinbergen (1963). Al formular una propuesta sobre la evolución del lenguaje es posible considerar las siguientes preguntas: 1) ¿Cómo se implementa? en esta categoría entran cuestiones sobre la producción del lenguaje o del procesamiento neural de las estructuras sintácticas, 2) ¿Cómo se desarrolla el lenguaje en la ontogenia?, 3) ¿Cuál es su función biológica? ¿Cuál es su valor adaptativo? preguntas sobre el beneficio selectivo de la imitación vocal o de la semántica son ejemplos, 4) ¿Cuál es la historia evolutiva del rasgo? pregunta que sería contestada con algunas de las teorías que se han propuesto (Fitch, W. T., 2005: 197).

En el siglo XIX las discusiones pioneras sobre la evolución del lenguaje las protagonizó Friedrich Max Müller. Entre 1861 y 1863 realizó una serie de lecturas en la Real Institución de Gran Bretaña (*Royal Institution of Great Britain*) sobre “la ciencia del lenguaje”. En estas lecturas Müller intentó explicar cómo el lenguaje se originó, para esto primero rechazó las dos teorías más conocidas hasta ese momento: la teoría onomatopéyica (bow-wow) y la teoría interjeccional (pooh-pooh). La primera afirma que el lenguaje proviene de la imitación de los diferentes sonidos que estaban en el mundo natural, por ejemplo, bow-wow es una imitación al sonido que produce un perro, con el tiempo ese sonido fue útil para expresar a los demás que se trataba de un perro. La segunda menciona que el lenguaje tendría su principio en los sonidos que expresan exclamaciones de ciertos estados

emocionales (asombro, dolor, alegría). En esta teoría el sonido pooh-pooh significa un grito de dolor, que se generalizó con el tiempo para referirse al dolor. Según la lógica de Müller las palabras están compuestas de raíces que expresan conceptos, entonces el problema del origen del lenguaje era como estas raíces se originaron. Razón por la cual, este autor apoyó la teoría del instinto-desaparecido (ding-dong), de acuerdo a ésta cada objeto tiene un sonido característico, por ejemplo, el sonido de cuando se golpea la madera, ésta analogía de sonidos para el hombre primitivo era imperfecta, así que un instinto ahora desaparecido permitió que hiciera raíces de esos sonidos para nuevos conceptos (Radick, G., 2007: 22-23).

Darwin, por otra parte, en su libro *El origen del hombre (1871)*, apuntó que el lenguaje surgió a partir de la imitación y modificación de sonidos naturales, de animales y de los gritos instintivos de él mismo. Este instinto de imitación, que es compartido con los parientes evolutivos más cercanos del ser humano, llevó a los primeros seres humanos a decir sus primeras palabras. Conforme el lenguaje iba creciendo por imitación, selección natural y selección sexual, los cerebros y los órganos del lenguaje eran cada vez mejores para pensar y hablar (Radick, G., 2007: 36). Noam Chomsky, quien planteó que la capacidad del lenguaje es una característica innata, se opone a una explicación basada en la selección natural como mecanismo para el origen del lenguaje; más bien, él señala que hay una discontinuidad entre el lenguaje humano y otros sistemas de comunicación más primitivos, entonces propone que el lenguaje es un producto secundario del

desarrollo del cerebro humano y surgió en un solo paso (Chomsky, N., 2003: 120-123).

Por el contrario, el lingüista Steven Pinker y el psicólogo Paul Bloom han argumentado que el lenguaje al ser una estructura biológica demasiado compleja sólo pudo haber evolucionado por medio de los mecanismos de la selección natural y que éste tendría un carácter adaptativo. Afirman, además, que el proceso debió ser gradual (Pinker, S. y Bloom, P., 1990:708-711). Es evidente que la posesión de un lenguaje articulado tiene un valor adaptativo para la organización del grupo posibilitando a los miembros obtener alimentos, cazar, advertir de peligros, establecer alianzas, transmitir y adquirir información cultural, entre otras (Olarrea, A., 2010: 34). La interrogante aquí sería saber si lo que ha estado sujeto a la selección natural ha sido la facultad lingüística *per se* o si sólo algun(os) elemento(os) que la componen.

En el año 2002, Noam Chomsky, junto con Mark Hauser y William Tecumseh Fitch, publicaron un artículo en el que Chomsky se retracta parcialmente de la postura defendida años atrás, ya que en el artículo se menciona que algunas de las características del lenguaje humano se pueden explicar por selección natural. En esta publicación se hace una distinción terminológica de la facultad del lenguaje en dos sentidos, para discriminar que componentes son específicos del lenguaje humano y cuáles no. El primero es la facultad del lenguaje en sentido amplio (FLB por sus siglas en inglés *Faculty of Language in the Broad sense*) que incluye un sistema sensorio-motor, un sistema

conceptual-intencional y un mecanismo computacional para la recursividad¹⁴. El otro es la facultad del lenguaje en sentido estricto (FLN por sus siglas en inglés *Faculty of Language in the Narrow sense*) que está incluido parcialmente en la FLB y su propiedad central es la recursión atribuida a la sintaxis estricta. Mientras que hay mecanismos compartidos de la FLB con la comunicación de otros animales, la FLN es exclusivamente humana. Algunos de los componentes principales de la FLB han estado sujetos a la selección y perfeccionados en la reciente historia evolutiva de los seres humanos, aunque la FLB en conjunto tiene una historia evolutiva ancestral. En contraste, la FLN evolucionó recientemente en nuestra especie pero, los autores del artículo, no afirman que sea una adaptación como tal (Hauser, M. *et al.*, 2002: 1571-1573). En suma, esta propuesta fragmenta la facultad del lenguaje en componentes, y cada uno de ellos tendría su propia historia evolutiva, y posiblemente algunos no serían adaptaciones, en oposición a Pinker y Bloom que declaran que el lenguaje íntegro es una adaptación.

Ray Jackendoff fue un lingüista que apoyó las ideas de Pinker y Bloom. Propone a detalle las etapas lingüísticas necesarias para pasar de un protolenguaje a un lenguaje moderno (Jackendoff, R., 2010:320). La idea del protolenguaje, una forma de lenguaje rudimentario sin estructura gramatical, fue propuesta en un principio por Derek Bickerton; pero, a diferencia de Jackendoff, él plantea que el paso de un protolenguaje a un lenguaje fue por un salto repentino

¹⁴ Para los autores de este artículo la recursividad, que es la propiedad fundamental de la FLN, “toma un conjunto finito de elementos y produce un conjunto potencialmente infinito de expresiones discretas. Esta capacidad del FLN produce infinidad discreta” (Hauser, M. *et al.*, 2002: 1571).

causado por una mutación (Bickerton, D., 1995:69), esto estaría de acuerdo a la idea de Chomsky de que el lenguaje emergió de manera repentina.

Por lo que se refiere a los planteamientos vistos hasta el momento, se pueden distinguir dos perspectivas generales sobre la evolución del lenguaje (Fitch, W.T., 2012: 629) (Figura 15), que se describen a continuación:

- *Evolucionismo*¹⁵: esta perspectiva enfatiza una continuidad desde un sistema precursor que pudo ser la comunicación vocal primate o la comunicación gestual. En cualquier caso el sistema precursor se fue transformando haciéndose más rico y elaborado hasta asemejarse a la complejidad del lenguaje humano, todo este proceso fue de forma gradual y sin cambios abruptos. Dentro de esta perspectiva se ubican las ideas de Steven Pinker (Pinker, S. y Bloom, P., 1990), Ray Jackendoff (Jackendoff, R., 2010) y Michael C. Corballis (Corballis, M.C., 2004).
- *Puntuacionista*: en esta segunda perspectiva se recalca la diferencia entre el lenguaje humano y otros sistemas de comunicación, y se postula que ciertos aspectos del lenguaje tiene un origen saltacionista. En esta perspectiva se integrarían las interpretaciones dadas por Noam Chomsky (Chomsky, N., 2003) o Dereck Bickerton (Bickerton, D., 1995).

Hay una tercera perspectiva que es favorecida por el biolingüista japonés Kazuo Okanoya (Fitch, W.T., 2012: 630) (Figura 15), la cual es:

¹⁵ Fitch en este artículo se refiere a esta perspectiva como *Naive Evolutionist*, que se traduce como evolucionismo ingenuo (Fitch, W.T., 2012: 629).

- *Pre-adaptacionista*: en esta perspectiva se propone un enfoque multi-componente para la evolución del lenguaje. Dicho de otra manera, la perspectiva pre-adaptacionista menciona que se requiere la confluencia de múltiples mecanismos biológicos para el desarrollo del lenguaje y cada uno de ellos pudo tener una historia evolutiva diferente. Así, algunos aspectos se desarrollaron de otros rasgos presentes en otras especies (por ejemplo, la vocalización), mientras que otros serian novedades que surgieron desde la divergencia del linaje de los chimpancés (por ejemplo, la sintaxis recursiva).

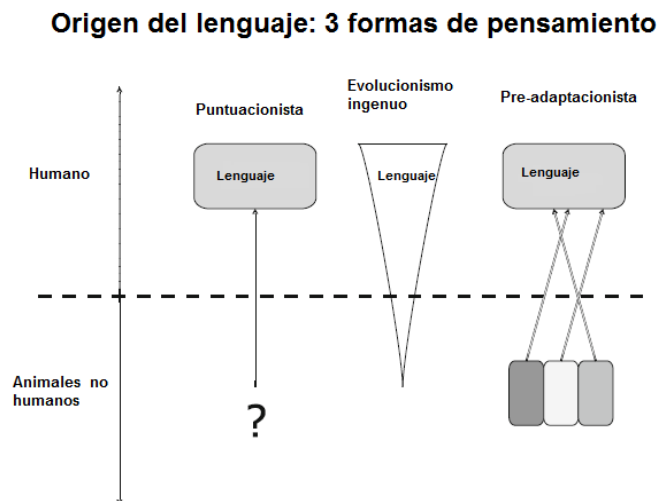


Figura 15 Representación de tres formas de pensamiento sobre la evolución del lenguaje. En la perspectiva puntuacionista el lenguaje surge sin un precursor. En el evolucionismo ingenuo hay una continuidad y expansión gradual. En la tercera perspectiva, la pre-adaptacionista, hay una recombinaión de rasgos pre-existentes (Fuente: Fitch, W.T., 2012: 630).

W. Tecumseh Fitch plantea una modificación a esta última perspectiva, a la que nombro “exaptacionista” (Figura 16). Él sugiere una cascada de innovaciones, cada innovación creó las pre-condiciones para que las siguientes fueran

funcionales y adaptativamente favorecidas. En cada etapa surgió un nuevo sistema de protolenguaje con sus propias características pero careciendo de otras presentes en el lenguaje actual. En cada una de esas etapas, parte de los sistemas biológicos pre-existentes fueron co-optados para un nuevo uso, y cada evento exaptativo creó nuevas presiones selectivas para los homíninos de las siguientes generaciones, ocurriendo así una cascada de exaptaciones que llevó hasta un lenguaje tal como es en la actualidad. En pocas palabras, la perspectiva que esboza el biólogo evolucionista Fitch es una cascada de mecanismos, sin un orden en particular, que fueron exaptados y seleccionados hasta producir nuestro lenguaje (Fitch, W.T., 2012: 631).

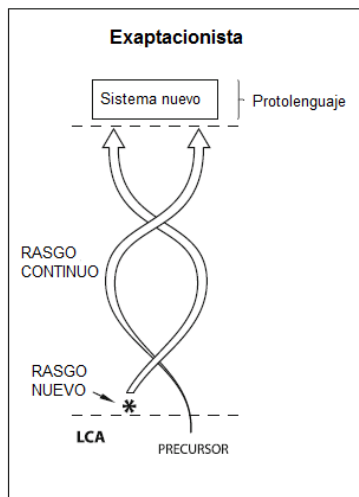


Figura 16 Esquema de la visión exaptacionista de W. Tecumseh Fitch. La figura ilustra una sinergia de exaptación con adaptación: un nuevo rasgo (señalado con el asterisco) surge e interactúa con adaptaciones pre-existentes generando un nuevo rasgo sinérgico diferente al otro. LCA: último ancestro común (Fuente: Fitch, W.T., 2012: 632).

Las explicaciones alternativas, como la anterior, a la hipótesis de que el lenguaje evolucionó estrictamente siendo una adaptación son las que, desde una visión denominada pluralista, invitan a interpretar la evolución del lenguaje por

medio de otros procesos: exaptación, enjuta (en inglés *spandrel*) o limitación (en inglés *constraints*) (Fitch, W.T., 2012: 615; Gould, S. J. y Lewontin, R. C., 1979:581).

Stephen Jay Gould es uno de los autores que apoya esta visión pluralista, y considera que el lenguaje humano es una exaptación, Noam Chomsky también concuerda con esta concepción (Gould, S.J., 1991:61). Esto quiere decir que el lenguaje podría haber tenido una función distinta a la comunicación en un principio, pero después pudo haber sido co-optado para una función comunicativa.

Por otro lado, la capacidad del lenguaje puede ser una enjuta¹⁶, es decir un subproducto no seleccionado del desarrollo que surgió de otra característica seleccionada (Gould, S. J. y Lewontin, R. C., 1979:592). En este caso, el lenguaje podría haber surgido como un efecto secundario del desarrollo cerebral. Para Fitch el lenguaje en su totalidad no sería una enjuta, pero algunos componentes del lenguaje seguramente sí lo serían (Fitch, W.T., 2005: 216).

El término limitaciones abarca a diversos factores que impiden que la selección natural optimice plenamente un rasgo a su función, a consecuencia la selección puede conducir a la formación de otros rasgos que no son adaptaciones (Fitch, W.T., 2012: 615). Algunos componentes del lenguaje pueden ser caracterizados dentro de las limitaciones, así que se debe reconocer que muchos aspectos del lenguaje no son propiamente adaptaciones para su función actual,

¹⁶ Stephen Jay Gould y Richard C. Lewontin sugirieron el término *spandrel* al hacer una analogía con una estructura arquitectónica que hace referencia al espacio triangular que se forma entre dos arcos de una bóveda. En algunas catedrales tienen una función ornamental, pero ese no es su fin, pues son sólo un subproducto arquitectónico (Gould, S. J. y Lewontin, R. C., 1979:582).

más bien reflejan limitaciones en el desarrollo y la filogenia sobre mecanismos cognitivos y de aprendizaje relacionados al lenguaje. Fitch enfatiza la importancia fundamental de las limitaciones en los procesos evolutivos, cree que no han sido tan estimadas en el reciente trabajo de evolución del lenguaje y en general en la comprensión de la cognición humana, por lo que sugiere que con un mejor entendimiento, proporcionado por la evo-devo, de las limitaciones en el desarrollo y filogenéticas, se las podrá integrar dentro del estudio de la evolución del lenguaje (Fitch, W.T., 2012: 616, 627).

El lenguaje es beneficioso para cualquier ser humano contemporáneo, y lo ha sido durante miles de años, pero desde un punto de vista pluralista, se debe discernir qué aspectos del lenguaje son adaptaciones, exaptaciones o resultantes de limitaciones (Fitch, W.T., 2012: 629). No obstante, un panorama pluralístico en la evolución del lenguaje o en la cognición humana aún es controvertido.

Existen propuestas en las que se destaca el factor social en la evolución del lenguaje. Una de ellas es la formulada por Robin Dunbar, él señala que el origen del lenguaje fue para reemplazar al *grooming*, que es la práctica de acicalar el pelo a los semejantes; permitiendo usar el tiempo de esta práctica para una interacción social más eficiente (Dunbar, R., 2010: 271). Por otra parte, Daniel Dor y Eva Jablonka proponen que la evolución del lenguaje fue impulsada por la evolución cultural. El lenguaje surgió entonces como una tecnología de comunicación desarrollada colectivamente. Esta nueva tecnología creó un nuevo ámbito de comunicación que arrastró procesos cognitivos y genes individuales a

una dinámica co-evolutiva que produjo finalmente una capacidad comunicativa como la nuestra (Dor, D. y Jablonka, E., 2014: 16).

Se ha recurrido a la evidencia fósil de antepasados homíninos para determinar tanto el tiempo en que se originó el lenguaje, así como los procesos biológicos implicados en su evolución. Pero ha sido muy difícil obtener conclusiones precisas, porque el lenguaje no fosiliza, ni tampoco las estructuras anatómicas que lo hacen posible.

En este caso, se ha recurrido al estudio de evidencias indirectas: (1) restos anatómicos de los que se podrían inferir la existencia de un aparato fonador que sí fosilizan, por ejemplo, el hueso hioides, (2) elementos simbólicos: entre éstos pueden ser ejemplos la utilización de herramientas, la presencia de enterramientos y las manifestaciones artísticas, (3) modelos endocraneales, es decir, la superficie interna de los huesos del cráneo, que permite analizar la morfología externa del encéfalo de homíninos extintos (Benítez-Burraco, A., 2009: 291).

A partir del análisis de los modelos endocraneales se ha inferido que en el cerebro de la especie *Australopithecus africanus*, que vivió aproximadamente hace 2.4-3.5 millones de años, podría ya estar presente el área de Broca (Tobias, P.V. 2003: 1193) al igual en el *Homo habilis* que surgió hace aproximadamente 2.5 millones de años (Wilkins, W. K. y Wakefield, J., 1995: 161-182). Además, se ha detectado en el *Homo habilis* el inicio del descenso de la laringe y una complejidad cultural, de acuerdo al estudio de sus piezas líticas y de su supuesta sociabilidad

(Campillo-Valero, D. y Garcia-Guixé, E., 2005: S5). No obstante, con estas evidencias no se puede asegurar la existencia o no de un tipo de lenguaje.

Se han publicado diversos reportes sobre la capacidad lingüística de *Homo neanderthalensis*. Por un lado, se considera que los neandertales no tenían un lenguaje igual al de los seres humanos modernos, quizás habrían tenido un protolenguaje (Lorenzo, G., 2007:150). Por otro lado, se piensa que al tener los neandertales la misma variante de *FoxP2* que *Homo sapiens* se confirma la presencia en esta especie de un lenguaje como el nuestro, y que la evidencia molecular de *FoxP2* coincide con otras pruebas; tales como la similitud en la morfología del hueso hioides, el diámetro del canal hipoglósico, huesos del oído para evaluar las capacidades auditivas y la existencia de elementos simbólicos en neandertales (Trinkaus, E., 2007: R918).

A pesar de que los neandertales pudieron haber tenido un lenguaje igual o similar al del ser humano moderno, no se puede afirmar que *FOXP2* fuera el responsable directo de dicha capacidad, más bien se debe tener cautela con este tipo de inferencias; porque incluso si en nuestra especie la función específica de *FOXP2* no es entendida completamente, en los neandertales sería cuestionable aún más. Las inferencias de este tipo entran en el problema 'forma y función' que Antonio Benítez Burraco y Víctor M. Longa enuncian de la siguiente manera: "Dada una especie extinta EE que presenta una secuencia génica G idéntica a la secuencia G presente en una especie viviente EV, y dada la relación de G con la función F en EV, no cabe inferir sin más que EE contaba con F" (Benítez-Burraco, A. y Longa, V. M., 2011: 51).

La idea anterior no toma en cuenta los diversos mecanismos moleculares relacionados a un gen que determinan su función. Asumiendo que las secuencias codificadoras del gen sean realmente idénticas en ambas especies, podrían ser diferentes en otros aspectos. Por un lado, estaría la regulación de la expresión de *FoxP2*, las diferentes isoformas de la proteína y factores externos que pueden originar modificaciones epigenéticas. Por otro lado, suponiendo que los genes blanco de *FoxP2* sean iguales y regulados de la misma manera en ambas especies, no se sabe si algunos han sido objeto de selección positiva como ha sucedido en nuestra especie (Benítez-Burraco, A. y Longa, V. M., 2011: 55-57).

Como es claro, no se tienen datos de toda la información anterior en el *FoxP2* de los neandertales, por lo que este gen en esta especie en otro contexto podría haber desempeñado otra función. Para entender mejor este contexto es necesario primero la secuenciación completa del gen y después tratar de obtener toda la información relacionada a ese gen, de esta manera se podría llegar a inferir la participación de *FoxP2* en la comunicación de esa especie. En pocas palabras, la presencia de dos secuencias génicas idénticas ya no es suficiente para inferir las mismas capacidades en especies diferentes (Benítez-Burraco, A. y Longa, V. M., 2011: 62).

Una alternativa al análisis del registro fósil, es hacer especulaciones de ancestros extintos a partir de la comparación con las habilidades de comunicación de otros primates, cuyas relaciones filogenéticas con los seres humanos modernos son conocidas, pero también las comparaciones con otros vertebrados nos podrían proporcionar información valiosa. De esta manera se pueden

identificar elementos del lenguaje compartidos que habrían evolucionado gradualmente de un antepasado común de los primates, así como elementos nuevos, que fueron fundamentales para el lenguaje humano. Esta comparación se facilita si se percibe al lenguaje compuesto de múltiples elementos que interactúan y se evita buscar una sola característica que defina al lenguaje (Fitch, W. T., 2012: 614).

Determinados componentes del lenguaje tienen homólogos o análogos en otras especies y se pueden comparar, mientras que otros son únicos de la especie humana que evolucionaron desde la separación del linaje de los chimpancés, por ejemplo, el control fino vocal o la habilidad para generar nuevos elementos dentro del lenguaje (Fedurek, P. y Slocombe, K.E., 2011: 173) o bien, la sintaxis y la semántica (Fitch, W. T., 2012: 614).

El aprendizaje vocal es un componente que está presente en otros linajes no primates, por ejemplo, aves o ballenas. En primates las vocalizaciones son poco o nada aprendidas, no obstante algunos ajustan la estructura acústica de sus llamados de acuerdo a las circunstancias sociales, pero no son comparables a las habilidades de aprendizaje en el lenguaje de seres humanos. Algunos elementos similares con primates son las representaciones simbólicas o la referencia funcional en los llamados de alarma de los monos Vervet, las combinaciones de llamados que proporcionan diferentes mensajes, los sistemas gestuales en primates no humanos, la posibilidad de dialectos en primates, que por supuesto hay en los seres humanos. Estos tipos de dialectos podrían haber evolucionado en respuesta a la misma presión de selección de distinguir a los miembros de

diferentes grupos (Fedurek, P. y Slocombe, K.E., 2011: 153-173). Entender la historia evolutiva de estos elementos y otros, en los simios más cercanos al ser humano, permitirá entender la complejidad del lenguaje humano.

Si otros grupos de primates tienen un lenguaje similar al nuestro ha sido objeto de un debate que comenzó en el siglo XIX cuando Friedrich Max Müller, en *Lectures on the science of language* (1863), declara que lenguaje y razón son una barrera que separa a los seres humanos de otros animales. Pero el debate tomó más fuerza con las ideas presentadas por Richard Garner, quien, a través del uso del fonógrafo como medio de investigación, afirmaba que dicha barrera expresada por Müller no existía, más bien él aseguraba que algunos primates sí tienen un habla con sentido de los cuales se podría haber desarrollado el lenguaje humano. En oposición, Conwy Lloyd Morgan refutó la idea de Garner con la pronunciación de su “canon”, en 1892 que enuncia lo siguiente: “En ningún caso una actividad animal debe interpretarse como el resultado del ejercicio de una facultad psíquica superior si ésta puede ser fácilmente interpretada como el resultado del ejercicio de una facultad que está por debajo en la escala psicológica”. Este debate culminó con Floy Washburn al establecer el hecho de que los animales no tenían un lenguaje (Radick, G., 2007: 29, 86, 51, 296).

A partir de aquel momento, la atracción por indagar si en los primates más relacionados al ser humano hay o entienden un lenguaje se ha preponderado a lo largo de la historia de la ciencia. Este gran interés ha propiciado investigaciones como las de Dorothy Cheney, Robert Seyfarth y Peter Marler (1980) en monos

Vervet, cuyos primates tienen distintos tipos de llamado para advertir sobre una amenaza (leopardo, águila o serpiente) (Radick, G., 2007: 309).

Fue en las década de los sesenta que se comenzó con una serie de estudios en los que se pretendía enseñar a diferentes simios (chimpancés, bonobos, gorilas y orangutanes) a producir y entender el lenguaje. Entre dichos estudios se pueden citar los realizados con Washoe, Koko, Kanzi y Nim Chimpsky. Los resultados no fueron muy concluyentes, inclusive ocurrieron algunas dificultades fisiológicas, más que limitaciones cognitivas, para que estos primates pudieran producir sonidos. De estos estudios se puede deducir que hay aspectos del lenguaje que no son únicos en los seres humanos como es adquirir un léxico y hacer combinaciones no aleatorias de estos elementos léxicos. Otro punto interesante en estos estudios fue que la comunicación gestual o de signos fue más exitosa que la vocal (Fitch, W. T., 2005: 166-168; Radick, G., 2007: 321).

4.3 *FOXP2* y la evolución del lenguaje

La evolución del lenguaje ha sido un tópico muy controversial que ha desencadenado abundantes publicaciones tratando el tema con diferentes enfoques. Con el advenimiento de la secuencia del genoma humano se ha logrado un mejor entendimiento de las bases genéticas del lenguaje. Esto quiere decir, que los conocimientos que han surgido recientemente en la genética del siglo XXI han aportado información valiosa a un debate que ha persistido desde mediados del siglo XIX.

Un ejemplo sería el gen *FOXP2*. Su descubrimiento ha sido el punto inicial para asentar los cimientos sobre los que se construye la investigación genética del lenguaje y ha amplificado la discusión acerca de la relación genes y lenguaje. Las primeras impresiones de *FOXP2* fue una relación directa con el lenguaje etiquetándolo como el “gen del lenguaje”, el “gen de la gramática” o el “gen del habla”.

La biología en general ha sido genocéntrica por varias décadas. El lingüista español Víctor Manuel Longa cree que la razón del origen de dicho genocentrismo deriva del neo-darwinismo, al establecer que la evolución es solamente un cambio en las frecuencias génicas. Ahora bien, esta concepción está siendo cuestionada por el surgimiento de nueva información ampliada y concreta sobre el material genético (Longa, V.M. 2006:201). En este sentido se debe limitar el significado de *FOXP2* y asimilar que la relación entre genes y lenguaje es extremadamente compleja e indirecta. En consecuencia, la incorporación de *FOXP2* en las propuestas evolutivas del lenguaje debe hacerse de una manera prudente.

Las investigaciones de *FOXP2* han sido trascendentes en el debate de la evolución del lenguaje, pero su intervención se intensifica más con la secuenciación de este gen en muestras extraídas de huesos de neandertales; repercutiendo de este modo en la paleoantropología. Más allá de las conclusiones que se puedan inferir sobre el lenguaje de estos antepasados homíninos, el hallazgo es de vital importancia; primero porque se puede deducir una línea del tiempo de la evolución de la secuencia del gen; y segundo, al ser de los pocos casos de análisis de DNA de muestras del Pleistoceno que al parecer se

realizaron bajo los controles necesarios (Trinkaus, E., 2007: R918)¹⁷ sería un sólido ejemplo de la aplicación de métodos moleculares al estudio de DNA fósil.

Con el registro paleontológico se ha tratado de determinar el curso de la evolución del lenguaje, se ha recurrido a: modelos endocraneales, huesos para la reconstrucción de tractos vocales, huesos del oído para evaluar las capacidades auditivas e indicadores indirectos de manifestaciones simbólicas (Trinkaus, E., 2007: R918). El estudio de *FOXP2* no desplaza estas evidencias si no que ofrece un nuevo ángulo para reevaluarlas y ver la coincidencia con ellas.

La importancia de *FOXP2* en las discusiones evolutivas sobre el lenguaje radica en diferentes características relacionadas con este gen. Para empezar, es claro, que es relevante para el funcionamiento correcto del lenguaje y de otros sistemas de comunicación animal, lo que permite realizar análisis comparativos con otras especies cercanas y lejanas evolutivamente, rastreando los elementos compatibles en la comunicación entre especies, al ser tan similar su secuencia entre los vertebrados, las diferencias en relación a este gen son claves para entender su funcionamiento en cada especie. Los datos obtenidos a partir de las investigaciones en este gen, proporcionan algunas referencias necesarias para entender la historia evolutiva de una característica que no fosiliza, incluso puede ser un suplemento adicional para comprender la evolución de otras características cognitivas, ya que se expresa en circuitos neuronales que tienen otras funciones a parte del lenguaje (Lieberman, P., 2007:52). Adicionalmente, al ser la proteína que

¹⁷ En su publicación Krause mostró las evidencias de sus controles para verificar que sus muestras estaban libres de contaminación (Krause, J. *et al.*, 2007:1909), no obstante en Coop, G., *et al.* 2008 se sugiere que se deben hacer controles adicionales.

codifica un factor de transcripción, es un primer peldaño para conocer la evolución molecular que hay detrás del lenguaje. Por último, la evidencia de que estuvo sometido a selección positiva lo posiciona como un gen importante para un fenotipo específico en la evolución humana, en este caso el lenguaje.

Especialistas muy reconocidos en el tema de la evolución del lenguaje tales como Philip Lieberman (Lieberman, P., 2007) y Michael C. Corballis (Corballis, M.C., 2004) han volteado su mirada a *FOXP2* para integrarlo dentro de sus teorías. Por otra parte, investigadores dedicados a la biología molecular o las neurociencias, por ejemplo, el equipo de trabajo de Cecilia S.L. Lai (Lai, C.S.L. *et al.*, 2003) o de Simon E. Fisher (Fisher, S.E. y Marcus, G.F., 2006), han considerado los debates clásicos de la evolución del lenguaje para entender la función del gen en un contexto evolutivo. De esta manera, *FOXP2* sería un elemento que refuerce la colaboración interdisciplinaria para el estudio de la evolución del lenguaje.

A primera vista, *FOXP2* podría apoyar la idea que apela que el lenguaje surgió con una sola mutación, pero como se ha dejado claro en esta tesis *FOXP2* no es un gen que le da un lenguaje completo a una especie y por lo tanto su mutación no lo originaria; más bien, *FOXP2* favorecería la concepción de que la evolución del lenguaje fue gradual.

Hay diferentes opiniones acerca de cuál fue el rol de *FOXP2* en la evolución del lenguaje. Por ejemplo, Ray Jackendoff y Steven Pinker aceptan que la secuencia de dicho gen ha estado sujeta a selección natural en los seres

humanos, pero consideran que no hay certeza de si fue seleccionado para el lenguaje *per se* o para el desarrollo de la praxis orofacial (Jackendorff, R. y Pinker, S., 2005: 215). Otros autores incluyen a *FOXP2* en la FLB y no en la FLN, por ser un gen conservado que se encuentra en todos los mamíferos y está involucrado en las funciones sensorimotoras, que están integradas en la FLB (Fitch, W. *et al.*, 2005:190).

El gen *FOXP2* también ha sido citado en teorías que apoyan tanto una evolución del lenguaje gestual como vocal.

Las hipótesis sobre la evolución del lenguaje se han centrado frecuentemente en el área de Broca y el área de Wernicke. El área de Broca, en la circunvolución frontal inferior, junto con el área de Wernicke, en la circunvolución temporal superior, son consideradas, los sustratos específicos de la producción y comprensión del lenguaje, respectivamente. Esta propuesta surge desde un enfoque clásico que apoya la idea de un cerebro modular¹⁸. Sin embargo, esta concepción ha cambiado, identificando a estas dos áreas en un circuito, todavía poco conocido, compuesto tanto por estructuras corticales como subcorticales (Fisher, S. y Marcus, G. *et al.*, 2006: 11).

La corteza frontal agranular del macaco (*Macaca nemestrina*) fue subdividida en distintas áreas, entre estas se identificó el área F5 que se localiza

¹⁸ En este modelo clásico el lenguaje es localizado en centros cerebrales específicos y se basa en lesiones cerebrales, por ejemplo el área de Broca se relaciona al lenguaje por la lesión que hay en dicha región que causa el desarrollo de una afasia (Fisher, S. y Marcus, G. *et al.*, 2006: 11).

en la parte rostral de la corteza premotora ventral, esta área se relaciona con los movimientos de las manos y boca (Rizzolatti, G. *et al.*, 1996: 131).

Se considera que el área de Broca de los seres humanos es homóloga al área F5 de los macacos. Las razones para apoyar dicha homología son que ambas se localizan dentro de la corteza agranular frontal y su citoarquitectura es muy similar (Figura 17). Pero funcionalmente hay diferencias, ya que Broca es una área más comúnmente relacionada con el lenguaje, mientras que F5 es un área encargada del movimiento de las manos (Rizzolatti, G. y Arbib, M.A., 1998: 189).

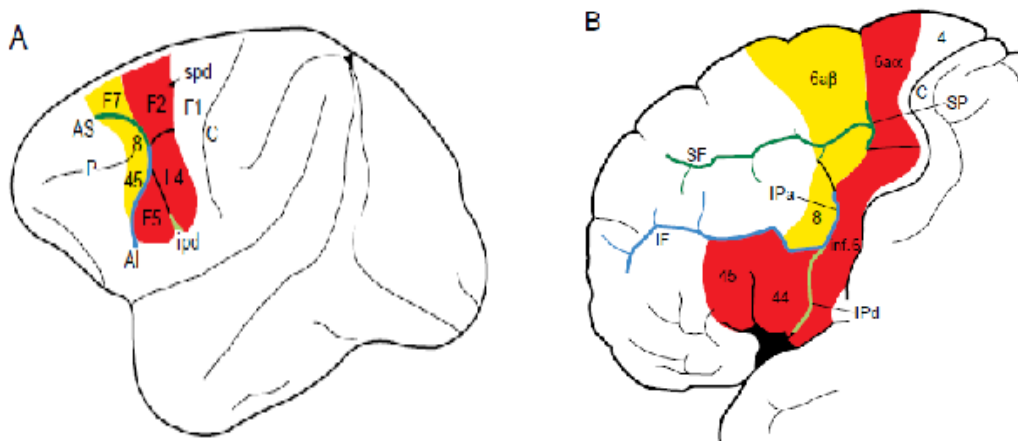


Figura 17 Mapa de la parte caudal del lóbulo frontal en el macaco (A) y las posibles homólogas con la corteza frontal del ser humano (B). Las áreas homólogas están en amarillo y rojo (Fuente: Rizzolatti, G. y Arbib, M.A., 1998: 191).

En el área F5 se han identificado las llamadas neuronas espejo. Estas neuronas están implicadas en el control motor manual, y se activan al ejecutar algunas acciones, por ejemplo, alcanzar o manipular objetos, al igual que cuando se observa a otros individuos realizar tales acciones (Rizzolatti, G. y Arbib, M.A., 1998: 190; Ferrari, P. *et al.*, 2003: 1703).

Lo anterior sugiere en primer lugar que el área del macaco F5 es el precursor anatómico del área de Broca, y en segundo lugar que las neuronas espejo parecen intervenir en la evolución del lenguaje. Estas conclusiones apoyan la idea de que el lenguaje evolucionó a partir de gestos manuales, más que de señales vocales o llamados como los emitidos por primates actuales.

La idea de la evolución del lenguaje a partir de gestos ha sido especulada por los filósofos del siglo XVIII y, desde ese momento ha sido apoyada con algunas variaciones. Esta teoría propone que el lenguaje se desarrolló a partir de una antigua forma de comunicación mediante gestos manuales (Gentilucci, M. y Corballis, M., 2006: 950). El bipedalismo en los homíninos permitió la liberación de las manos, para así desempeñar otras actividades una de ellas la comunicación manual. Algunos gestos de la boca podrían haber sido añadidos al sistema manual para formar un sistema gestual manual-facial combinado (Gentilucci, M. y Corballis, M., 2006: 951).

Un apoyo a la teoría gestual es que los intentos de enseñar lenguaje oral a otros primates no han tenido tanto éxito como los diseñados con signos manuales. En la década de los cuarenta, una pareja de científicos crió una chimpancé a la que llamaron Viki, al intentar enseñarle a pronunciar palabras, sólo lograron algunas palabras parecidas a mamá, papá y *cup* (taza). Pero en el caso de Washoe, una chimpancé criada por la pareja Gardner, fue diferente, pues a Washoe le enseñaron una lengua de signos americanos; en tres años y medio logró usar los signos que correspondían a más de 100 palabras (Radick, G., 2007: 318-319). Esta es una prueba de que el control voluntario está más desarrollado

de forma manual que vocalmente en los primates más relacionados al humano (Gentilucci, M. y Corballis, M., 2006: 951). Otras evidencias que apoyan la teoría gestual son que los niños en sus primeros años utilizan gestos para comunicarse y los lenguajes gestuales aparecen de manera espontánea en sordomudos. Todo esto indica una predisposición genética para la comunicación gestual (Olarrea, A., 2010: 87-88).

De acuerdo con lo anterior, Michael C. Corballis ha propuesto que la mutación del gen *FOXP2* en el linaje humano fue el evento más reciente en la incorporación de la articulación vocal dentro del sistema espejo y en el refinamiento del control del lenguaje (Figura 18). Así que sugiere una posible relación entre *FOXP2* y el sistema de neuronas espejo en el área F5 de los macacos. Este vínculo podría haber tenido consecuencias para la evolución del área de Broca y su papel en el habla, apoyando a la teoría gestual (Corballis, M.C., 2004: 96).

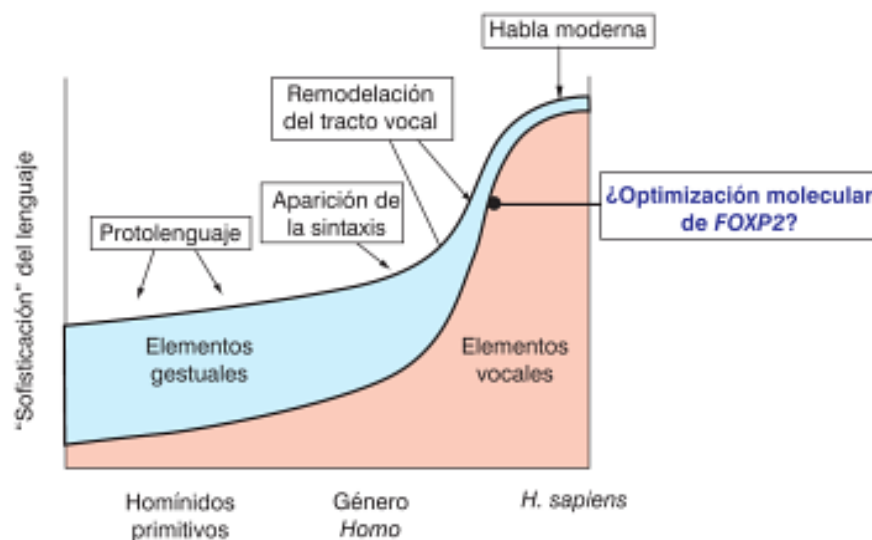


Figura 18 Esquema de la evolución del lenguaje en el linaje de los homínidos (Fuente: Benítez-Burraco, A., 2009: 326).

Una hipótesis alternativa es que las mutaciones acumuladas en *FOXP2* en los seres humanos generaron un cambio en las propiedades de la proteína que codifica, lo que permitió amplificar las funciones asociadas inicialmente al área de Broca, por medio de la modificación de determinadas neuronas, de esta manera facilitar las funciones más complejas de la sintaxis o mejorando el procesamiento fonológico y/o la memoria de trabajo verbal (Benítez-Burraco, A., 2009: 324, Corballis, M.C., 2004: 96).

Las hipótesis anteriores se relacionan de manera específica al área de Broca, no obstante *FOXP2* claramente está implicado en el desarrollo embriológico de otras áreas cerebrales (Haesler, S. *et al.*, 2004: 3164; Lai, C.S.L. *et al.*, 2003: 2457; Teramitsu, I. *et al.*, 2004: 3159), que se integran en circuitos neuronales que regulan diferentes capacidades motoras y procesos cognitivos (Lieberman, P., 2007: 52). A partir de esta evidencia, existe otra hipótesis plausible sobre la implicación de *FOXP2* en la evolución del lenguaje. En este escenario evolutivo, las formas ancestrales del gen fueron primordiales para la conformación de circuitos que incluyen estructuras corticales y subcorticales, tales circuitos fueron reclutados posteriormente para el aprendizaje y la producción de tareas secuenciales relacionadas al lenguaje como es la sintaxis y la fonación (Benítez-Burraco, A., 2009: 325; Fisher, S.E. y Marcus, G.F., 2006: 17). Dentro de estos circuitos los ganglios basales son una pieza fundamental, y en el pinzón cebra esta área es el sustrato neuronal para ejecutar el aprendizaje de las vocalizaciones (Haesler, S. *et al.*, 2004: 3164-3175). Por lo tanto, la hipótesis planteada anteriormente postula que el lenguaje humano habría evolucionado a

partir de sistemas neuronales encargados de la vocalización en otros animales, algo que choca con la tesis de la evolución gestual apoyada por Michael C. Corballis (Corballis, M.C., 2004: 95-96).

La perspectiva de la biología evolutiva del desarrollo o evo-devo, puede ser considerada para entender la evolución del lenguaje. La modificación de los procesos de desarrollo regulados por redes de genes está implicada en la evolución de algunas características. Un principio básico de la evo-devo es que los fenotipos pueden variar entre las especies, pero los procesos que subyacen el desarrollo son a menudo los mismos, incluso los mismos genes (Fitch, W.T., 2012: 621); así que en el desarrollo de ciertas adaptaciones morfológicas, que no están directamente relacionados con una ascendencia en común sino con una evolución convergente, pueden estar actuando de manera similar ciertas vías de regulación molecular. Entonces, suponiendo que los sistemas de comunicación entre diferentes animales son ejecutados por módulos genéticos conservados, el enfoque evo-devo provee un marco teórico para estudiar estos módulos en la evolución del lenguaje humano (Scharff, C. y Petri, J., 2011: 2124).

A partir de la idea anterior, se ha sugerido que *FoxP2* puede ser un caso de homología profunda (en inglés *deep homology*), este concepto hace referencia a que “la formación y diferenciación de muchas estructuras, tales como los ojos, miembros y corazones- tan divergentes morfológicamente entre los diferentes *phyla* que se pensaba que han evolucionado de forma totalmente independiente- son regidos por un conjunto similar de genes y algunos circuitos de regulación genéticos profundamente conservados” (Carroll, S.B., 2008:28). De ahí la idea de

que *FoxP2* y la red molecular con la que interactúa, pueden ser parte de un conjunto de “herramientas moleculares” esenciales para el aprendizaje sensorimotor, proceso que es dirigido por los circuitos córtico-estriatal y cortico-cerebelar en humanos, ratones y pájaros canores. No obstante, esa misma red de regulación genética de *FoxP2* en varias especies fue reclutada y modificada mínimamente (Carroll, S.B., 2005: 1159-1166). La red molecular asociada a *FoxP2* puede constituir uno de las limitaciones que canalice los patrones evolutivos hacia resultados similares, tal como el aprendizaje vocal, un comportamiento que evolucionó de manera convergente en humanos y aves (Scharff, C. y Petri, J., 2011: 2125-2126). Si hay pocos cambios en todos los mamíferos, *FoxP2* podría ser un posible candidato para formar parte de las limitaciones sobre la adaptación (Fitch, W.T., 2012: 622). La expectativa es que con el aumento de la información sobre las redes de regulación moleculares en las que *FoxP2* participa, y de su función en los diferentes sistemas de vertebrados, se podría llegar a asegurar que *FoxP2* es un caso más de "homología profunda", y sería una nueva justificación para el trabajo comparativo en este gen, abarcando una amplia variedad de especies.

Los datos de *FoxP2* pueden ser útiles para diseñar una línea del tiempo de la evolución del lenguaje en el linaje de los homínidos. Hay un cierto acuerdo de que los *Australopithecus* probablemente no tenían un lenguaje (Bickerton, D., 2007: 524), para algunos autores *H. habilis*, especie que se remonta a más de 2 m.a., ya tenía algún tipo de lenguaje (Campillo-Valero, D. y Garcia-Guixé, E., 2005: S5; Wilkins, W. K. y Wakefield, J., 1995: 161-182). Entre los paleontólogos y

arqueólogos hay una aceptación limitada de que el lenguaje humano sea un fenómeno reciente, más bien algunos argumentan que el lenguaje debió estar presente por lo menos en los neandertales (Trinkaus, E., 2007: R918). En este contexto, se corresponde la datación calculada por Krause de *FoxP2* (300 000 - 400 000 años) (Krause, J. *et al.*, 2007: 1911). Las evidencias expuestas por diversos académicos coinciden en que probablemente hubo algún tipo de protolenguaje en los antepasados homíninos, aunque no hay un acuerdo sobre cómo era ese sistema de protolenguaje (Bickerton, D., 2007: 524).

Para otros autores, un lenguaje tan completo y complejo se formó recientemente, hace aproximadamente 200 000 años. Los cambios de aminoácidos en la secuencia de FOXP2 concuerdan, en este sentido, con la aparición de los humanos anatómicamente modernos, es decir con el *Homo sapiens* (Figura 18), en los que ya hay tanto una anatomía plena para el habla, de la que otros homínidos arcaicos carecen, así como cerebros completamente capaces de efectuar procesos lingüísticos (Lieberman, P., 2007: 59).

Ahora bien, los cambios en el sitio de unión para POU3F2 (Figura 19) (Maricic, T. *et al.*, 2012: 848-849) en *FOXP2* fueron más recientes y coinciden con lo que se considera la transición cultural del paleolítico medio al superior que fue aproximadamente entre 43 000 - 35 000 años. Este periodo es protagonizado por una “revolución” cultural y en el comportamiento, porque hay muchas innovaciones creativas en la elaboración de herramientas, en el arte en cuevas, en los ritos funerarios, y en general en las manifestaciones simbólicas, incluso se sugiere que

el desarrollo de un lenguaje fue el que propició nuevos productos culturales en el paleolítico superior (Mellars, P., 2002: 32-35).

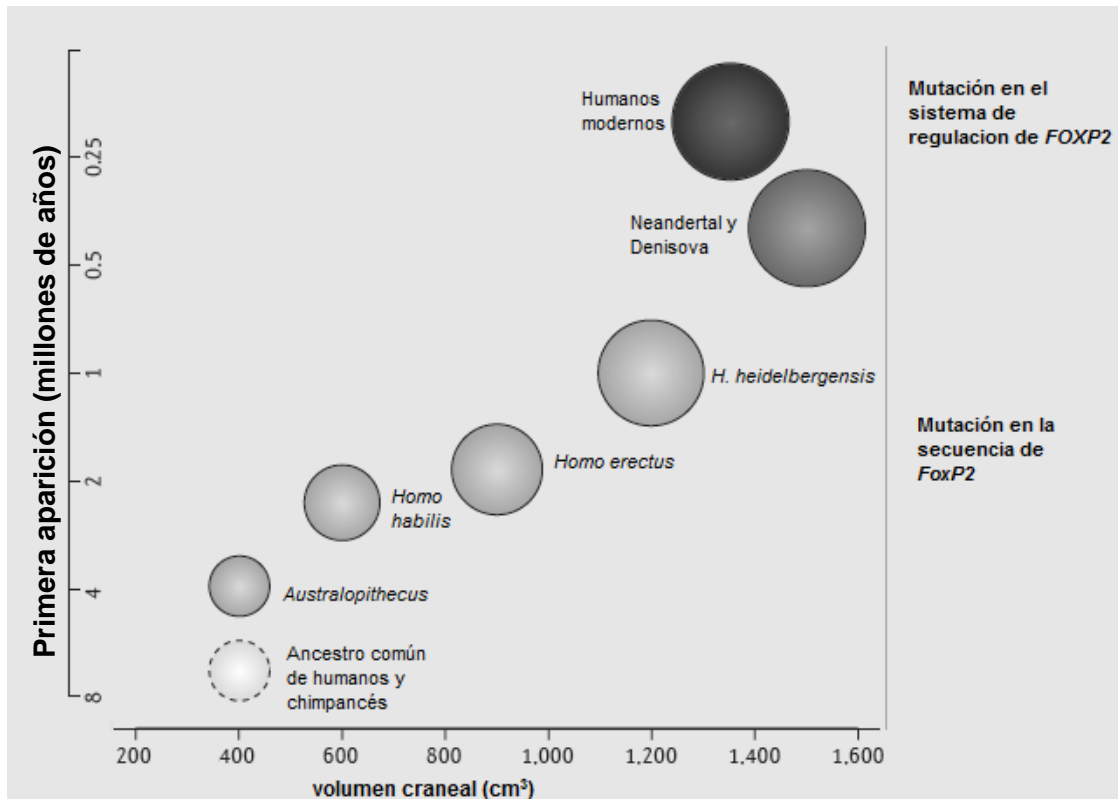


Figura 19 Datación de las posibles mutaciones en *FoxP2* en el linaje de los homínidos. En esta figura se indica que los cambios en la secuencia en *FoxP2* fueron en *H. heidelbergensis*, ancestro común de neandertal y *H.sapiens*, mientras que en el sistema de regulación de *FOXP2* fueron después de la divergencia de *Homo sapiens* y neandertales (Modificado a partir de Somel, M. *et al.*, 2013: 113).

En lo que atañe a la perspectiva de los hallazgos de *FOXP2* en la evolución del lenguaje, se concluye lo siguiente: 1) *FOXP2* no fue el gen que originó el lenguaje. Aunque su descubrimiento e historia evolutiva ha logrado grandes avances en la comprensión de la evolución del lenguaje, es sólo una parte de las bases genéticas del lenguaje, tal como se indica en Gacto, M. *et al.*, 2006: “el gen *FOXP2* humano es *necesario* pero no *suficiente* para la adquisición del lenguaje”

(Gacto, M. *et al.*, 2006: 124). Por tanto, al aceptar que no es el gen del lenguaje, se refuta una vez más la visión tradicional de que hay genes exclusivos para algún rasgo. 2) El lenguaje no es ni una facultad monolítica, ni hay áreas cerebrales exclusivas para su funcionamiento, más bien, los distintos componentes del lenguaje son ejecutados por mecanismos que operan en circuitos y están en relación con otros procesos cognitivos, esto de acuerdo al patrón de expresión de *FOXP2* en estructuras corticales y subcorticales. 3) La función de *FOXP2* en el lenguaje es a través del reclutamiento y del ajuste fino de rutas neuronales preexistentes en otras especies, no de la creación de nuevas *ex novo*. 4) El origen del lenguaje no fue abrupto producto de la mutación de un solo gen, *FOXP2* es más consistente con un escenario gradualista, donde hay una acumulación de pequeños cambios genéticos, morfológicos y sociales. 5) Los datos de *FOXP2* no son suficientes para discernir si el lenguaje fue una adaptación, una exaptación o una enjuta. 4) La selección positiva de *FOXP2* en el linaje humano implicó cambios en la historia reciente humana en aspectos que forman parte del lenguaje, por ejemplo, en los movimientos orofaciales o en la arquitectura cerebral.

Una cuestión evidente es que la evolución del lenguaje debió de haber implicado complejas interacciones de genes, que intervienen en diferentes procesos cognitivos, así como otros aspectos, por un lado cambios anatómicos, tales como el descenso de la laringe o modificaciones en el control motor de la respiración (Gacto, M. *et al.*, 2006: 124), y por otro una mejora en los mecanismos

neuronaes. Finalmente, todo lo anterior fue acompañado por un ámbito social y cultural, que tuvo un efecto sobre las capacidades lingüísticas.

Los nuevos datos que vayan surgiendo sobre *FOXP2* serán fundamentales para las publicaciones referentes a la evolución del lenguaje. Es importante resaltar, al igual que se ha hecho a lo largo de esta tesis, que no sólo se deben tomar en cuenta los cambios de aminoácidos en la secuencia, sino también entender e integrar los complejos procesos e interacciones que hay detrás de este gen, en las explicaciones evolutivas del lenguaje.

Conclusión

En este trabajo se realizó un análisis comparativo del gen *FoxP2*, entre diferentes especies de primates. El gen en cuestión es un gen con relevancia en diferentes campos de estudio, ya que tiene un papel fundamental en los trastornos del lenguaje, es pieza fundamental en el desarrollo del cerebro, y está involucrado en los sistemas de comunicación de diversos animales, por ejemplo, en el canto de algunas aves, en las vocalizaciones ultrasónicas de ratones, y por supuesto, en el lenguaje humano. Además, por su alto grado de conservación filogenética, las diferencias asociadas a este gen tienen un gran significado evolutivo.

Los resultados más relevantes, a partir de la comparación de *FoxP2*, son, por un lado, su alta similitud en la secuencia de aminoácidos entre distintas especies, tanto cercanas como lejanas a la especie humana; por lo tanto, es un gen muy conservado en los diferentes taxa, y ha desempeñado una función elemental en las diferentes especies. Por otro lado, las diferencias que hay entre las secuencias de humanos y chimpancés, la especie más emparentada al ser humano, genera sólo dos cambios de aminoácidos en la proteína que codifica el gen. Dichos cambios podrían ser cruciales para el desarrollo y la evolución del lenguaje humano.

Sin embargo, se debe tomar en cuenta que la sola presencia de estos dos cambios no puede ser la causa directa de las capacidades lingüísticas, es decir, la secuencia completa de un genoma no nos dará la comprensión total del fenotipo. Es necesario ir más allá de la secuencia.

FoxP2 es un factor de transcripción. Esto conlleva a pensar que los verdaderos efectos de esta proteína están en la regulación de otros genes. Por ejemplo, entre la proteína del ser humano y la del chimpancé hay una regulación diferencial de otros genes, lo cual puede ser fundamental para entender las diferencias fenotípicas, en cuanto al lenguaje, entre especies. Incluso los mecanismos epigenéticos, que en este caso exhibe el gen CNTNP2 pueden repercutir de manera indirecta en la función de FoxP2 entre las diferentes especies.

Por una parte FoxP2 regula la expresión de otros genes, pero por otra parte este gen parecería que está regulado de una manera muy precisa por otros factores de transcripción, *splicing* alternativo, epigenética, modificaciones post-traduccionales y otros elementos *cis*. A pesar de que su patrón es muy similar entre las especies, los mecanismos que lo regulan podrían provocar diferencias en la expresión temporal o en las poblaciones neuronales de cada área cerebral, que serían importantes para su función en el lenguaje. Inclusive, parece estar involucrado en una compleja red de regulación dinámica al formar dímeros con otras proteínas.

FOXP2 llegó a ser considerado el gen del lenguaje, e incluso algunos autores establecían que es el responsable directo de la evolución de un lenguaje en los seres humanos. Pero no podemos afirmar que las mutaciones de un sólo gen sea capaz de desarrollar una capacidad tan compleja, es decir, el lenguaje no evolucionó con la mutación de un solo gen. Más bien, la transición de un primate que no tiene lenguaje, al ser humano que si lo posee, debe haber involucrado

múltiples eventos y la intervención de otros factores, por ejemplo, una anatomía idónea del tracto bucofaríngeo o aspectos sociales. Las mutaciones en este gen en el linaje humano podrían estar involucradas de manera indirecta, tal vez como último paso, en la evolución del lenguaje, al intervenir en el desarrollo de los movimientos orofaciales y en las bases neuronales necesarias para el lenguaje, por ejemplo, en los ganglios basales o en el cerebelo, incluso en el área de Broca.

Se debe destacar que *FOXP2* ha estado bajo una evolución acelerada producto de la selección positiva. El hecho de que hay evidencias para apoyar dicha selección positiva, indica que es un gen relevante para la historia evolutiva del ser humano.

En cuanto a la incorporación de *FOXP2* en las explicaciones evolutivas, parece que ha sido primordial para la comprensión del curso de la evolución del lenguaje. Varios autores lo mencionan dentro de sus publicaciones, sin embargo no se aventuran a relacionarlo directamente con la emergencia del lenguaje, sino que lo vinculan con la evolución de ciertos componentes de esta capacidad. La mayoría de la bibliografía consultada concuerda en que aún falta mucho por conocer sobre este gen y solamente así se entenderá su función precisa en la evolución del lenguaje.

Por lo tanto, el estudio de este gen podría ser el primer paso para desentrañar la estructura y el funcionamiento de las redes moleculares que hay en el cerebro, que contribuyen al lenguaje humano. Nuevos datos sobre: el patrón específico de expresión, las interacciones con otras proteínas, la coexpresión con

otras moléculas, la caracterización de los sitios consenso de sus genes blanco, las modificaciones postraduccionales de su proteína, los sistemas que la regulan, entre otras, permitirá realizar estudios comparativos para saber cómo se fueron generando las diferencias evolutivas en el humano y así integrar de una manera más óptima a *FOXP2* dentro de la evolución del lenguaje.

Anexo

Test de neutralidad

El test de Tajima (1989) y el test de Fay y Wu (2000) son pruebas estadísticas de neutralidad.

Test de Tajima

El test de Tajima, basado en el estadístico D , hace una comparación entre las diferencias de nucleótidos en las secuencias entre pares $\hat{\theta}_{\pi}$ con el número total de sitios segregantes $\hat{\theta}_S$, que son la cantidad de sitios polimórficos en la muestra. Este método necesita sólo los datos de polimorfismo de la secuencia de DNA. Para hacer la estimación de θ se usa: $\theta = 4N\mu$, donde N = tamaño poblacional efectivo y μ = tasa de mutación.

El estadístico de Tajima D se calcula a partir de la diferencia entre $\hat{\theta}_{\pi}$ y $\hat{\theta}_S$ dividida por la desviación estándar de $\hat{\theta}_{\pi}$ y $\hat{\theta}_S$:

$$D = \frac{\hat{\theta}_{\pi} - \hat{\theta}_S}{\sqrt{\text{var}(\hat{\theta}_{\pi} - \hat{\theta}_S)}}$$

De acuerdo a la teoría neutral se espera que los valores de $\hat{\theta}_{\pi}$ y $\hat{\theta}_S$ sean aproximadamente iguales, en este caso el valor de D es igual a 0. Pero si D es significativamente menor a 0, puede que se deba a: un aumento en el tamaño de la población, a la selección purificadora, a un barrido selectivo o a la selección de

fondo. Si D es significativamente mayor a 0, indica que está actuando la selección estabilizadora o el tamaño de la población disminuyó.

Test Fay y Wu

El test Fay y Wu, basado en el estadístico H , se calcula a partir de la diferencia entre $\hat{\theta}_\pi$, que es más influenciado por los alelos en frecuencias intermedias, y $\hat{\theta}_H$, que es más influenciado por los alelos de alta frecuencia. Entonces, el estadístico H se mide así:

$$H = \hat{\theta}_\pi - \hat{\theta}_H$$

Del cual $\hat{\theta}_H$ es calculado de la siguiente manera:

$$\hat{\theta}_H = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{2S_i i^2}{n(n-1)},$$

Donde, S_i es el número de variantes derivadas encontradas i veces en una muestra de n cromosomas.

Por otra parte, $\hat{\theta}_\pi$ es calculado de la siguiente manera:

$$\hat{\theta}_\pi = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{2S_i i(n-i)}{n(n-1)}$$

La diferencia del estadístico H en comparación con el estadístico D es que mientras que D compara alelos de baja e intermedia frecuencia, H compara alelos de intermedia y alta frecuencia. La prueba H no sólo usa los datos de

polimorfismos también necesita una especie *outgroup* para detectar estados derivados (no ancestrales). De este modo H detecta las desviaciones en el espectro de frecuencias esperado bajo un modelo neutral, si hay un exceso de alelos derivados de alta frecuencia es una señal de selección positiva y el valor de H es negativo. Si el valor es igual a 0 es que las secuencias evolucionaron neutralmente.

Referencias

- Ayub, Q. *et al.* 2013. "FOXP2 targets show evidence of positive selection in european populations". *The American Journal of Human Genetics*. 92 (5): 696-706.
- Benítez-Burraco, A. 2009. "Genes y lenguaje: aspectos ontogenéticos, filogenéticos y cognitivos". Barcelona: Reverté.
- Benítez-Burraco, A. y Longa, V.M. 2011. "El papel del ADN fósil en Paleoantropología: FOXP2, neandertales y lenguaje". *Zephyrus*. 67: 45-68.
- Bertranpetit, J. y Junyent, C. 2000. "Viaje a los orígenes. Una historia biológica de la especie humana". Barcelona: Ediciones Península.
- Bickerton, D. 1995. "Language and human behavior". Seattle: University of Washington.
- Bickerton, D. 2007. "Language evolution: a brief guide for linguists". *Lingua*. 117: 510-526.
- Bickerton, D. 2014. "Some Problems for Biolinguistics". *Biolinguistics*. 8: 73-96.
- Bonkowsky, J.L. y Chien, C.B., 2005. "Molecular cloning and developmental expression of foxP2 in zebrafish". *Developmental Dynamics*. 234 (3): 740-746.
- Bonkowsky, J. L. *et al.* 2008. "Domain-specific regulation of foxP2 CNS expression by *lef1*". *BMC Developmental Biology*. 8: 103.
- Bowers, J.M. *et al.*, 2013. "Foxp2 mediates sex differences in ultrasonic vocalization by rat pups and directs order of maternal retrieval". *The Journal of Neuroscience*. 33(8):3276-3283.
- Bradley, B. J. 2008. "Reconstructing phylogenies and phenotypes: a molecular view of human evolution". *Journal of Anatomy*. 212: 337-353.
- Campillo-Valero, D. y Garcia-Guixé, E. 2005. "Origen y evolución del lenguaje". *Revista de Neurología*. 41 (Supl 1): S5-S10.
- Carbone, L. *et al.* 2014. "Gibbon genome and the fast karyotype evolution of small apes". *Nature*. 513 (7517):195-201.
- Carlsson, P. y Mahlapuu, M. 2002. "Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism". *Developmental Biology*. 250 (1): 1-23.

- Carroll, S.B. 2005. "Evolution at two levels: on genes and form". *PLoS Biology*. 3 (7):1159-1166.
- Carroll, S.B. 2008. "Evo-Devo and an expanding evolutionary synthesis: a genetic theory of morphological evolution". *Cell*. 134: 25-36.
- Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. 2005. "Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome". *Nature*. 437: 69-87.
- Chomsky, N. 2003. "Sobre la naturaleza y el lenguaje". Madrid: Cambridge University Press.
- Condro, M.C. y White, S.A. 2014. "Recent Advances in the Genetics of Vocal Learning". *Comparative cognition & behavior reviews*. 9: 1-24.
- Coop, G. *et al.*, 2008. "The timing of selection at the human FOXP2 gene". *Molecular Biology and Evolution*. 25(7):1257-1259.
- Corballis, M. 2004. "FOXP2 and the mirror system". *Trends in cognitive sciences*. 8(3):95-96.
- Dor, D. y Jablonka, E. 2014. "Why we need to move from gene-culture co-evolution to culturally driven co-evolution". En: Dor, D. *et al.* *The social origins of language*: 15-30. Oxford: Oxford University Press.
- Dunbar, R., 2010. "Grooming, Gossip and the Evolution of Language". Londres: Faber and faber.
- Ebeling, M. *et al.* 2011. "Genome-based analysis of the nonhuman primate *Macaca fascicularis* as a model for drug safety assessment". *Genome Research*. 21 (10):1746-1756.
- Enard, W. *et al.* 2002. "Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language". *Nature*. 418: 869-872.
- Enard, W., *et al.* 2009. "A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice". *Cell*. 137(5): 961-971.
- Fedurek, P. y Slocombe, K.E. 2011. "Primate vocal communication: a useful tool for understanding human speech and language evolution?" *Human Biology*. 83(2): 153-173.

- Ferland R. J., *et al.* 2003. "Characterization of Foxp2 and Foxp1 mRNA and protein in the developing and mature brain". *The journal of comparative neurology*. 460 (2): 266-279.
- Ferrari, P. *et al.* 2003. "Mirror neurons responding to the observation of ingestive and communicative mouth actions in the monkey ventral premotor cortex". *The european journal of neuroscience*. 17(8):1703-14.
- Fisher, S. E. *et al.* 1998. "Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder". *Nature genetics*. 18: 168-170.
- Fisher, S. E. y Marcus, G. F. 2006. "The eloquent ape: genes, brains and the evolution of language". *Nature Reviews Genetics*. 7:9-20.
- Fitch, W. *et al.* 2005. "The evolution of the language faculty: clarifications and implications". *Cognition*. 97 (2): 179-210.
- Fitch, W.T. 2005. "The evolution of language: a comparative review". *Biology and Philosophy*. 20:193–230.
- Fitch, W.T. 2012. "Evolutionary developmental biology and human language evolution: constraints on adaptation". *Evolutionary biology*. 39(4):613-637.
- Fleagle, J.G. 2013. "Primate Adaptation and Evolution: 3rd Edn". (3^a ed.). San Diego, California: Elsevier.
- French, C.A. *et al.* 2007. "Generation of mice with a conditional Foxp2 null allele". *Genesis*. 45: 440-446.
- Fu, L. *et al.* 2014. "Multiple microRNAs regulate human FOXP2 gene expression by targeting sequences in its 3' untranslated region". *Molecular Brain*. 7:71
- Fujita, E. *et al.* 2008. "Ultrasonic vocalization impairment of Foxp2 (R552H) knockin mice related to speech–language disorder and abnormality of Purkinje cells". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105 (8): 3117-3122.
- Gacto, M 2006. "Lenguaje, genes y evolución". *RESLA*. 19: 119-128.
- García, R. 2008. "Las Huellas de la Evolución (Una historia en el límite del caos)". España: Publicaciones digitales S.A.
- Gentilucci, M. y Corballis, M. C. 2006. "From manual gesture to speech: a gradual transition". *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 30 (7): 949–960.

- Gopnik, M. y Crago, M. B. 1991. "Familial aggregation of a developmental language disorder". *Cognition*. 39: 1-50.
- Gould, S.J. 1991. "Exaptation: A crucial tool for evolutionary psychology". *Journal of Social*. 47: 43-65.
- Gould, S. J. y Lewontin, R.C.1979. "The spandrels of San Marco and the Panglossian program: a critique of the adaptationist programme". *Proceedings of the Royal Society of London*. 205 B (1161): 581-598.
- Gould, S.J. y Vrba, E.S. 1982. "Exaptation-a missing term in the science of form". *Paleobiology*. 8(1): 4-15.
- Gräff, J. *et al.*2011." Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes". *Physiological Review*. 91(2):603-649.
- Groszer, M. *et al.* 2008. "Impaired synaptic plasticity and motor learning in mice with a point mutation implicated in human speech deficits". *Current Biology*. 18 (5): 354-362.
- Haesler, S. *et al.* 2004. "FoxP2 expression in avian vocal learners and non-learners". *The journal of neuroscience*. 24 (13): 3164-3175.
- Haesler, S. *et al.* 2007. "Incomplete and inaccurate vocal imitation after knockdown of FoxP2 in songbird basal ganglia nucleus area X". *PLoS Biology*, 5(12):e321.
- Hamilton, M.B. 2009. "Population Genetics". EUA: Wiley-Blackwell.
- Hauser, M. *et al.* 2002. "The Faculty of Language: what is it, who has it and how did it evolve?" *Science*. 298: 1569-1579.
- Higashino, A. *et al.* 2012. "Whole-genome sequencing and analysis of the Malaysian cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*) genome". *Genome Biology*.13 (7): R58.
- Hurst, J.A. *et al.* 1990. "An extended family with a dominantly inherited speech disorder". *Developmental medicine and child neurology*. 32:347-355.
- International Human Genome Sequencing Consortium. 2001. "Initial sequencing and analysis of the human genome". *Nature*. 409 (6822): 860-921.
- International Human Genome Sequencing Consortium. 2004. "Finishing the euchromatic sequence of the human genome". *Nature*. 431 (7011): 931-945.

- Jablonka, E. y Raz, G. 2009. "Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution". *The quarterly review of biology*. 83 (2):131-176.
- Jackendoff, R. y Pinker, S. 2005. "*The nature of the language faculty and its implications for evolution of language (reply to Fitch, Hauser, and Chomsky)*". *Cognition*. 97: 211-225.
- Jackendoff, R. 2010. "Fundamentos del lenguaje: mente, significado, gramática y evolución". México, D.F.: Fondo de cultura económica.
- Kaestner, K. H. *et al.* 2000. "Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors". *Genes & Development*. 14: 142-146.
- Kelley, J.L. y Swanson, W.J. 2008. "Positive selection in the human genome: from genome scans to biological significance". *Annual review of genomics and human genetics*. 9:143-160.
- King, M.C. y Wilson, A. C. 1975. "Evolution at two levels in humans and chimpanzees". *Science*. 188: 107-116.
- Konopka, G. *et al.* 2009. "Human-specific transcriptional regulation of CNS development genes by FOXP2". *Nature*. 462 (7270): 213-217.
- Krause, J. *et al.* 2007. "The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neandertals". *Current Biology*. 17: 1908-1912.
- Lai, C.S.L. *et al.* 2000. "The SPCH1 region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder". *American Journal of Human Genetics*. 67(2):357-368.
- Lai, C.S.L. *et al.* 2001. "A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder". *Nature*. 413:519-523.
- Lai, C.S.L. *et al.* 2003. "FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder". *Brain*. 126: 2455-2462.
- Li, G. *et al.* 2007. "Accelerated FoxP2 evolution in echolocating Bats". *PLoS ONE*. 2(9): e900.
- Li, S. *et al.* 2004. "Transcriptional and DNA binding activity of the Foxp1/2/4 family is modulated by heterotypic and homotypic protein interactions". *Molecular and Cellular Biology*. 24(2):809-822.

- Li, W. H. y Saunders, M.A. 2005. "News and views: The chimpanzee and us". *Nature*. 437: 50–51.
- Lieberman, P.2007. "The evolution of human speech. Its anatomical and neural bases". *Current Anthropology*.48:39-66.
- Liégeois, F. *et al.* 2003. "Language fMRI abnormalities associated with FOXP2 gene mutation". *Nature neurosciences*. 6:1230-1237.
- Lindblad-Toh, K. *et al.* 2011. "A high-resolution map of human evolutionary constraint using 29 mammals". *Nature*. 478(7370):476-482.
- Locke, D.P. *et al.* 2011. "Comparative and demographic analysis of orangutan genomes". *Nature*. 469: 529-533.
- Lorenzo, G. 2007. "¿Y si el lenguaje tiene cien mil años?: explorando las consecuencias de la datación del FOXP2 humano". *Revista de filosofía de las ciencias de la vida*. 15 (27): 143-163.
- Maricic, T. *et al.*, 2012." A Recent Evolutionary Change Affects a Regulatory Element in the Human FOXP2 Gene". *Molecular Biology and Evolution*. 30(4):844-852.
- Marmoset Genome Sequencing and Analysis Consortium, 2014. "The common marmoset genome provides insight into primate biology and evolution". *Nature Genetics*. 46(8):850-857.
- Matsunaga E. y Okanoya K. 2009. "Evolution and diversity in avian vocal system: an Evo-Devo model from the morphological and behavioral perspectives". *Development, growth & differentiation*. 51(3):355-367.
- Mellars, P. 2002. "Archaeology and the origins of modern humans: European and African perspectives". *Proceedings of the British Academy*. 106: 31-47.
- Meredith, L.J. 2015. "The Key Regulator for Language and Speech Development, FOXP2, is a Novel Substrate for SUMOylation". *Journal of Cellular Biochemistry*. DOI 10.1002/jcb.25288
- Mizutani, A. *et al.* 2007. "Intracellular distribution of a speech/language disorder associated FOXP2 mutant". *Biochemical and biophysical research communications*. 353: 869-874.
- Olarrea, A. 2010. "Orígenes del lenguaje y selección natural". Madrid: Equipo Sirius.

- Olson M. V. y Varki, A. 2003. "Sequencing the chimpanzee genome: insights into human evolution and disease". *Nature reviews, genetics*. 4: 20-28.
- Pääbo, S., 2014. "The human condition – a molecular approach". *Cell*. 157: 216-226.
- Perry, G. H. 2012. "A genome sequence resource for the aye-aye (*Daubentonia madagascariensis*), a nocturnal lemur from Madagascar". *Genome Biology and Evolution*. 4(2):126-135.
- Pinker, S. y Bloom, P. 1990. "Natural language and natural selection". *Behavioral and Brain Sciences*. 13 (4): 707-784.
- Prado-Martínez, J. *et al.*, 2013. "Great ape genetic diversity and population history". *Nature*. 449:471-475.
- Ptak, S. E. *et al.*, 2009. "Linkage disequilibrium extends across putative selected sites in FOXP2". *Molecular Biology and Evolution*. 26(10):2181-2184.
- Prüfer, K. *et al.* 2012. "The bonobo genome compared with the chimpanzee and human genomes". *Nature*. 486: 527-531.
- Prüfer, K., 2014. "The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains". *Nature*. 505(7481):43-49.
- Radick, G. 2007. "The Simian Tongue: The long debate about animal language". Londres: University of Chicago press.
- Reich, D. *et al.* 2010. "Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia". *Nature*. 468:1053-1060.
- Reimers-Kipping S, *et al.* 2011. "Humanized Foxp2 specifically affects cortico-basal ganglia circuits". *Neuroscience*. 175:75-84.
- Rhesus Macaque Genome Sequencing and Analysis Consortium. *et al.* 2007. "Evolutionary and biomedical insights from the Rhesus macaque genome". *Science*. 316: 222-234.
- Rizzolatti, G. 1996. "Premotor cortex and the recognition of motor actions". *Brain research, Cognitive brain research*. 3 (2):131-141.
- Rizzolatti, G y Arbib, M.A. 1998. "Language within our grasp". *Trends in neurosciences*. 21 (5):188-194.
- Ruvolo, M. 2004. "Comparative primate genomics: the year of the chimpanzee". *Current Opinion in Genetics and Development*.14: 650-656.

- Scally, A. *et al.* 2012. "Insights into hominid evolution from the gorilla genome sequence". *Nature*. 483 (7388):169-175.
- Scharff, C. y Petri, J. 2011. "Evo-devo, deep homology and FoxP2: implications for the evolution of speech and language". *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 366(1574):2124-2140.
- Schneider, E. *et al.*, 2014. "Widespread differences in cortex DNA methylation of the "language gene" CNTNAP2 between humans and chimpanzees". *Epigenetics*. 9(4):533-545.
- Schreiweis C. *et al.* 2014. "Humanized Foxp2 accelerates learning by enhancing transitions from declarative to procedural performance". *Proceedings of the National Academy of sciences of the United States of America*. 111 (39): 14253-14258.
- Shu, W. *et al.* 2001. "Characterization of a new subfamily of winged-helix/forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors". *Journal of Biological Chemistry*. 276(29):27488-27497.
- Shu, W. *et al.* 2005. "Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the Foxp2 gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102: 9643-9648.
- Somel, M. *et al.* 2013. "Human brain evolution: transcripts, metabolites and their regulators". *Nature reviews, Neuroscience*. 14(2):112-127.
- Spiteri, E. *et al.* 2007. "Identification of the transcriptional targets of FOXP2, a gene linked to speech and language, in developing human brain". *The American journal of human genetics*. 81 (6): 1144–1157.
- Stroud J. C. *et al.* 2006. "Structure of the forkhead domain of FoxP2 bound to DNA". *Structure*. 14:159-166.
- Takahashi K., *et al.* 2003. "Expression of Foxp2, a gene involved in speech and language, in the developing and adult striatum". *Journal of neuroscience research*. 73: 61-72.
- Takashahi K., *et al.* 2008. "Expression of FOXP2 in the developing monkey forebrain: comparison with the expression of the genes FOXP1, PBX3, and MEIS2". *The journal of comparative neurology*. 509: 180–189.

- Teramitsu, I., *et al.* 2004. "Parallel FoxP1 and FoxP2 expression in songbird and human brain predicts functional interaction". *The journal of neuroscience*. 24 (13): 3152-3163.
- Tobias, P.V. 2003. "Encore Olduvai". *Science*. 299 (5610): 1193-1194.
- Trinkaus, E. 2007. "Human evolution: Neandertal gene speaks out". *Current Biology*. 17: R917-R918.
- Vargha-Khadem, F. *et al.* 1995. "Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 92:930-933.
- Vargha-Khadem, F. *et al.* 1998. "Neural basis of an inherited speech and language Disorder". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 95:12695-12700.
- Vargha-Kadem, F. *et al.* 2005. "FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language". *Nature reviews genetics*. 6:131–138.
- Varki, A. y Altheide, T.K. 2005. "Comparing the human and chimpanzee genomes: searching for needles in a haystack". *Genome research*. 15(12):1746-1758.
- Venter, J.C. *et al.* 2001. "The sequence of the human genome". *Science*. 291 (5507):1304-1351.
- Vernes, S. C. *et al.* 2007. "High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neural targets of FOXP2, a gene mutated in speech and language disorders". *The American journal of human genetics*. 81 (6): 1232-1250.
- Wall, J. D. 2013. "Great ape genomics". *ILAR Journal*. 54(2):82-90.
- Watkins, K. E. *et al.* 2002a. "Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia". *Brain*. 125: 452-464.
- Watkins, K. E. *et al.* 2002b. "MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities". *Brain*. 125: 465-478.
- Webb, D. M. y Zhang, J. 2005. "FoxP2 in song-learning birds and vocal-learning mammals". *The journal of heredity*. 96 (3): 212-216.
- Wilkins, W. K., y Wakefield, J. 1995. "Brain Evolution and Neurolinguistic Preconditions". *Behavioral and Brain Sciences*. 18: 161-226.

Yan, G. *et al.* 2011. "Genome sequencing and comparison of two nonhuman primate animal models, the cynomolgus and Chinese rhesus macaques". *Nature Biotechnology*. 29 (11): 1019-1023.

Zhang, J. *et al.* 2002. "Accelerated protein evolution and origins of human-specific Features. *Foxp2* as an example". *Genetics*. 162: 1825-1835.