



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**CONVERGENCIA EVOLUTIVA DE ALGUNOS  
COMPONENTES GENÉTICOS DE LA COGNICIÓN  
ENTRE CETACEA Y PRIMATES**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**B I Ó L O G O**

**P R E S E N T A:**

**JAIME JERÓNIMO SAINZ DE AGÜERO**



**DIRECTOR DE TESIS:  
LUIS MEDRANO GONZÁLEZ**

**Ciudad Universitaria, CDMX - 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

1. Datos del alumno  
Sainz  
de Agüero  
Jaime Jerónimo  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Ciencias  
Biología  
307507059
2. Datos del tutor  
Dr.  
Luis  
Medrano  
González
3. Datos del sinodal 1  
Dra  
Vivette  
García  
Deister
4. Datos del sinodal 2  
Dr.  
Arturo Carlos II  
Becerra  
Bracho
5. Datos del sinodal 3  
Dr.  
Carlos Sabás  
Cruz  
Fuentes
6. Datos del sinodal 4  
Dr.  
Luis Alonso  
Lemus  
Sandoval
7. Datos del trabajo escrito  
Convergencia evolutiva de algunos componentes genéticos de la cognición entre  
Cetacea y Primates  
168 pp  
2016

## Agradecimientos

Al Dr. Luis Medrano González por haberme aceptado en el Laboratorio de Mastozoología Marina de la Facultad de Ciencias, UNAM; también por haberme aceptado como tesista y permitirme desarrollar este trabajo con su apoyo, libertad y paciencia. También por compartir sus experiencias y conocimientos respecto a los mamíferos, la cognición, la biología molecular, la bioinformática y especialmente la evolución.

A mis padres, Mercedes de Agüero y Jaime Sainz, por haberme apoyado, cuidado y formado por más de 25 años y en particular por tener paciencia en todo el tiempo que tomó esta tesis. También por proporcionar la computadora donde se realizó la mayoría de ésta así como el apoyo para presentar parte de esta investigación en el 1st. Joint Symposium of Evolution and Genomics (24-26 Agosto de 2015) en el CGG, UNAM en Cuernavaca, Morelos.

A la Dra. Vivette García, al Dr. Arturo Becerra, al Dr. Carlos Cruz y al Dr. Luis Lemus por su atención, paciencia, comentarios, sugerencias y correcciones que enriquecieron y estructuraron enormemente este trabajo.

Al apoyo económico del Programa de Becas de Titulación para Exalumnos (PVE) (2014-2015).

A la Arq. Jimena Acosta por su asesoría y enseñanza en el diseño gráfico de esta tesis, particularmente en el uso de Adobe Photoshop CS6 y Adobe Illustrator CS6.

A las siguientes personas e instituciones por hacer de acceso libre su trabajo: a NIH y los miles de colaboradores de GenBank, a EMBL-EBI, SIB, PIR, Weizmann Institute of Science y LifeMap Science por UniProt, InterPro y GenCards (respectivamente), a Michael Keesley por PhyloPic, a todos los creadores de PaleoBioDB, a Andrew Rambaugh y demás creadores de FigTree, a Gliffy Inc. por gliffy (diagramas Fig.1 y Fig. 5), a Masatoshi Nei y Sudhir Kumar por MEGA, a John Huelsenbeck, Bret Larget, Paul van der Mark, Frederick Ronquist, Donald Simon y Maxim Teslenko por MrBayes y a Luis Medrano González por Garnier2.

## Dedicatoria

Al Laboratorio de Mastozoología Marina. A Rodrigo Sainz por tolerarme todos estos años. A los *Jinetes del Apocalipsis*: Alonso Sandoval, José Luis Caldú y Esteban Niaves, quienes junto con Ana M. Flores, Vanessa del Pozo *Oscuro*, Valeria Petrone, Emilio Petrone y Emilio Mora me permitieron sobrevivir los siete años en F. Ciencias. A Ana P. Durán, mi hermana de tesis. A Jimena Acosta por ser una colega en más de una disciplina (incluida la apoptosis). A todos los de Agüero y sus maravillosos acompañantes que han sido familia<sup>1</sup>. A Pablo Sierra porque *ni todo lo bonito es bueno, ni todo lo malo perdura, y nada es para siempre*. A Isabel Ocampo, Marisol Tarriba, Jimena Córdoba, Paulina del Río y Sofía Ocampo por el amor milenario que existe. A Cris MacGregor y Rodrigo Sarmiento. A Giovanna Duffour y Mónica Fernández, mis charales del norte. A Fernanda Pérez L. por este año de reencuentro. A Estefanía Huelgas e Isaac D. Delgado. A Santiago Á. Campero por estar desde el principio. A Bruno N. Arancibia y, finalmente, a Pablo David Goldin, por ser testigo del hundimiento del universo. También a todos los que conozca en un futuro y se lo merezcan, y a los que olvidé.

---

<sup>1</sup> Mercedes de Agüero, Jaime Sainz, Rodrigo Sainz, Mario de Agüero A., Guadalupe Servín, Mario de Agüero S., Alda Villacorta, Opi de Agüero, Alejandro Goveia, Teresa de Agüero, Ximena Barbachano, Constantino Sota, Manuela Sota, Antonia Sota, Xavier Alberto Zolezzi, Mario Jesús de Agüero V., Aura de Agüero, Jose M. Mora, Valentina Mora y Jacinta Barbachano.

<b>I. Antecedentes.....</b>	<b>7</b>
1.1 Cognición a nivel Supraindividuo	
1.2 Cognición a nivel Individuo	
1.3 Cognición a nivel Infraindividuo	
1.4 Convergencia	
1.5 Planteamiento y Preguntas Generales	
<b>II. Objetivos e Hipótesis.....</b>	<b>60</b>
<b>III. Métodos.....</b>	<b>61</b>
<b>IV. Resultados.....</b>	<b>71</b>
<b>V. Análisis y Discusión.....</b>	<b>74</b>
Análisis 1. Variación e identidad génica respecto a evolución convergente	
Análisis 2. Distribución filogenética de los cambios paralelos o convergentes de secuencia y sus rutas entre Primates y Cetacea	
Análisis 3. Ubicación y análisis de selección de los cambios paralelos o convergentes de secuencia en el gen y su correspondencia con la estructura y función proteica	
<b>VI. Conclusiones y Perspectivas.....</b>	<b>126</b>
<b>VII. Referencias.....</b>	<b>136</b>
<b>VIII. Anexos.....</b>	<b>146</b>

## Resumen

La cognición involucra diferentes niveles fenomenológicos y su evolución ha sido de interés para la filosofía y las ciencias. Este trabajo analiza convergencias y paralelismos en genes asociados con enfermedades mentales y cognición entre dos grupos de mamíferos (Primates y Cetacea) que presentan altas capacidades cognitivas y divergieron hace 95 MA.

Se analizaron 588 secuencias de cDNA de 15 genes asociados a procesos de cognición y/o enfermedades mentales pertenecientes a 45 especies de los clados Euarchontoglires y Cetartiodactyla. Las secuencias se alinearon con ClustalW, se construyeron árboles filogenéticos y se hizo un análisis de selección con Mr.Bayes3.2. Se mapearon las homoplasias en un árbol filogenético organísmico utilizando MacClade4.0, se predijo la estructura secundaria proteica con Garnier2 y se asociaron los cambios similares con la estructura y función proteica. Se realizaron 3 análisis:

1. Identidad y Variación Génica: La relación de la cantidad de sustituciones nucleotídicas con la proporción de convergencias y paralelismos aminoácidos identificó 4 grupos evolutivos y funcionales génicos: a) genes de neuroreceptores y proteínas relacionadas, b) genes de enzimas relacionadas a neurotransmisión, c) genes de proteínas involucradas en unión celular y d) genes de proteínas con funciones diversas asociadas a lípidos y membrana.
2. Distribución y tasa de paralelismos y convergencias de aminoácidos dentro y entre Euarchontoglires y Cetartiodactyla: Se encontraron 20 paralelismos y 1 convergencia en 7 genes entre ramas con altas capacidades cognitivas conformando 4 *rutas evolutivas moleculares con relevancia cognitiva* (REMoRCs).
3. Selección y cambios funcionales y estructurales proteicos: Ubicación de 5 convergencias y 19 paralelismos aminoácidos relevantes dentro de los 7 genes y su correspondencia con variación génica, estructura y función proteica y tipo de selección natural ocurriendo en cada posición. Se encontraron 1 convergencia y 3 paralelismos potencialmente importantes para una convergencia evolutiva molecular de la cognición entre cetáceos y primates.

La variación de cada gen en su capacidad de convergir depende de la historia evolutiva del gen, particularmente de la longitud génica, y de la función proteica. Taxonómicamente, la distribución de las convergencias y paralelismos no es homogénea y sugiere un proceso gradual donde linajes con diferentes capacidades cognitivas presentan variación en el número de cambios convergentes y/o paralelos. Algunos de estos cambios parecen afectar en diferente medida sitios muy particulares de la estructura secundaria y terciaria de las proteínas codificadas; estas posiciones se encuentran bajo un patrón de selección conservadora por lo que posiblemente algunas de las convergencias y paralelismos encontrados son resultado de un proceso adaptativo que requiere explorarse con mayor resolución taxonómica e histórica.

## Abstract

Cognition involves the interaction of different organization levels and its evolution has been of major interest for science and philosophy. This work is devoted to search for convergences and parallelisms at genes that have been associated with mental illness and/or cognition between two mammalian groups (Primates and Cetacea) which have remarkable cognitive capacities and diverge since 95 MY.

588 sequences of cDNA that belong to 15 genes (previously associated to cognitive process and/or mental illness) were analyzed for 45 species belonging to the clades Euarchontoglires and Cetartiodactyla. The alignment was made on ClustalW, phylogenetic trees and selection analysis were made on MrBayes3.2, homoplasies were mapped on Macclade4.0, secondary protein structure was predicted on Garnier2 and the results also were linked to protein function and structure obtained from literature. Three analyses were made:

1. Gen Identity and Variation: The relationship between gene nucleotide substitutions and proportion of amino acid convergences and parallelisms identified 4 gene-functional and evolutionary groups: a) genes coding for neuroreceptors and related proteins, b) genes coding for neurotransmission related enzymes, c) genes coding for proteins involved in cellular unions and d) genes coding for proteins involved in membrane and lipid functions.
2. Distribution and amino acid convergence rate between and inside Euarchontoglires and Cetartiodactyla: 19 amino acid parallelisms and 2 convergences from 7 genes belonging to high-cognitive capacities branches that were found tracing four *cognitive relevant molecular evolutionary routes* (REMoRCs).
3. Protein Structural and Functional changes and Selection: Location inside each gene of 19 parallelisms and 5 convergences that were cognitively relevant and their correspondance with genetic variation, protein structure and function as well as with a selection analysis at each position. One convergence and 3 parallelisms of major interest for cognition-related molecular convergence were found among cetaceans and primates.

Convergence capacity varies among genes and might depend on the evolutionary history of each gene, particularly gene length, and also due to the function of the coded protein. From a taxonomic approach, the distribution of convergences and parallelisms varies in each lineage and suggests a gradual process where clades with different cognitive capacities present different number of parallel and convergent changes. Some of these changes apparently affect in different ways and strengths very specific secondary and tertiary protein sites; these positions are under a conservative selection regime suggesting thus that some of the convergences and parallelisms detected might be the result of adaptation. These results require better taxonomic and historic resolution.

## I. Antecedentes

“What is this majority and who are in it? And what do they think and how did they get that way and will they ever change and how the devil did I get caught in this rotten majority?”

*Ray Bradbury –And the Moon Be Still as Bright (1948)*

La cognición es un fenómeno complicado y complejo. Primero debido a los diferentes enfoques y definiciones (generadas a lo largo de mucho tiempo) que ha tenido el concepto desde el ámbito filosófico, biológico, psicológico, antropológico, sociológico, computacional y lingüístico. El enfoque biológico involucra biología molecular, fisiología, etología y ecología. Segundo, el elemento de complejidad, se debe a que diferentes niveles de organización interactúan bajo diferentes propiedades para permitir al individuo tener capacidades cognitivas, es decir, *a) moléculas* (e.g. DNA, RNA, proteínas véase e.g. Burt *et al.* 2002), *b) neuronas y otras células* (e.g. ruta sináptica de la dopamina, neuronas de Von Economo véase e.g. Butti *et al.* 2013 ), *c) redes neuronales y cerebro* (e.g. ruta dopaminérgica, región del habla, cuerpo calloso véase e.g. Marino *et al.* 2007), *d) individuos* (e.g. memoria, agresión, emoción véase e.g. Gallup (1970)), *e) poblaciones, sociedades y culturas* (e.g. elaboración de herramientas, cambio de cantos en ballena jorobada véase e.g. Rendell & Whitehead, 2001) y *f) ambientes y ecosistemas* (e.g. distribuciones espaciales particulares del alimento, ambientes artificiales propicios para la resolución de problemas véase e.g. Würsig (1978)). Estos niveles se relacionan para producir el fenómeno de la cognición. Todos los enfoques de estudio que recibe la cognición tienen algo en común; involucran información y su transformación por entidades delimitadas.<sup>2</sup>

Como se menciona en el párrafo anterior, la cognición es un proceso que involucra diferentes niveles de organización. La forma en que interactúan los diferentes niveles de organización, el tipo de información que comparten y la forma en que lo hacen sigue siendo una de las preguntas fundamentales dentro de la biología. De igual manera, el tipo, manera y cantidad de información heredada, a partir de aprendizaje o medios moleculares, que está involucrada en el desarrollo y evolución de la cognición sigue siendo una discusión abierta. Finalmente, los mecanismos evolutivos involucrados en el origen y desarrollo de la cognición en distintos linajes, especialmente el papel de la selección natural y su interacción con las constricciones de desarrollo, génicas y factores culturales, y los niveles de

---

<sup>2</sup> En los últimos años han comenzado a existir fuertes y diversas críticas a la idea del cerebro como órgano de transformación de información y responsable de la cognición, particularmente a la idea del cerebro como un simple procesador: un análogo a una computadora creada por el hombre (ver Epstein (2016) y Frankish (2016) para un discusión del tema). Ideas recientes incluyen a Bartra (2013) quien sugiere la existencia de redes exocerebrales y prótesis culturales artificiales que limitan el determinismo biológico y compensan las funciones que el cerebro no puede realizar.

organización donde actúan estas fuerzas evolutivas, es la pregunta central del estudio de la evolución de la cognición. En la Figura 1. se esquematiza las relaciones de los diferentes niveles de organización con las unidades de selección aparentemente más comunes (o más estudiadas) y los mecanismos de herencia que permiten la transmisión de la información seleccionada.

Un Nivel de Organización es la clasificación jerárquica que utilizamos para estructurar los sistemas biológicos y aparentemente es resultado de propiedades emergentes que surgieron a lo largo de la evolución. Existen cierto número de niveles acordados casi universalmente, como la célula, sin embargo, cada nivel se puede dividir en otros niveles intermedios (e.g. proteoma puede ser un nivel entre genes y células). Los niveles de organización surgen a partir de un acuerdo conceptual ya que algunos, como población, no son observables (Pavé, 2006).

Los Mecanismos de Herencia son las rutas de transmisión de información de un individuo a otro, estos mecanismos varían en los caracteres que transmiten y en los clados en los que ocurren. Los mecanismos de herencia incluyen la transmisión de DNA y también mecanismos como herencia epigenética, herencia somática, herencia ambiental y herencia conductual y cultural. Estos mecanismos de herencia pueden ocurrir en diferentes momentos en la vida de un organismo (Bondurianski, 2012).

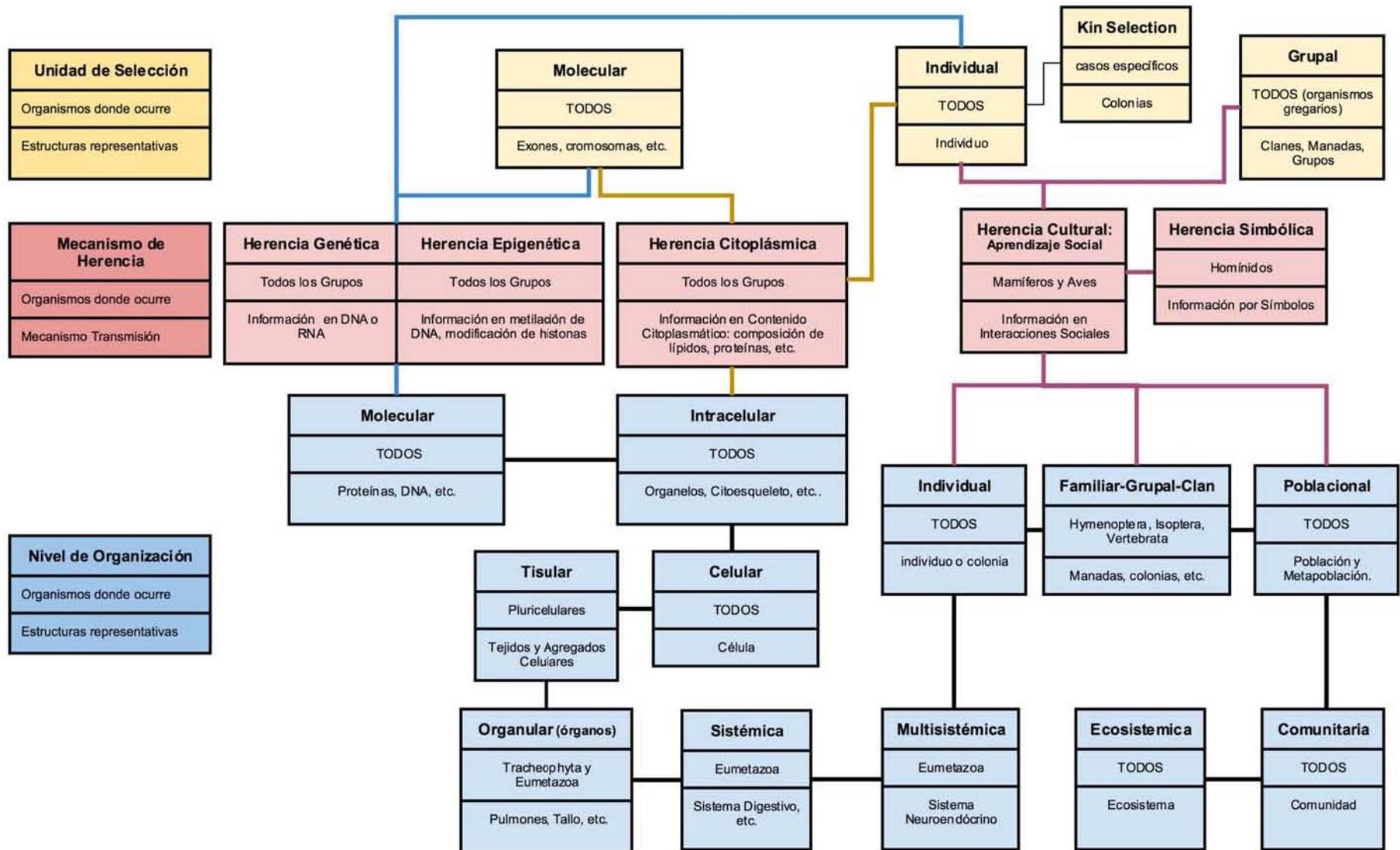
Una Unidad de Selección es cualquier entidad en la que exista variación heredable en la adecuación<sup>3</sup> de ese nivel de organización y que no sea consecuencia de la variación heredable de la adecuación de otro nivel de organización. Por ejemplo, para afirmar que *manada* es una unidad de selección debe existir propagación diferencial entre manadas (unas manadas se reproducen más que otras, no en el sentido de reproducción y número de individuos, si no como conjunto). Aunado a eso, deben existir propiedades exclusivas en *manada* como defensa grupal de depredadores, cuidado aloparental de crías, etc. que corresponda a la adecuación de la unidad de selección: la adecuación de *manada*. Ésta adecuación no es consecuencia de la suma de las adecuaciones de los componentes de *manada*; los individuos (Brandon, 1982).

---

<sup>3</sup> La adecuación es el éxito reproductivo que tiene cierto genotipo o fenotipo en determinado ambiente. Normalmente se mide mediante el cambio de frecuencias en cierto carácter dentro de una población a lo largo de varias generaciones, en genética de poblaciones se calcula por medio de la frecuencia alélica (Wikipedia, 2016)\*.

\* Para una justificación del uso de Wikipedia como fuente confiable ver en esta tesis: 1.2 *Cognición a nivel Individuo*.

# Unidades de Selección, Mecanismos de Herencia y Niveles de Organización Biológica



**Figura 1.** Relación de las Unidades de Selección a través de los diferentes Mecanismos de Herencia con los diferentes Niveles de organización Biológica. **Unidades de Selección:** recuadros amarillos. **Mecanismos de Herencia:** recuadros rojos; **Niveles de Organización:** recuadros azules. **Líneas azules:** conexiones que involucran mecanismos de herencia moleculares. **Líneas amarillas:** conexiones que involucran mecanismos de herencia celulares. **Líneas rojas:** conexiones que involucran mecanismos de herencia culturales. **Líneas negras:** conexiones entre diferentes niveles de organización

En los siguientes bloques se profundiza en la evolución de la cognición en diferentes niveles de organización. Por practicidad y estructura éstos niveles se han dividido en 3 grandes bloques: *1.1. Cognición a Nivel SupraIndividuo*, el cual involucra información respecto a la evolución de la cognición en los niveles de organización ecosistémico, de comunidad, poblacional y familiar/grupal/clan (Ver Fig. 1.), *1.2 Cognición a Nivel Individuo* es un bloque que agrupa información cognitiva relevante en los dos modelos biológicos más importantes dentro de Primates y Cetacea: el chimpané (*Pan troglodytes*) y la tonina (*Tursiops truncatus*), ambos modelos son ampliamente usados en estudios de procesos cognitivos y es en gran parte estos resultados los que respaldan una convergencia cognitiva entre ambos órdenes (Marino, 2002). Finalmente, el bloque *1.3 Cognición a Nivel Supraindividuo* incluye a los niveles de organización molecular, celular, tisular, sistémico, etc. y reúne información sobre la evolución y similitudes en cerebro, fisiología y anatomía cerebral, sinapsis de los cetáceos y primates, además del papel que juegan los genes en la evolución de la cognición y del cerebro.

Aunado a los tres bloques mencionados previamente, en el bloque *1.4 Convergencia* se define y discute el concepto de convergencia y paralelismo, sus aplicaciones en diferentes niveles de organización y se profundiza en la diversidad de tipos de convergencias moleculares y las aproximaciones que se han hecho entorno al tema de ésta tesis: convergencia evolutiva de componentes moleculares de la cognición entre Primates y Cetacea. El bloque *1.5 Planteamiento y Preguntas Generales* cierra los antecedentes con un planteamiento general de la pregunta de esta tesis y una serie de preguntas de investigación básicas a las que este trabajo pretende contribuir.

## 1.1 Cognición a Nivel Supraindividuo

El porqué y cómo ocurrió el desarrollo y evolución de altas capacidades cognitivas sigue siendo un tema de alto interés para la ciencia. Dunbar (1998) divide las teorías sobre el porqué la evolución de la cognición en 4 grandes grupos: *ambientales, sociales, de desarrollo y epifenomenológicas*. Estas hipótesis se pueden comprimir en dos grandes grupos:

- Hipótesis Extrínsecas: donde los procesos y causas son dependientes de los factores ambientales y/o sociales en los que se encuentra una población y los individuos de ésta.
- Hipótesis Intrínsecas: donde los procesos y causas son dependientes del desarrollo o historia de vida del individuo.

Dentro de las Hipótesis Extrínsecas, la hipótesis ambiental se enfoca en la extracción de recursos de dos maneras: dieta (e.g. tipo de alimentación y forma de extracción de alimentos) y territorio (e.g. tamaño del territorio/área de hogar, rutas y recorridos diarios). Por el otro lado, la hipótesis social, o Teoría Maquiaveliana de la Inteligencia, se enfoca en las interacciones sociales de los individuos (e.g. establecer jerarquías y distinguir individuos) (Dunbar,1998).

Respecto a las hipótesis intrínsecas, Dunbar (1998) concluye que no son causales si no restricciones que tienen que ser superadas para desarrollar grandes cerebros. (e.g. desarrollo de un tamaño corporal, prolongación de lactancia, prolongación de embarazo, etc.) por lo que para Dunbar (1998) las hipótesis extrínsecas son las más relevantes. Este tipo de pensamiento es clásico en biología evolutiva; pretende eliminar la relevancia de la evolución del desarrollo otorgando prioridad a una explicación externa y contingente y restando valor a una explicación interna e inherente (Müller, 2007)<sup>4</sup>. Por ejemplo, Gygax (1998) encontró que la filogenia de Delphinoidea es la mejor variable para predecir el tamaño grupal del clado y que variables ambientales como temperatura o apertura del entorno son explicativas en menor grado sugiriendo que la evolución de la cognición ha dependido de una dinámica inherente a sí misma y también sujeta, en menor medida, a las contingencias del cambio ambiental.

Es a partir de una visión *eco-evo-devo* que se deben probar las hipótesis extrínsecas e intrínsecas. Ésta visión busca “[Conocer] las reglas que subyacen las interacciones entre el

---

<sup>4</sup> Para profundizar en las fuertes fallas teóricas de la psicología evolutiva y la sociobiología ver McKinnon (2012) para una fuerte crítica desde la antropología y ver Lewontin *et al.* 1987 para una crítica a la ideología sociobiológica y sus implicaciones sociales y políticas.

ambiente del organismo, los genes y el desarrollo, para incorporar estas reglas en la teoría evolutiva...[Donde] el ambiente es una fuente e inductor de variación genotípica y fenotípica en diferentes niveles de organización, mientras que el desarrollo actúa como un regulador que oculta, libera o crea nuevas combinaciones de variación. Posteriormente la selección natural fija esta variación, dando origen a fenotipos nuevos” (Abouheif *et al.* 2014).

#### - *Dieta y Entorno*

Los cerebros son costosos energéticamente, los humanos gastamos el 20% de nuestra energía en ellos a pesar de que corresponden sólo al 2% del peso corporal (Aiello & Wheeler, 1995). Para poder mantener energéticamente este órgano la dieta juega un papel fundamental. Aiello & Wheeler (1995) sugieren que, por lo menos en Primates, el desarrollo de un cerebro grande requiere de una modificación a una dieta de alta calidad; esta dieta que otorga más energía al individuo permite una disminución de los intestinos (órganos energéticamente muy costosos) debido a la mejora energética de la nueva dieta, permitiendo al cerebro aprovechar la energía no utilizada por los intestinos. Si el cerebro crece, permite que los organismos puedan desarrollar comportamientos más complejos para la obtención de alimentos y poder suplir los requerimientos de una dieta de alta calidad energética. Clutton-Brock & Harvey (1980) encontraron que los primates frugívoros tienen un tamaño relativo del cerebro más grande que los primates folívoros, y sugieren que esto se debe a la necesidad de capacidades cognitivas más complejas para explotar ese tipo de recursos.

En el caso de los cetáceos, la adaptación a una vida acuática, y en particular marina, parece solucionar el problema de obtención de energía a partir de una dieta en peces, moluscos y crustáceos (Whiten & Schaik, 2007). Esta energía parece utilizarse de dos formas: en los odontocetos para el cerebro y el desarrollo de capacidades cognitivas relevantes, y en los misticetos, para una gran masa corporal la cual genera un bajo índice de masa encefálica (Medrano, 2009). El tamaño corporal permite a los misticetos sobrevivir periodos prolongados de inanición debido a migración, reproducción, lactancia y crianza en aguas tropicales sin menoscabo de sus capacidades cognitivas con respecto a cetáceos más pequeños (Oftedal, 1997; Whitehead, 2003; Oftedal, 2008 y Huang *et al.* 2010).

Aunado a esto, los primates con zonas de alimentación complejas (e.g. primates frugívoros que deben cambiar de estación y seleccionar los frutos maduros) posiblemente requieren de mapas mentales y capacidades cognitivas más sofisticadas a las de los monos folívoros, estos ambientes conforman un escenario complejo de alimentación muy similar al de los cetáceos. Los cetáceos se alimentan de organismos que varían espacial y temporalmente, siendo que en su mayoría se alimentan de cardúmenes que forman parches. Para tener este

tipo de alimentación es necesario tener una gran memoria y conocimiento espacial para poder predecir la disponibilidad de alimento (Whiten & van Schaik, 2007).

El otro factor ecológico que aparentemente se relaciona con cognición es el efecto de los depredadores respecto a estructura social y las conductas de evasión. Zuberbühler & Jenny (2002) sugieren que los leopardos, un depredador de monos y chimpancés, son una presión de selección en torno al desarrollo de flexibilidad cognitiva y no en torno a tamaño corporal, tamaño de grupo o número de machos por grupo, características supuestamente seleccionadas en especies con depredadores.

Existe poca información respecto a la interacción de los cetáceos y sus depredadores, y ninguna publicación que busque alguna relación evolutiva entre ambos. Sin embargo, se ha demostrado que *Tursiops truncatus* sabe distinguir depredadores entre especies de tiburones y presenta diferentes comportamientos, especialmente de alerta y evasión (Heithaus, 2001). Por otro lado, también existen reportes para varias especies de delfines, en donde los grupos protegen a las crías y persiguen a los atacantes (ver Heithaus (2001) para profundizar). La interacción entre tiburones y delfines es tan compleja que los roles de presa-depredador se pueden invertir (Heithaus, 2001 y ver Pyle *et al.* 1999 para un reporte de orca, *Orcinus orca*, cazando a un tiburón blanco adulto, *Charcarodon charcarias*). Este factor posiblemente contribuye a la necesidad de desarrollar capacidades cognitivas para evaluación de riesgos, reconocimiento de amenazas y organización grupal. Whitehead (2003) presenta varios reportes de ataques de *O. orca* a grupos de cachalotes (*Physeter macrocephalus*), esta especie tiene formaciones especiales frente a los depredadores y una composición de estructura social diversa: los grupos de hembras con crías utilizan la formación Marguerite o la formación “heads-out”, siendo que los machos o los grupos de machos jóvenes tienen diferentes mecanismos de defensa y escape.

#### - *Aprendizaje Social y Cultura*

La Teoría Maquiaveliana de la Inteligencia, o Teoría Social de la Inteligencia, busca explicar las capacidades cognitivas altas asociadas a adaptaciones (originalmente aplicado exclusivamente en Primates) para las complejas estructuras, alianzas e interacciones de los individuos de uno o más grupos (Whiten & van Schaik, 2007).

Whiten & van Schaik (2007) resumen las 3 ideas principales de ésta teoría:

1. La inteligencia se manifiesta y genera en la vida social.
2. Las sociedades complejas son una presión de selección hacia la inteligencia de los individuos.

3. Las interacciones sociales seleccionan formas particulares de inteligencia (e.g. Teoría de Mentes, predecir acciones futuras, recordar individuos que cooperan, etc.)

Whiten & van Schaik (2007) añaden una idea más:

4. La estructura social interactúa con las tres ideas previas generando presiones de selección mutuas y complejas entre: formas de vida social, la cultura y tradiciones de una población y los mecanismos de aprendizaje social.

El aprendizaje social, componente indispensable para la transmisión de información entre individuos, es frecuente entre los animales (ver Galef & Laland (2005) para ejemplos); consiste en obtener beneficios observando e interactuando con otros individuos, de la misma o diferente especie, obteniendo información sobre lugares, objetos, acciones e individuos. Todo aprendizaje social requiere de capacidades cognitivas de asociación, recompensa, imitación, emulación, mimetismo y orientación visual (Whiten & van Schaik, 2007 y Frith & Frith, 2012). En la Tabla 1. se resumen los tipos de aprendizaje social y sus características.

Los primates son el grupo más estudiado para la teoría social de la inteligencia, en especial porque se originó a partir de estudios en *Homo sapiens* (ver Whiten (2000), Reader *et al.* 2011, Whiten & van Schaik (2007) y Frith & Frith (2012) para profundizar o en de Wall, 2001 de manera amplia). Respecto a los cetáceos, los estudios han sido escasos, en gran parte por las complicaciones técnicas. Connor (2007) hace una revisión sobre la inteligencia social de *Tursiops aduncus* en Shark Bay, Australia. Esta es una población que se compone de al menos 600 individuos en menos de 200 km<sup>2</sup> conformando un escenario social altamente complejo que involucra:

- La incertidumbres de parentesco entre individuos.
- La capacidad de reconocimiento y conocimiento entre los individuos.
- El tipo de agrupación fisión-fusión (característica de los delfines).
- El grado y número posible de alianzas y los procedimientos necesarios para formarlas.

Si este conjunto de factores lo entrelazamos con la idea 2. y 4. de la Teoría Social de la Inteligencia, y añadimos innovación como una característica cognitiva del individuo tendremos el desarrollo de tradiciones y cultura (Whiten & van Schaik, 2007).

Una tradición se compone de un conjunto de comportamientos adquiridos por aprendizaje (no necesariamente social) que se transmiten a un grupo de individuos y se mantienen por

generaciones, algunas tradiciones pueden ser para la obtención de alimento, el cuidado parental o la selección de pareja, entre otras (Avital & Jablonka, 2000).

Existe un gran número de definiciones de cultura siendo el principal problema que los etnógrafos y antropólogos la definen en términos humanos o listas de criterios (McGrew, 2000), incluso existen conflictos en definiciones enfocadas para incluir poblaciones no humanas; ver Rendell & Whitehead (2001) para profundizar en este tipo de definiciones.

Una **cultura** es la posesión de múltiples tradiciones que afectan diferentes dominios del comportamiento, normalmente esto ocurre en varios miembros del grupo o en todo el grupo (Whiten, 2005). A esta definición podemos agregar los 8 criterios para demostrar la presencia de cultura en una población no humana (Adaptado de McGrew (2000) adaptado de Alfred L. Kroeber (1928)):

1. *Innovación*: se inventa o modifica un conjunto de comportamientos o actividades.

---- Se requiere de Aprendizaje Social ----

2. *Diseminación*: los nuevos comportamientos se transmiten del inventor a otros individuos.
3. *Estandarización*: los nuevos comportamientos se vuelven recurrentes y estilizados.
4. *Durabilidad*: los comportamientos se realizan cuando el inventor no está presente.
5. *Difusión*: los comportamientos se propagan a otros grupos.
6. *Tradicición*: los comportamientos se transmiten y permanecen a lo largo de generaciones.
7. *Trascendencia*: los comportamientos no están determinados por el ambiente.

---- Criterio sobre la originalidad de la innovación ----

8. *Validación Específica*: los comportamientos no deben ser un artefacto originado por interacción humana; transmisión cultural humana.

Tabla 1. Tipos de Aprendizaje social obtenido de acuerdo con Frith & Frith (2012).

Forma de Aprendizaje	Tipo de Aprendizaje	Definición	Costos y Beneficios
<i>Aprendizaje por Observación a Otros</i>	Aprendizaje sobre Lugares	Aprendizaje sobre la locación de cosas relevantes (comida, refugio).	Copiar es una forma eficiente de obtener conocimiento, existen recompensas por respaldo a y de otros individuos, toma de decisiones grupales: cohesión y hostilidad grupal.
	Aprendizaje sobre Objetos	Aprendizaje sobre qué objetos acercarse y qué objetos alejarse.	
	Aprendizaje sobre Acciones	Aprendizaje sobre qué acciones realizar (en situaciones o frente a individuos).	
	Aprendizaje sobre Agentes	Aprendizaje sobre cómo interactuar frente a otro tipo de organismos.	
<i>Aprendizaje sobre otras Mentes (Mentalizar)</i>	Tomar en cuenta a otros Individuos	Aprendizaje sobre la ubicación y jerarquía de los individuos de otro grupo.	Mentalizar permite evitar compartir, sirve para comunicación y cooperación, construcción de confianza, ayuda en tareas (recibir y otorgar).
	Rastrear Comportamiento del Pasado para Predecir Acciones Futuras	Aprendizaje sobre la personalidad y conductas de otros individuos.	
	Generar Reputación	Comportarse diferente a partir de quien nos observa.	
	Comprender Estados Mentales	Aprendizaje y seguimiento sobre intenciones y conocimientos de otros individuos.	
	Comprender otros Puntos de Vista	Aprendizaje sobre diferencias en puntos de vista por otros individuos.	
Comprender Creencias Falsas	Aprendizaje y seguimiento sobre las creencias (correctas o incorrectas) de otros individuos.		

La cultura es un fenómeno difícil de determinar, sin embargo, dentro de Primates aparentemente hay 3 grupos que presentan por lo menos algunas características (tradiciones tal vez) y que se distinguen por sus altas capacidades cognitivas (Reader *et al.* (2011) y McGrew (1998)):

- ***Cebus spp.*, Cebidae, Platyrrhini** (e.g. diversidad y uso de herramientas en Frigaszy *et al.* (2004) y Perry (2011)).
- ***Macaca sp.* y *Papio sp.*, Cercopithecidae, Catarrhini** (e.g. transmisión de juegos en Huffman (1984), transmisión de conductas sociales en Sapolsky & Share (2004) y lavado de alimento en Visalberghi & Frigaszy (1990)).
- **Hominidae, Catarrhini** (e.g. diversidad cultural en Whiten *et al.* (1999) y posible existencia de variación geográfica cultural en van Schaik *et al.* (2003)).

El género *Cebus* incluye 4 especies, el género *Macaca* incluye alrededor de 22 sp., el género *Papio* incluye 5 especies, y la Familia Hominidae incluye 7 especies. Si utilizamos los resultados de Reader *et al.* (2011) como probables especies con cultura o tradiciones debido a sus altas capacidades cognitivas, serían al menos 38 especies de Primates las que presentan algún grado de herencia cultural o tradiciones.

Aunado a los 3 grupos arriba mencionados estudios en varias especies de lemúres parecen indicar que la creencia de que el clado Strepsirrhini tiene capacidades cognitivas inferiores al resto de los primates es errónea. Ehrlich *et al.* 1976 hicieron una revisión donde varios prosimios presentan una gran diversidad de tipos de aprendizaje, Merritt *et al.* 2007 demuestran que el lemúr de cola anillada, *Lemur catta*, presenta mecanismos de organización serial similares a los Catarrhinos. En Santos *et al.* 2005a encontraron que varias especies de lémures pueden realizar operaciones aritméticas simples y Santos *et al.* 2005b encontraron que *L. catta* y *Eulemur fulvus* (lemúr pardo común) son capaces de utilizar herramientas y manipularlas en cierto grado.

Dentro de los cetáceos, los estudios son escasos, con menos cobertura taxonómica y son menos concluyentes debido a la mayor dificultad para estudiarlos, sin embargo, Rendell & Whitehead (2001) tienen una compilación de 7 especies con diferentes grados y tipos de tradiciones y cultura, la mayoría relacionados con comunicación vocal y métodos de caza:

Evidencia fuerte:

- ***Magaptera novaeanglie*, Balaenopteridae, Mysticeti** (e.g. cambio en cantos de machos en Noad *et al.* 2000 y nueva técnica de alimentación en Allen *et al.* 2013)
- ***Tursiops spp.*, Delphinidae, Odontoceti** (e.g. uso de herramientas en Krützen *et al.* 2005, diferentes técnicas de forrajeo en Sargeant & Mann (2009))
- ***Orcinus orca*, Delphinidae, Odontoceti** (e.g. efectos sobre especiación a partir de ecología y cultura en Riesch *et al.* 2012 y técnicas de caza a partir de varamientos intencionales en Guinet & Bouvier, 1995)
- ***Physeter macrocephalus*, Physeteridae, Odontoceti** (e.g. transmission cultural de codas y su relación con la ecología y genética del cachalote en Whitehead, 2003)

Evidencia escasa y no descrita en la literatura (Rendell & Whitehead, 2001):

- ***Balaena mysticetus*, Balaenidae, Mysticeti**
- ***Delphinapterus leucas*, Monodontidae, Odontoceti**
- ***Orcaella brevirostris*, Delphinidae, Odontoceti**

Además de la cultura en Primates y Cetacea, también se ha encontrado evidencia de esta en Proboscidea (Viljoen, 1989) y en varios grupos de aves, siendo en este grupo que se han encontrado correlaciones importantes entre regiones cerebrales y variación en aprendizaje social, tradiciones y cultura (Lefebvre, 2000).

Existen críticas sobre algunas de estas aseveraciones; se ha cuestionado la interpretación de los resultados (Galef, 1992 y Day *et al.* 2001), las aproximaciones y las preguntas realizadas (Ripoll & Vaclair, 2001) o si en la mayoría de los casos animales la emergencia de la cultura es solamente una consecuencia del aprendizaje social y no una adaptación (Byrne *et al.* 2004), siendo los mecanismos de interacción entre aprendizaje social e innovación todavía discutidos (Galef, 2003).

Sea abundante o escasa la presencia de cultura en el reino animal, una vida social compleja y la capacidad de aprender de los otros aunado con un aumento en la encefalización, son factores que seleccionan el desarrollo de la inteligencia en las poblaciones y los individuos (Whiten & van Schaik, 2007), tanto en beneficio, como en posible constricción (e.g. efecto del tamaño grupal sobre la obtención de fruta en Janmaat *et al.* 2013). Y con ello, el surgimiento de la cultura como un proceso acelerado de adaptación y transformación del entorno

## 1.2 Cognición a Nivel Individuo

Esta sección se enfoca en dos modelos biológicos sobre las capacidades cognitivas en Primates y Cetacea; resultados en investigaciones en torno a *Tursiops truncatus* (Delphinidae, Odontoceti, Cetacea) y a *Pan troglodytes* (Hominidae, Catarrhini, Primates). Esta sección no habla sobre la evolución o desarrollo de la cognición, se enfoca en las capacidades cognitivas a nivel de individuo en las dos especies más estudiadas pertenecientes a los órdenes de interés para esta tesis. Este capítulo no pretende hacer una revisión completa sobre la investigación en torno a la cognición en estas dos especies sino resaltar resultados relevantes y en algunos casos comparativos entre las dos especies, así como los métodos y materiales necesarios para realizarlos (ver Marino (2002) para una revisión detallada de los elementos convergentes en la cognición entre estos dos órdenes).

La mayoría de los estudios sobre cognición en individuos han sido a partir de experimentos con animales en cautiverio pero existen estudios en vida libre. Estos estudios son importantes ya que muchas habilidades cognitivas pueden sólo ocurrir cuando los individuos están inmersos en sus sociedades y su entorno biótico y abiótico (e.g. creación y uso de herramientas), así como también puede ser el caso de que en cautiverio se desarrollen capacidades cognitivas que no ocurren naturalmente en las poblaciones (e.g. capacidades de memoria a corto plazo).

### A) MEMORIA

Memoria es el conjunto de representaciones y procesos en los que se codifica, almacena y recupera información (Smith & Kosslyn, 2007 y WikiPedia, 2015)<sup>5</sup>.

Los estudios de memoria se dividen en dos grupos: memoria de largo plazo; enfocada en relaciones sociales, defensa de depredadores, resolución de problemas, etc. y la memoria de corto plazo (la cual se subdivide en varios grupos como: memoria de objetos, lugares, de trabajo, motora, etc.) enfocada a coordinación en equipo, rutas, interacciones sociales, realización de trabajos complejos.

---

<sup>5</sup> Existen varias publicaciones que demuestran que la información científica contenida en la enciclopedia WikiPedia es de calidad comparable con enciclopedias generales (e.g. Enciclopedia Británica) e incluso de mayor calidad que libros especializados en temas psiquiátricos (Giles, 2005 y Reavley *et al.* 2012). Algunos libros de texto de ciencias cognitivas, como Smith & Kosslyn (2007), carecen de definiciones formales en algunos conceptos como *lenguaje* o *aprendizaje* o presentan definiciones antropocentristas y confusas.

En *T. truncatus* los estudios de memoria de corto plazo se han enfocado en buscar evidencia sobre si existe la habilidad de recordar acciones pasadas, de esta forma no sólo se miden las capacidades de memoria del individuo, sino la presencia de procesos conscientes, ya que la memoria de acciones depende de sistemas de memoria explícitos o declarativos (Mercado *et. al.* 1999).

Mercado *et al.* (1999) enlistan 5 capacidades relacionadas con la memoria ya demostradas en *T. truncatus*:

- Realizar nuevas secuencias de acciones y responder adecuadamente a cambios en el orden y la forma de las secuencias.
- Modular sus acciones respecto a las restricciones de la situación.
- Realizar una instrucción con 30 segundos de espacio entre la instrucción y el uso de los objetos.
- Reportar acciones que realizan otros delfines.
- Reportar la presencia o ausencia de objetos.

Finalmente, Mercado *et al.* (1999) demuestran que los delfines pueden codificar y recordar acciones, objetos y secuencias al mismo tiempo (en su experimento el delfín acertó correctamente el 42% de la secuencia, 82% de las acciones y el 49% de los objetos, siendo el número de repeticiones de la secuencia no significativo para el porcentaje de aciertos). La elección de objeto no depende del lugar donde se encuentran ya que en el experimento los objetos cambiaron de lugar (flotan y se desplazan) así como se aglomeran unos con otros. Otro resultado interesante es que hay mejor memoria en acciones que involucran el uso de una parte del cuerpo que acciones realizadas con objetos, esto puede deberse a las restricciones de memoria impuestas por la anatomía (sólo hay rostro, cola y aletas).

En resumen, los delfines “[tienen] acceso a representaciones de eventos pasados que les permiten repetir acciones en objetos específicos correctamente” esto lo hacen a través de elegir un objeto basado en su memoria y realizar alguna acción recordada sobre ese objeto, falta determinar de que depende la elección de objeto (Mercado *et. al.* 1999).

Respecto a la memoria a corto plazo en *Pan troglodytes*, Tomonaga & Kaneko (2014) evaluaron la habilidad de retención a corto plazo de los chimpancés sobre su propio comportamiento. Realizaron a 4 chimpancés tres pruebas sobre tocar estímulos en pantalla a través de una serie de ejercicios donde en un principio se recompensa al chimpancé cuando repite la selección de cierto estímulo y posteriormente se evalúa la prueba con mayor número de estímulos o sin recompensa. Todos los chimpancés realizaron en promedio 258 sesiones de pruebas. Tomonaga & Kaneko (2014) encontraron que todos los chimpancés eligen el estímulo que seleccionaron inmediatamente antes, en vez de cambiar

por un cuadro de estímulo diferente (77.4% de veces para la prueba homogénea y 85.2% de veces para la prueba heterogénea). No hubo una mejoría en el porcentaje de respuestas correctas a través de las repeticiones (a lo largo de las 258 sesiones).

Debido a que el reconocimiento de estímulos escogidos fue mayor al azar, los chimpancés presentan retención a corto plazo de su propio comportamiento, sin embargo, no se puede determinar si este resultado es por memoria semántica (“ese es el estímulo que seleccioné”) o por memoria de recolección episódica (“Yo recuerdo haber elegido ese estímulo”) (Tomonaga & Kaneko, 2014).

Realizando una pregunta más sencilla, Inoue & Marsuzawa (2007) encontraron un chimpancé joven con considerable mejor memoria de trabajo (en recuperación numérica) que un grupo de humanos adultos. El experimento consiste en mostrar en una pantalla los números arábigos del 1 al 9 por cierto tiempo (3 pruebas diferentes con 650, 423 y 210 ms de observación) en un orden aleatorio. Después del tiempo establecido los números se esconden con un bloque blanco y el sujeto de estudio debe ir seleccionándolos en orden ascendente (1,2,3...9). Los resultados demostraron que 3 chimpancés jóvenes tuvieron mejores resultados que sus madres; además, todos los sujetos empeoraron conforme el tiempo de exposición era más breve, excepto Ayumu, un joven chimpancé que se mantuvo con los mismos resultados (arriba del 70% de aciertos siempre), resultados que también fueron los mejores de todos los sujetos (humanos y chimpancés). Este fenómeno se conoce como memoria eidética y es común en los niños y decae en los adultos.

Respecto a memoria de largo plazo, Janmaat *et al.* 2013 encontraron evidencia en chimpancés en vida libre (Parque Nacional Tai, Costa de Marfil). Realizaron 4 análisis en torno a: a) si existe diferenciación de árboles grandes y pequeños a partir de los sentidos, b) si el monitoreo de árboles está precedido por recorridos con objetivos establecidos y si este depende de señales visuales o de memoria espacial, c) si el monitoreo con objetivos establecidos está guiado por memoria espacial de árboles grandes y d) qué es lo que recuerdan en torno a los árboles grandes. Janmaat *et al.* 2013 encontraron que:

1. los chimpancés prefieren árboles grandes que chicos, siendo más marcada la diferencia entre árboles de frutas con aroma y árboles de frutas sin aroma. Sugiriendo que tanto señales visuales como olfativas orientan la búsqueda de alimento.
2. 13% de los árboles monitoreados fueron a partir de cambios de ruta de manera intencional; esto sugiere que los chimpancés utilizan la memoria espacial de largo plazo sobre el tamaño y el lugar de los árboles para buscar alimento, ya que los

cambios de ruta ocurren antes de que sea posible detectar los árboles por medio de los sentidos.

3. La capacidad de retención de información sobre ubicación de árboles tiene una duración de entre 2 meses a 3 años.
4. El tamaño del grupo afecta de forma negativa los recorridos con objetivos a partir de la memoria a largo plazo, sugiriendo que: a) es más fácil conseguir fruta en presencia de otros individuos y/o b) la estructura social es una restricción a la actualización de información y a la obtención sobre la ubicación de frutas.

La evidencia sobre complejidad y duración de la memoria a largo plazo observada en vida libre se sustenta a partir de experimentos en laboratorio. Martin-Ordas *et al.* 2013 realizaron dos experimentos donde investigan la memoria autobiográfica de chimpancés y orangutanes (para profundizar en el experimento ver Martin-Ordas *et al.* 2013). Los experimentos ocurren en un área de 5 cuartos divididos por rejillas. Cada cuarto contiene cajas donde los experimentadores pueden colocar herramientas para los sujetos de estudio. Las herramientas son necesarias para obtener cierta recompensa.

Los resultados:

Experimento 1. Los chimpancés y orangutanes (15 y 4 individuos respectivamente) son capaces de recordar un evento general, un conjunto de eventos muy similares que se repitieron en varias ocasiones, con una antigüedad de 3 años.

Experimento 2. Los chimpancés y orangutanes (20 y 4 individuos respectivamente) son capaces de recordar un evento único, un evento específico en tiempo y espacio, que ocurrió con una antigüedad de dos semanas.

Ambos experimentos ocurrieron en un ambiente familiar para los sujetos de estudio (ya habían realizado pruebas en ese espacio, conocen a los experimentadores y han utilizado esas herramientas). La memoria a largo plazo, a partir de estas señales contextuales, permite que el sujeto recuerde elementos de una situación donde cierto conjunto de señales particulares ocurre y poder diferenciar entre situaciones similares para resolver el problema actual, tanto en referencia a un conjunto de experiencias (evento general) o una experiencia particular (evento único) (Martin-Ordas *et al.* 2013).

Finalmente, en *T. truncatus* solo existe un estudio sobre memoria a largo plazo. Bruck (2013) utilizó 43 delfines en cautiverio (de 4 meses a 47 años de edad) que habían interactuado alguna vez en su vida (de 3 meses a 18.5 años) y llevaban separados desde un

periodo de 6 meses a 20.5 años. El experimento consistió en reproducir silbidos de delfines que habían compartido tanque y silbidos de delfines desconocidos en los tanques de los 47 delfines y ver si existían diferencias en la respuesta a los diferentes silbidos.

Bruck (2013) encontró que :

- a) los delfines responden más a los silbidos familiares que a los desconocidos.
- b) No hay diferencia en el tipo de respuesta a partir de los tiempos que llevaban separados los individuos.
- c) Hay diferencia en edades respecto a los silbidos de respuesta; las crías de menos de un años de edad responden más a silbidos desconocidos, luego los adultos (6 años o más de edad) y finalmente los juveniles, de 1 a 6 años de edad).
- d) El sexo o el parentesco no afecta el reconocimiento de silbidos.

Bruck (2013) concluyó que el reconocimiento por silbidos de *T. truncatus* es el sistema de reconocimiento de mayor duración identificado en la naturaleza, el cual involucra estabilidad de los silbidos y memoria a largo plazo por más de dos décadas.

## B) PERCEPCIÓN

Percepción es “el procesamiento de la información que proviene de los sentidos” (Smith & Kosslyn, 2007). Este procesamiento involucra organización, identificación e interpretación de la información (WikiPedia, 2015)

Existen pocos estudios que se enfocan directamente al análisis de la percepción en animales, debido en parte a que en estudios de memoria, lenguaje, etc. está involucrada necesariamente la percepción y siempre debe ser considerado en el momento del diseño de experimentos.

Matsuzawa (1985) realizó tres experimentos en una chimpancé respecto a detección y clasificación de colores. Previo al experimento la chimpancé aprendió a asociar un símbolo a un color. Aprendió 9 colores; rojo, naranja, amarillo, verde, azul, morado, rosa, café, blanco, gris y negro.

Experimento 1: Clasificación de 9 fichas acromáticas con diferente brillo; 9 fichas que van del blanco al negro en escala de grises.

Resultado 1: De las 11 opciones de colores, la chimpancé eligió sólo tres: negro, blanco y gris. La clasificación entre las fronteras de negro-gris y blanco-gris fue más retardada que en el resto (.5 s a 1 s más lenta) sugiriendo una dificultad para nombrar esas fichas.

Experimento 2: Clasificación de 40 fichas pertenecientes al círculo de colores (rojo, naranja, amarillo, verde, azul, morado y rosa).

Resultado 2: De las 11 opciones de colores, la chimpancé jamás utilizó el negro, blanco, gris o café. Cada nombre se utilizó como categoría, el 70% de las fichas se nombraron igual en todas las repeticiones siendo el 30% de las fichas asignadas con nombres de las dos categorías adyacentes.

Experimento 3: Clasificación de 215 fichas del círculo de colores, con diferentes brillos. Se utilizó a un humano para comparaciones.

Resultado 3: Nuevamente, la chimpancé utilizó los nombres de colores como categorías y generó 8 agrupaciones (igual que el humano). La chimpancé utilizó en todas las repeticiones el mismo nombre al 74% de las fichas, el humano al 79%. Existen ligeras diferencias en las fronteras de los colores entre el humano y la chimpancé. La chimpancé sí utilizó la categoría negro para nombrar 2 de las 215 fichas.

Matsuzawa (1985) concluye que posiblemente existe una base común de clasificación de colores en Hominidae. Los chimpancés tienen las habilidades cognitivas para utilizar códigos arbitrarios y son capaces de describir sus percepciones con este código.

En los cetáceos, la evidencia sobre percepción visual ha sido técnicamente complicada de obtener. Aunado a eso, las estructuras del ojo de los cetáceos son diferentes a las de los mamíferos terrestres y presentan adaptaciones a la vida acuática como percepción en baja luminosidad, baja temperatura, turbidez del agua, etc. siendo la óptica de los cetáceos similar a la de los peces, sin embargo la capacidad de visión estereoscópica es particular en los cetáceos ya que presentan un ángulo de visión en cada ojo de 130° teniendo un traslape de ambos ojos de 20° aprox. (Mass & Supin, 2007 y ver interpretación de Oelschläger & Oelschläger (2002) en Medrano, 2009).

Fasick *et al.* 1998 identificaron varios genes de opsinas en los conos y bastones del ojo de *T. truncatus*, al expresar los genes y ver las capacidades de absorción de esos pigmentos encontraron que la vista está orientada hacia el azul (los pigmentos tienen las absorciones a 488 nm y a 524 nm), además, encontraron que un gen de opsina, encargado de absorción

de longitudes de onda cortas, no se expresa y tiene varias deleciones sugiriendo que la visión dicromática típica de los mamíferos terrestres no se presenta en los cetáceos.

Griebel & Schmid (2002) realizaron dos experimentos a un delfín adulto hembra para medir su sensibilidad al espectro de luz fuera del agua (397 nm a 636 nm). Utilizaron una prueba de discriminación a partir de dos opciones de longitud de onda de luz. Realizaron 4200 repeticiones en 421 sesiones probando 12 luces monocromáticas. Encontraron un punto de máxima sensibilidad alrededor de los 490 nm (azul celeste – verde) y otro punto cerca de la luz UV. Estos resultados se corroboraron a partir de una prueba de discriminación de las dos longitudes de onda con mayores picos de sensibilidad: 397nm y 487 nm (violeta y azul celeste, respectivamente), así como otra entre las longitudes de onda de 457 nm y 544 nm (azul y verde, respectivamente), los cuales son los extremos entre el punto de sensibilidad mayor con unos puntajes de desempeños del 75% y el 58% respectivamente.

Estos resultados cuestionan la idea de que los cetáceos son incapaces de discriminar colores y sugieren la existencia de un mecanismo de discriminación de colores diferente al de los mamíferos terrestres y una percepción de color distinta a la de los homínidos (Griebel & Schmid, 2002).

La percepción no sólo involucra cuestiones básicas como la luz. También la capacidad de estimar, numerar, sumar, etc. es parte de las capacidades de percepción de un individuo. Beran *et al.* (2008) realizaron varios experimentos en torno a la percepción de cantidades de alimento en chimpancés. Las variables que usaron fueron el número, el tamaño, el contorno y la visibilidad de estos alimentos. En el estudio analizan cómo los chimpancés responden cuando variables no numéricas (e.g. tamaño de alimentos) entran en conflicto con variables numéricas (e.g. número de alimentos).

Realizaron 3 experimentos donde los chimpancés deben elegir entre dos opciones de conjuntos de pedazos de galleta. Las opciones se presentaban en: condiciones equiparables (los dos conjuntos tenían el mismo número, contorno y dimensiones), condiciones congruentes (el conjunto con la mayor cantidad tenía más piezas o más perímetro o más volumen) o condiciones incongruentes (el conjunto con la mayor cantidad tenía el menor número de piezas, menor contorno o piezas más pequeñas).

En el segundo experimento, Beran *et al.* (2008) añadieron una variable extra: horizontal contra vertical en 5 escenarios diferentes. Finalmente, para el tercer experimento, se utilizaron las mismas variables que en el primero pero esta vez el chimpancé sólo veía una pieza del conjunto a la vez, la cual se iba almacenando en un contenedor opaco.

Encontraron que el número no es la principal señal que toman en cuenta los chimpancés cuando hay conflicto en las variables en torno a la cantidad de alimento. El número juega un papel secundario en la toma de decisiones. El contorno de las piezas de alimento no influye en la respuesta de los chimpancés. En dos de los experimentos, los chimpancés eligieron el conjunto que tenía la pieza más grande, independiente a que tuviera menos alimento en total, siendo que los chimpancés prefieren piezas individuales grandes a pesar de consumir menor cantidad. Beran *et al.* (2008) sugieren que los chimpancés tienen una dificultad al combinar múltiples propiedades de los conjuntos ocasionando que tengan una representación de la cantidad incorrecta, posiblemente los chimpancés usan el tamaño de la pieza más grande como señal e indicador y no toman en cuenta el resto de las variables; no evalúan todos los aspectos de un problema sino que realizan una toma de decisiones heurística en poco tiempo y con poca información. “[La] percepción de piezas de alimento individuales y la percepción de la cantidad total de alimento en pruebas con alternativas discretas en chimpancés es compleja, y las respuestas de estos animales no son eficientes a la perfección respecto a maximizar el consumo de alimento” (Beran *et al.* 2008).

Existe un solo trabajo que compara las capacidades de percepción visual entre chimpancés, delfín y humano. Tomonada *et al.* (2014) utilizaron 9 formas bidimensionales e hicieron una prueba de coincidencia; mostraban al sujeto de estudio una de las nueve formas y posteriormente tenía que elegir la más similar entre dos formas. Las nueve formas varían en curvatura, presencia de líneas diagonales, verticales u horizontales, si son formas cerradas (e.g. círculo o cruz) y el tipo de ángulos (agudo o recto). Los chimpancés y humanos realizaron la prueba en una pantalla y los delfines en el tanque con un experimentador mostrando las formas fuera del agua.

En general, las tres especies muestran un patrón similar, en 4 de las 7 características de las formas no hay diferencias (ver resultados en Tomonada *et al.* (2014) para mayor profundización), las diferencias radican en que:

1. Humanos asocian mejor las formas curvas que los delfines y los chimpancés.
2. Chimpancés asocian mejor las formas con bordes abiertos que los delfines y los humanos.
3. Delfines y chimpancés utilizan los ángulos agudos como una categoría importante para asociar formas.

La correlación en las capacidades de percepción de formas bidimensionales entre las tres especies es alta por lo que Tomonada *et al.* (2014) concluyen que los procesos fundamentales involucrados en la percepción son probablemente compartidos entre los dos órdenes.

A pesar de las posibles similitudes en percepción visual entre el chimpancé y el delfín, hay un sentido muy desarrollado en los odontocetos que prácticamente los distingue del resto de los mamíferos; la ecolocalización.

La ecolocalización es un proceso auditivo y motor que permite a los delfines (y en general a los odontocetos) obtener información de objetos, lugares o agentes (utilizando entre 5 a 150 clicks o pulsados<sup>6</sup> para investigar su entorno); estas representaciones son altamente sofisticadas, flexibles y varían entre los individuos y el tipo de situación a la que se enfrentan (Mercado III & DeLong, 2010).

Algo que distingue a la ecolocalización del resto de los sentidos para percibir e interpretar el entorno, tanto dentro de los sentidos de los cetáceos como en comparación con los sentidos de los primates, es que la ecolocalización es un proceso activo donde los delfines deciden y controlan sus acciones para extraer información de su entorno; modifican las propiedades, trayectoria y velocidad de sus clicks, en conjunto con su postura y movimiento; los delfines ecolocalizan para construir una representación del mundo, además son capaces de producir clicks con diferentes frecuencias al mismo tiempo, probablemente para compensar cambios en el ambiente u obtener diferente información (Mercado III & DeLong, 2010 y Berta *et al.* 2006).

Este proceso de ecolocalización permite a los delfines, a partir de las respuestas auditivas de los objetos, reconocer tamaño, forma, textura, etc. siendo muy probable que puedan distinguir entre diferentes especies de peces. Esta interpretación de información a partir de ecos es bastante compleja y definitivamente no involucra una relación de una característica auditiva con una característica física de un objeto (Mercado III & DeLong, 2010). Además, la generación de sonido a altas frecuencias, siendo que *T. truncatus* puede generar clicks de 30 a 150 kHz (Berta *et al.* 2006), muy probablemente permite a los delfines reconocer características de otros individuos como el pulso cardíaco o la detección de un embarazo.

### C) ATENCIÓN

Atención es el “proceso que, en un momento dado, refuerza cierta información e inhibe otra.” (Smith & Kosslyn, 2007), es decir, la capacidad selectiva de percibir un aspecto o información discreta, ignorando otra información (Wikipedia, 2015).

Los experimentos mencionados en los bloques de memoria y percepción, a pesar de estar enfocados en esas capacidades cognitivas, evidencian las capacidades de estas especies en

---

<sup>6</sup> Un click o un pulsado es sonido de corta duración (40-70  $\mu$ s) y alta intensidad (170-225 dB re 1  $\mu$ Pa ) (Mercado III & DeLong, 2010).

el ámbito de la atención (e.g. la capacidad de la tonina de atender una instrucción, un objeto y un lugar, la capacidad del chimpancé de seleccionar el conjunto de galletas más grande independiente al acomodo de las galletas).

Pack & Herman (2006) realizaron una revisión sobre las capacidades de atención en *T. truncatus* y las comparan con resultados en otras especies, particularmente primates no humanos. En la Tabla 2. se resumen los estudios y resultados revisados en ese trabajo y se complementan con resultados actuales de otras investigaciones.

Algunos de los resultados en esta revisión deben tomarse con cautela. Las capacidades de percepción de otras especies (e.g. si los delfines son capaces de reconocer los ojos y el movimiento en la mirada), el número de estudios realizado y la replicación de los resultados debe tomarse en consideración. El estudio en chimpancés es mayor al de los delfines permitiendo reconocer falsos positivos o errores en el diseño de experimentos y así evitar conclusiones aceleradas sobre las capacidades de atención dentro y entre especies (Pack & Herman (2006) y Povinelli *et al.* 2003).

## A) LENGUAJE

Lenguaje es la capacidad y el uso de sistemas complejos de comunicación (WikiPedia, 2015). La gran diferencia entre los sistemas de comunicación animal y el lenguaje humano recae en que el último es el único que permite generar representaciones simbólicas<sup>7</sup>, estas representaciones tienen un origen a partir de la comunicación simbólica (Deacon, 1997). Esta sección se enfoca en la adquisición de sistemas de comunicación artificiales, en *T. truncatus* y *P. troglodytes*, específicamente en el aprendizaje y uso de lenguajes simbólicos, visuales o auditivos, creados por el humano.

En el caso de los delfines Herman *et al.* (1984) demostró que estos pueden comprender oraciones imperativas, las cuales consisten en oraciones que expresan una orden directa. Esta comprensión incluye el componente semántico (comprensión de los signos) y sintáctico (comprensión del orden y estructura de la oración). Los dos delfines que estudiaron pueden realizar esto por medio de un lenguaje visual o un lenguaje auditivo, con gramáticas lineales y no lineales (inversa). También fueron capaces de comprender oraciones nuevas. Asimismo los delfines fueron capaces de comprender términos referenciados en el individuo (e.g. derecha-izquierda) o términos referenciados con el ambiente (e.g. superficie-fondo).

---

<sup>7</sup> Las representaciones simbólicas permiten la construcción y comunicación de ideas complejas a partir de cierto número de normas. La interpretación de esta información dependen del contexto de los individuos y del orden de los símbolos (Wikipedia, 2016).

Tabla 2. Estudios y temas en torno al proceso de atención en *T. truncatus* y *P. troglodytes*.

Problema	Demostrado (sí/no)		Referencia
	<i>T. truncatus</i>		
	<i>P. troglodytes</i>		
Selección de objetos a partir de apuntar directamente con dedo y mirada.	sí		Tschudin <i>et al.</i> 2001
	sí		Miklosi & Soproni (2006)
Selección de objetos a partir de apuntar brevemente a objetos a los costados del sujeto.	sí		Herman <i>et al.</i> 1993
	sí		Call <i>et al.</i> 1998
Selección de objetos a partir de apuntar brevemente a objetos detrás del sujeto.	sí		Herman <i>et al.</i> 1999
	sí		Call <i>et al.</i> 1998
Selección de objetos a partir de apuntar con la mirada un objeto.	no		Pack & Herman (2004)
	sí		Hostetter <i>et al.</i> 2007*
Selección de objetos a partir de apuntar un objeto (sin movimiento de brazos o mirada).	sí		Pack & Herman (2004)
	no		Povinelli <i>et al.</i> 1997
Selección de objetos geoméricamente (con una barrera, objeto, etc. interfiriendo entre sujeto y objeto).	sí		Pack & Herman (2007)
	sí		Tomasello <i>et al.</i> 1999
Selección de objetos a partir de lenguaje gestual o auditivo.	sí	Herman <i>et al.</i> 1999 y Herman & Uyeyama (1999)	
	sí		Taglialatela <i>et al.</i> 2011*
Selección de objetos a partir de apuntar a uno similar.	sí		Pack & Herman (2007)
	¿sí?		Premack (1988)*
Apuntar a un objeto a partir de una orden.	sí		Xitco <i>et al.</i> 2001
	sí		Povinelli <i>et al.</i> 2003*
Comprender la información que tiene otro sujeto a partir de observarlo.	¿sí?		Tschudin (2006)
	sí		MacLean & Hare (2011)*

\* Estudios añadidos a la revisión realizada por Pack & Herman (2006).

Respecto a la asignación de signos a objetos y acciones, los primeros fueron más tardados en ser comprendidos por los delfines. Estos signos fueron discretos, arbitrarios y no icónicos, hay que resaltar que son capaces de comprender el signo independiente al entrenador, lo cual conlleva cierta variabilidad (Herman *et al.* 1984).

Aunado a estos resultados, Herman & Forestell (1985), demuestran que *T. truncatus* es capaz de reportar la ausencia o presencia de un objeto referenciado simbólicamente, además lograron que los delfines reportaran esta información presionando una paleta con el símbolo “NO” en caso de que estuviera ausente el objeto. En el último experimento, en vez de utilizar oraciones imperativas se utilizaron oraciones interrogativas (preguntas) permitiendo que los delfines reportaran información en dos paletas: “NO” y “YES”. Para este último experimento los delfines no realizaban la búsqueda de los objetos si no que tenían que recurrir a la memoria. Los delfines acertaron un 91% de las veces cuando había un solo objeto en el experimento y 71-78% de aciertos cuando había tres objetos.

Herman & Forestell (1985) demuestran que los delfines (previamente entrenados) son capaces de entender oraciones interrogativas en torno a la presencia-ausencia de objetos, son capaces de realizar un inventario de su entorno y obtener y reportar información sobre los objetos.

Para *P. troglodytes*, Savage-Rumbaugh *et al.* (1983) realizaron 2 experimentos en dos chimpancés de 9 y 10 años de edad.

En el primer experimento investigaron si estos podían hacer solicitudes correctas para objetos que no pueden ver. En una sección colocaron una repisa con diferentes alimentos (los chimpancés saben que pueden verlos pero no agarrarlos sin permiso). En otra sección estaba el tablero electrónico de teclas con símbolos representando: alimentos, herramientas, teclas en blanco y teclas con los rostros de los cuidadores; componiendo un tablero de 128 teclas (los chimpancés ya están familiarizados con la representación de cada símbolo). Cada ejercicio consistió en que el chimpancé: 1) revise la repisa de los alimentos, 2) regrese al tablero y realice una solicitud, 3) reciba la aprobación del experimentador, 4) regresar a la repisa a recoger el alimento, 5) mostrar el alimento obtenido y 6) consumir y compartir el alimento. Se realizaron 25 pruebas en las que hubo 2 y 3 errores respectivamente por cada chimpancé; los errores consistieron en solicitar alimentos que no había en la repisa (Savage-Rumbaugh *et al.* 1983).

Los resultados del primer experimento demuestran que los chimpancés son capaces de usar símbolos para solicitar alimentos que no pueden ver, por lo que asocian el símbolo al alimento que pretenden comer. Existe una asociación entre lo que dicen que quieren y lo que realmente seleccionan (Savage-Rumbaugh *et al.* 1983).

Para el segundo experimento, exploraron si los chimpancés podían indicar. La capacidad de indicar es una de las primeras habilidades simbólicas que ocurren en los niños. El experimento consistió en utilizar dos cuartos y dos experimentadores. En el primer cuarto se encontraba el tablero y un entrenador, en el segundo cuarto se encontraba la repisa con objetos y el segundo entrenador. Este último no podía ver lo que ocurría en el cuarto pero tenía una pantalla que mostraba los símbolos seleccionados en el tablero (Savage-Rumbaugh *et al.* 1983).

Para cada prueba, el chimpancé tenía que:

- 1) Ir a la repisa y observar los 5 objetos que había.
- 2) Regresar al tablero y marcar la tecla con el símbolo del objeto de su elección.
- 3) Volver a la repisa y tomar el objeto seleccionado.
- 4) Entregarle al segundo entrenador el objeto que seleccionó.

Si entregaba el objeto de su elección al segundo entrenador se le premiaba, si entregaba algo equivocado el entrenador mostraba decepción. De 53 pruebas, un chimpancé no realizó adecuadamente 3 y el otro 7. No existe ningún patrón en la selección de objetos en las 53 pruebas, así como en la elección por cada chimpancé. Este experimento demuestra la capacidad de los chimpancés de generar indicaciones; el chimpancé tras relacionar un símbolo con un objeto pudo usar el símbolo para generar un enunciado relacionado con acciones intencionales a futuro y comunicarlo al experimentador (Savage-Rumbaugh *et al.* 1983).

## B) APRENDIZAJE

Aprendizaje es la capacidad de adquirir, modificar y reforzar conocimiento, comportamientos, habilidades, valores o preferencias, pudiendo involucrar la síntesis de diferentes tipos de información (Wikipedia, 2015).

Para esta sección nos enfocamos en estudios que muestran los límites y unicidad de las capacidades de aprendizaje en *Pan troglodytes* y *Tursiops truncatus*: el uso de herramientas y aprendizaje vocal en vida silvestre. Existen dos grandes diferencias entre *P. troglodytes* y *T. truncatus*: la morfología y el ambiente. La primera posiblemente es una limitante respecto a las posibilidades de interactuar y modificar el medio, el delfín no cuenta con manos para la elaboración de objetos y uso de herramientas. La segunda, el campo de visibilidad y las posibilidades de comunicación ambientales son muy diferentes entre estas dos especies por lo que las fonaciones en el delfín son una solución útil y casi única en un ambiente donde es casi imposible crear sonido.

Procesos de aprendizaje más sencillos ya se mencionan en secciones anteriores y son indispensables para investigaciones en torno a memoria, percepción, etc. y son resultado de estudios en cautiverio.

El uso de herramientas en vida silvestre ha sido estudiado desde hace décadas en *P. troglodytes*. Whitten *et al.* (1999) hicieron una compilación de conductas con el potencial de ser variantes culturales presentes en los 6 grupos más estudiados de chimpancés (resumiendo un total de 151 años de observación directa): Bossou, Guinea, Kibale y Budongo en Uganda, Bosque Tai en Costa de Marfil y Gombe y Mahale en Tanzania. Encontraron 65 conductas que clasificaron en 4 grupos: a) conductas que ocurren constantemente en todos los grupos o en individuos presentes en todos los grupos, b) conductas que no ocurren constantemente en ningún individuo de ningún grupo, c) conductas que no ocurren en algún grupo que se explican por las condiciones ecológicas del lugar y d) conductas que ocurren constantemente en algunos grupos o en individuos de algunos grupos. Este último grupo contiene conductas que pueden ser clasificadas como tradiciones y representa el estado del conocimiento sobre la variación cultural en *P. troglodytes*.

Dentro de los 4 grupos que crean Whitten *et al.* (1999), 42 conductas involucran el uso de herramientas como ramas, palos, hojas, piedras, tallos, etc. Lamentablemente no especifican el grado de modificación que reciben estos objetos lo cual podría darnos un indicador de la complejidad de los procesos cognitivos involucrados.

Por otro lado, las conductas relacionadas con el uso de herramientas no ocurren en su totalidad en el grupo *d* sugiriendo que no todas estas conductas son variantes culturales ni pertenecientes a tradiciones pudiendo tener un componente de otro origen. De las 42 conductas que involucran el uso de herramientas sólo 19 ocurren constantemente en algunos grupos o en individuos de algunos grupos (grupo *d*).

El estudio sobre el uso de herramientas en vida silvestre por *T. truncatus*, nuevamente debido a las condiciones ecológicas de este organismo, ha sido más complicado por lo que ha recibido menos atención y horas de observación. Es hasta 1997 que Smolker y colaboradores reportaron la primera observación de uso de herramientas por un cetáceo. Actualmente sabemos que son 54 individuos en el golfo de Shark Bay, Australia y que utilizan esponjas para proteger su rostro cuando están forrajeando el fondo marino, la conducta se compone de 5 partes (Patterson & Mann, 2011):

1. El delfín remueve una esponja del sustrato.
2. Portando la esponja en el rostro van forrajeando por el fondo marino.
3. Cuando encuentran una presa escondida, sueltan la esponja.

4. Pueden ir a la superficie a respirar y/o cazar directamente la presa.
5. Se recupera la esponja utilizada.

La utilidad de esta conducta fue desconocida por casi 20 años; si los delfines son capaces de ecolocalizar para reconocer su ambiente y alimento, y el portar una esponja en la boca afectaría la capacidad de ecolocalizar, ¿Para qué utilizan esponjas?

Patterson & Mann (2011) a partir de realizar la misma conducta con humanos durante 13 horas encontraron que las presas obtenidas a partir del *esponjeo* son especies que carecen de vejiga natatoria (78%) siendo esta la mejor estrategia para acceder a presas sin vejiga natatoria y obtener un alimento muy difícil de capturar ecolocalizando, ocasionando que ocupen un nicho ecológico vacío.

Esta conducta es aún más relevante porque se transmite socialmente de madres a hijos. Este proceso de transmisión cultural de una conducta de forrajeo por medio del uso de herramientas ha ocasionado la segregación de haplotipos de mtDNA en una región geográfica chica; el golfo de Shark Bay (Kopps *et al.* 2014).

Para que este proceso de captación génica cultural o *cultural hitchhiking* ocurra, según Kopps *et al.* (2014), se necesita:

1. Población que presente conductas vertical y socialmente transmitidas dependientes de un ambiente.
2. Filopatría que mantenga los haplotipos localizados.
3. Diferenciación ambiental que ocurra en una escala mayor al territorio de un individuo.
4. Conductas estables por toda la vida del individuo.

Este proceso sólo ha sido identificado en *T. truncatus* y representa un caso excepcional del efecto de la cultura sobre la evolución de una población. Más estudios en torno a *T. truncatus* deberán dilucidar que tan común es este proceso a pequeña y gran escala, así como el descubrimiento de nuevas conductas que involucren el uso de herramientas y/o sean transmitidas culturalmente.

Otro modo de aprendizaje altamente complejo y que ocurre de manera muy diferente al uso de herramientas es el aprendizaje vocal o fonal. El aprendizaje vocal consiste en la modificación de la estructura acústica de una vocalización o fonación como resultado de la experiencia y ha sido muy difícil de identificar en primates no humanos, provocando un extenso debate sobre la evolución del lenguaje en *H. sapiens* (Crockford *et al.* 2004).

Crockford *et al.* (2004) examinaron la estructura de unas vocalizaciones de larga distancia llamadas *pant hoots* en chimpancés machos pertenecientes a 4 comunidades en ambientes similares en el Parque Nacional Tai, Costa de Marfil (3 comunidades) y Guirotou, Guinea (1 comunidad) y compararon la distancia acústica y genética para dilucidar si las diferencias corresponden a aprendizaje vocal.

Una *pant hoot* tiene 4 etapas: 1) introducción (300-600 Hz), 2) aumento; 25 elementos cortos de 200-500 Hz, 3) clímax; uno o más gritos de 800-2000 Hz y 4) descenso; similar al aumento pero decreciendo. Es la etapa más omitida. Las *pant hoots* se utilizan en encuentro con miembros de comunidades vecinas y patrullaje, desplazamientos, acercamiento y encuentro con otros chimpancés, alimentación y en conflictos (Crockford *et al.* 2004).

Crockford *et al.* (2004) encontraron diferencias en la estructura de la *pant hoot* entre las 3 comunidades cercanas y entre individuos de la misma comunidad, cuando se incluyó la cuarta (Guirotou, Guinea), ésta se clasificó dentro de las tres comunidades de Costa de Marfil. Además, las características de diferenciación acústica entre comunidades y entre individuos son diferentes (Crockford *et al.* 2004).

Estos resultados sugieren que un chimpancé aprende las vocalizaciones de su comunidad (y no las hereda genéticamente), pudiendo reconocer miembros de comunidades cercanas pero no miembros de comunidades distantes. Al parecer los chimpancés intencionalmente modifican y aprenden la duración y posiblemente la frecuencia auditiva de sus vocalizaciones para que sean diferentes a las vocalizaciones de las comunidades vecinas. Esta conclusión se respalda con la comparación de las distancias génicas y acústicas donde la similitud acústica no está relacionada con la similitud genética, además de que la distancia acústica no difiere entre individuos emparentados y no emparentados (Crockford *et al.* 2004).

En el caso de *T. truncatus*, desde 1965 se conoce que cada individuo desarrolla su propio silbido (signature whistle) y que este se estructura por completo al año de edad y permanece durante toda la vida (Caldwell *et al.* 1990) por lo que Fripp *et al.* (2005) decidieron estudiar el desarrollo del silbido en los primeros años de edad de 6 crías en la Bahía Sarasota, Florida para identificar a partir de quienes la cría aprende y construye su nuevo silbido.

Al comparar la estructura del silbido de la cría contra los silbidos de delfines con diferente interacción con la cría (e.g. madre, delfines que interactuaron pocos minutos a lo largo del año y delfines que nunca interactuaron por estar en cautiverio), encontraron que en promedio sólo el 6.4% o 32 de los silbidos era similar al de cada cría, siendo 30 de estos

individuos habitantes de la Bahía. Estos individuos no se distinguen por ser hembras o machos por lo que el género no tiene papel en la construcción del silbido, más bien se distinguen por tener un silbido diferente al de su madre y posiblemente individuos con los que interactuaron muy poco tiempo durante el año (5% del tiempo). Aparentemente las crías aprenden de delfines de la Bahía con silbidos diferentes a los de los miembros con los que más interactúan buscando construir su silbido a partir de los silbidos más raros que escuchan (Fripp *et al.* 2005).

Como se ha discutido en las páginas anteriores, tanto *P. troglodytes* como *T. truncatus* presentan capacidades cognitivas sobresalientes dentro de los mamíferos así como entre especies de su mismo Orden y Familia. En la Tabla 3. se hace un resumen de la discusión y los resultados más sobresalientes de cada especie en cada proceso cognitivo.

Tabla 3. Resumen de los procesos cognitivos en *P. troglodytes* y *T. truncatus* y los resultados más sobresalientes en cada especie.

<b>Proceso Cognitivo</b>	<b>Divisiones</b>	<b>Estudios en <i>P.troglodytes</i></b>	<b>Estudios en <i>T.truncatus</i></b>	<b>Resultado más sobresaliente en <i>P.troglodytes</i></b>	<b>Resultado más sobresaliente en <i>T.truncatus</i></b>
<b>Memoria</b>	Memoria de Corto Plazo	Tomonaga & Kaneko (2014)	Mercado <i>et al.</i> 1999	Retención de su propio comportamiento.	Retención de acciones, objetos y secuencias al mismo tiempo.
	Memoria de Largo Plazo	Martin-Ordas <i>et al.</i> 2013 Janmaat <i>et al.</i> 2013	Bruck (2013) -	Referencia a un conjunto de experiencias (dos semanas) y una experiencia particular (3 años).	Reconocimiento de silbidos mayor a 20 años.
<b>Percepción</b>	Color	Matsuzawa (1985)	Griebel & Shmid (2002)	Tamaño de la pieza más grande del conjunto como indicador de cantidad.	Uso de ángulos agudos como una categoría importante para asociar formas. *
	Forma	Tomonada <i>et al.</i> 2014	Tomonada <i>et al.</i> 2014		
	Cantidad	Beran <i>et al.</i> 2008	-		
<b>Atención</b>	Atención a objetos	Pack & Herman (2006)	Pack & Herman (2006)	Comprender la información que tiene otro sujeto a partir de observarlo.	¿Comprender la información que tiene otro sujeto a partir de observarlo?
	Atención a Sujetos	MacLean & Hare (2011)	Pack & Herman (2006)		
<b>Lenguaje</b>	Comprensión de Sistemas Artificiales de Comunicación	Savage-Rumbaugh <i>et al.</i> 1983	Herman <i>et al.</i> 1984, Herman & Forestell (1985)	Comunicación de un enunciado relacionado con acciones intencionales a futuro.	Comprensión de oraciones imperativas e interrogativas
<b>Aprendizaje</b>	Uso de Herramientas	Whitten <i>et al.</i> 1999	Patterson & Mann (2011)	Diversidad de 42 conductas donde 19 probablemente son de origen cultural.	Uso de esponjas para forrajeo marino por 54 individuos.
	Aprendizaje Vocal o Fonol	Crockford <i>et al.</i> 2004	Fripp <i>et al.</i> 2005	Modificación de duración y posiblemente de frecuencia de vocalizaciones para diferenciación con vocalizaciones extranjeras.	Construcción del silbido individual a partir de silbidos poco comunes y diferenciación con el silbido materno.

\*En este resumen no se utilizaron los resultados de investigaciones entorno a ecolocalización en *T. truncatus* debido a que una característica fundamental de este fenómeno es que se trata de un proceso activo, donde el individuo intencionalmente dirige el sentido para comprender y construir su mundo, característica exclusiva de este fenómeno respecto a otros sentidos.

### 1.3 Cognición a Nivel Infraindividuo

La principal función que aparentemente tiene el cerebro es el procesamiento de información respecto al mundo en el que se encuentra un individuo (Dunbar, 1998). Siendo el órgano indispensable para procesos cognitivos complejos y en particular para la cognición en animales. Véase Boisseau *et al.* (2016) para aprendizaje en organismos sin cerebro. A pesar de que el cerebro es el *órgano encargado de la inteligencia* resulta incierto qué propiedades del cerebro permiten que unos organismos difieran de otros respecto a su velocidad y efectividad en la resolución de problemas para la sobrevivencia en su ambiente social y biótico. Se han hecho correlaciones entre el tamaño y complejidad de los grupos sociales con el tamaño del cerebro sugiriendo que un aumento de este facilita el desarrollo de flexibilidad conductual a partir de cambios en las capacidades motrices y cognitivas (Roth & Dike, 2005 y Reader *et al.* 2006).

Existen dos posturas respecto a la evolución del cerebro en torno a las diferencias cognitivas entre especies. La primera sugiere que las propiedades del cerebro involucradas son generales y por lo tanto la evolución de la inteligencia recae en un aumento de las capacidades de procesamiento de información. La segunda postura sugiere que existen cerebros que se especializan anatómica o fisiológicamente a ciertas capacidades, sugiriendo que la inteligencia es un conjunto de diferentes capacidades con diferentes adecuaciones (Roth & Dike, 2005).

Para explorar estas dos teorías, se han realizado un enorme número de correlaciones. Roth & Dike (2005) las resumen en: tamaño absoluto del cerebro, tamaño relativo del cerebro, cociente de encefalización (EQ), volumen cortical, tamaño de la corteza prefrontal, densidad y volumen neuronal cortical y número de neuronas corticales.

De las 6 medidas utilizadas, sólo el EQ y el número de neuronas corticales parecen explicar en parte la relación del cerebro con la evolución y el desarrollo de la inteligencia, señalando al humano, a algunos odontocetos y a los elefantes como los más sobresalientes (ver Marino (1998) para complicaciones en el EQ entre primates y cetáceos). El resto de las correlaciones son inconclusas o insuficientes, además de que la información sigue siendo escasa para todos los casos (Roth & Dike, 2005).

Este problema es más complejo aún cuando se quieren comparar diferentes regiones del cerebro con diferentes capacidades entre diferentes clados (véase Rizzolatti & Craighero (2004) para un intento de asociación entre una parte del cerebro (neuronas espejo del área frontal F5 de mono) como precedente del desarrollo de Teoría de la Mente en homínidos). Sin embargo, respecto al cerebro de cetáceos y primates existen varios descubrimientos recientes:

Marino (1998) determinó el EQ para varias especies de odontocetos (21 spp.) y haplorrinos (60 spp.). Como era de esperarse *H. sapiens* presentó el valor más alto, sin embargo, 4 especies de odontocetos: *Sotalia fluviatilis*, *Lagenorhynchus obliquens*, *Delphinus delphis* y *Tursiops truncatus*, presentan los EQ's más altos de todos los odontocetos y el resto de los haplorrinos.

Respecto a la anatomía cerebral, la neocorteza en los cetáceos era concebida poco estratificada hasta que Hof *et al.* (2005) encontraron que los lóbulos frontales están claramente laminados y comprenden varios campos corticales y particularmente carecen de la capa IV y presentan una capa I muy delgada. Estos resultados sugieren dos cosas: 1) una diversidad y especialización en arquitectura celular, regionalización, morfología neuronal y áreas corticales comparable con la de los primates y 2) las regiones corticales análogas entre primates y cetáceos están ubicadas en diferentes regiones del cerebro (Marino *et al.* 2002).

Además, se ha encontrado que los cetáceos presentan un alta proporción de neuronas-células glía, éstas últimas presentando varias poblaciones celulares que incluyen oligodendrocitos, astrocitos y microglías. Este tipo de células parecen facilitar la velocidad y eficiencia de la comunicación celular y sinapsis (Marino *et al.* 2002). Existe también un tipo de neuronas que se presentan con particular abundancia en los homínidos: las neuronas de Von Economo (VEN's). Estas neuronas se encuentran en distribuciones, agregaciones y cantidades similares entre cetáceos y homínidos. Las VEN's aparentemente son indispensables para la evolución de cerebros grandes y juegan un papel importante en la organización de las conexiones en redes neuronales relacionadas a cognición (Butti *et al.* 2009).

Respecto al desarrollo del cerebro y su evolución génica Rasmus (2006) resume la discusión en torno al efecto génico sobre la estructura del cerebro en los cuatro siguientes temas:

- A) *Especificidad genómica*: los genomas de especies emparentadas son muy similares y sin embargo existen diferencias marcadas en estructura y función cerebral<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Un ejemplo anatómico es el estudio la longitud de la cisura de Silvio o surco lateral del cerebro por Yeni-Komshian & Benson (1976). Esta cisura es asimétrica entre los hemisferios y puede servir como medida comparativa del *planum temporale*, un área cortical fundamental para el desarrollo del lenguaje. La asimetría entre hemisferios de esta cisura es mayor en *H. sapiens*, ligeramente marcada en *P. troglodytes* y casi ausente en *M. mulatta*. En estudios mas recientes, Semendeferi & Damasio (2000) encontraron que el cerebelo del humano es considerablemente mas chico que en el resto de Hominoidea, también aparentemente hay diferencias en el lóbulo temporal y la ínsula o corteza insular.

Cuando se toma en cuenta otras mediciones como el número de inserciones y deleciones en el genoma y los efectos que pueden conllevar en expresión y función proteica las diferencias aumentan considerablemente conforme la información se transforma y expresa (e.g. *H. sapiens* y *P. troglodytes* presentan 95% de similitud genómica tomando en cuenta inserciones y deleciones y expresan el 70% de las proteínas con diferencias).

- B) *Desarrollo del cerebro y conexiones*: existe una relación entre la expresión génica y la construcción cerebral, ésta posiblemente llega a nivel de sinapsis. Sin embargo esta construcción no es totalmente específica además de que la actividad neuronal y variaciones en la expresión son necesarias para mantener y modificar la estructura cerebral y los procesos que conlleva.
- C) *Plasticidad cerebral*: la plasticidad cerebral es un término sobrevalorado ya que depende totalmente de la genética del organismo; “los mecanismos moleculares que regulan la respuesta neuronal a cambios y actividades... [son] precisamente el tipo de procesos que los genes desencadenan y regulan” (e.g. desarrollo de sinapsis, plasticidad cerebral de largo plazo, aprendizaje y memoria ocurren a partir de estimulación celular y cambio en la expresión de genes, los productos de estos genes modifican la estructura y función sináptica o activan cascadas de expresión de otros genes).
- D) *Relación de genoma y ambiente*: los efectos del ambiente sobre la expresión del fenotipo están totalmente demostradas, para el desarrollo del cerebro el ambiente más relevante es el útero y su carga bioquímica. La experiencia y el resto de los procesos cognitivos de un individuo son accesibles gracias a los mecanismos codificados en el genoma. La experiencia puede modificar las conexiones cerebrales pero el plano general del cerebro y sus capacidades parecen estar codificadas en el genoma.

Estos 4 temas no sugieren que el genoma delimite todos los procesos, estructuras y funciones cerebrales sino un mapa general del conjunto de actividades cerebrales donde se desconoce el grado en el que el genoma: a) afecta y restringe la función y estructuras de éstas, b) contiene diversidad de rutas para el sostén y mantenimiento de los módulos y c) permite qué factores externos y en qué cantidad se requieren para el desarrollo adecuado modular (Rasmus, 2006). Aún más desconocidos son los procesos evolutivos, la fuerza y modo de éstos y los tiempos y elementos donde actuaron para el origen y desarrollo de un

---

Estas diferencias anatómicas no se reflejan a nivel molecular: *H. sapiens* y *P. troglodytes* comparten el 98.5% de su genoma.

cerebro y altas capacidades cognitivas en los diferentes clados que las presentan (e.g. Primates, Cetacea, Proboscidea, Corvidae, Psittaciformes, etc.).

Los elementos del genoma que aparentemente son de mayor relevancia para el cerebro y la cognición son la expresión de RNA (codificante y no codificante), las proteínas y las modificaciones proteicas. Éstas delimitan la organización y capacidades de los circuitos neuronales, interneuronales y no neuronales como sinapsis y fibras (Kadakkuzha & Puthanveetil, 2013).

La importancia de los RNA no codificantes aparentemente radica en su efecto en trastornos neurológicos. Presentan gran diversidad por lo que sus efectos pueden ser en gran parte desconocidos (en el genoma humano existen alrededor de 22,000 genes de RNA no codificante). Los miRNA y lncRNA afectan el acomodo de cromatina y las interacciones entre RNA-RNA, RNA-DNA y RNA-proteína y el piRNA actúa en modificaciones epigenéticas y la regulación de forma y prolongaciones en dendritas (Kadakkuzha & Puthanveetil, 2013).

Las modificaciones postraduccionales a las proteínas incluyen acetilación, fosforilación, metilación y ubiquitinación y conllevan modificaciones en el transporte y ubicación de esas proteínas, así como efectos en el acomodo de cromatina y expresión génica (Kadakkuzha & Puthanveetil, 2013).

Finalmente los RNA's codificantes y su expresión (proteínas) presentan 3 niveles de complejidad (Kadakkuzha & Puthanveetil, 2013):

- 1) Niveles de mRNA de diferentes genes se expresan en diferentes regiones en diferentes momentos del desarrollo.
- 2) Número de neuronas y otras células que se conectan formando trillones de conexiones sinápticas.
- 3) Polarización celular ocasiona distribución asimétrica de productos génicos en diferentes regiones (e.g. soma, dendritas)

Esta complejidad también se refleja en los mecanismos de acción de los genes en el cerebro y particularmente en las funciones cognitivas. Los genes tienen dos características fundamentales: pleiotropía y poligenia. Ambas características sugieren que los genes en el cerebro son *generalistas* (Kovas & Plomin, 2006). Asumir esto debe de tomarse con precaución y recordar que la idea no sugiere que todos los genes se expresen en todos los lugares al mismo tiempo si no que los genes tienen el *potencial* de ser expresados y

modificados en cualquier lugar y en cualquier tiempo y tener diferentes efectos a partir de sus interacciones.

Kovas & Plomin (2006) sugieren tres posibles mecanismos pleiotrópicos:

Mecanismo 1: un gen afecta un área o función del cerebro, la cual configura diferentes procesos cognitivos.

Mecanismo 2: un gen afecta diferentes áreas o funciones del cerebro y cada área o función configura un proceso cognitivo.

Mecanismo 3: un gen afecta diferentes áreas o funciones del cerebro y estas áreas o funciones afectan diferentes procesos cognitivos.

Estos mecanismos no son excluyentes uno del otro y probablemente varían a lo largo del desarrollo del individuo y ocurren en diferentes genes con diferentes historias evolutivas y constricciones funcionales que actúan con diferente fuerza en diferentes regiones y funciones cerebrales. Además, los genes que actúan en el cerebro también actúan en otras regiones del cuerpo del individuo por lo que esos mecanismos también actúan en diferentes estructuras y funciones no cerebrales.

Existe abundante evidencia de este proceso, por ejemplo, *APOE* codifica para la proteína Apolipoproteína B. ApoE se ha asociado a cognición y enfermedades mentales (Duke Han *et al.* 2007 y Seshardi *et al.* 2010), así como al desarrollo de hipolipoproteinemia Tipo III (Hatters *et al.* 2006). *APOE* se encuentra a nivel celular en el núcleo, retículo endoplásmico, endosoma, aparato de Golgi, membrana celular y a nivel extracelular. *APOE* (mRNA) se encuentra en muchos tejidos del sistema inmune, nervioso, muscular, reproductivo así como en órganos encargados de la secreción y varios órganos internos (riñón, pulmón e hígado). Los lugares donde ApoE tiene mayor expresión son en el suero y plasma sanguíneo, el fluido cerebroespinal, el fluido sinovial, y los alveolos (pulmones) (GenCards). *APOE* entraría en clasificación de Kovas & Plomin (2006) en el mecanismo 3, en especial si lo expandimos a todas las regiones del cuerpo del individuo.

La poligenia es la otra característica relevante y consiste en que un carácter depende del efecto de muchos genes incrementando el efecto de la pleiotropía. La gran contribución de la poligenia es que implica la ruptura de la dicotomía: individuo normal – individuo con trastorno y asume que los trastornos y déficits son los extremos de una distribución gradual de pequeños cambios, además de que los genes responsables del desarrollo de trastornos también son responsables del desarrollo regular de los procesos cognitivos (Kovas & Plomin, 2006).

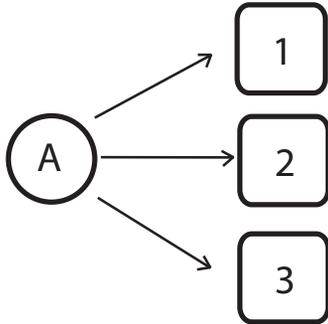
En la Figura 2. se ilustran los procesos y mecanismos antes mencionados.

Esta visión se sustenta con los resultados obtenidos en estudios de asociación de genes con enfermedades mentales. Ogawa & Valender (2014) conjuntaron a partir de varias bases de datos como Schizophrenia Gene Resource (SzGR), Genetic Association Database (GAD) y The Simons Foundation Autism Research Initiative (SFARI) una pequeña lista de los genes asociados a algún trastorno mental e incluye: más de 7,500 genes con alguna asociación a esquizofrenia, más de 500 genes asociados a autismo, 334 a adicciones, 18 a ansiedad, 254 a enfermedad de Alzheimer, 194 a enfermedad de Parkinson, 183 a déficit de atención e hiperactividad (ADHD), 34 síndrome de Asperger, 227 a trastorno bipolar, 85 a depresión y 14 a desórdenes de la alimentación.

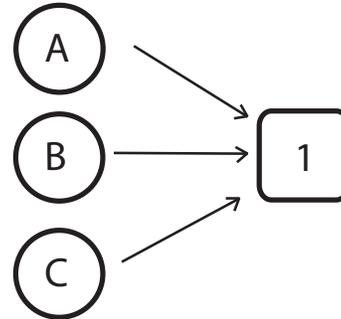
En su estudio Ogawa & Valender (2014) utilizaron 516 genes los cuales presentan versiones ortólogas en todas las subclases de mamíferos (marsupiales, monotremas y placentarios) dando mayor sostén a la idea de que la poligenia y la pleiotropía estructuran una variación génica gradual y multifacética en el desarrollo de la cognición y que junto con la historia evolutiva de los individuos y los factores ecológicos en acción, componen el escenario principal en la evolución molecular de la cognición.

# Procesos Pleiotrópicos y Poligénicos

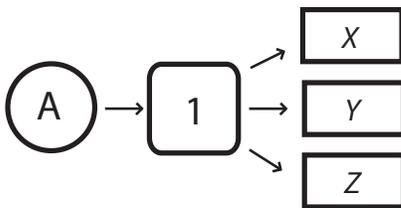
**Pleiotropía:** un gen afecta diferentes características.



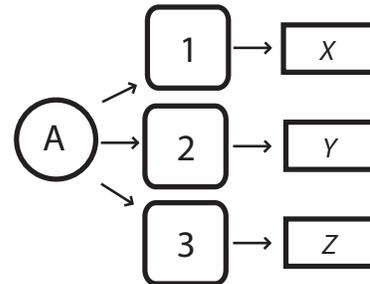
**Poligenia:** muchos genes afectan una característica.



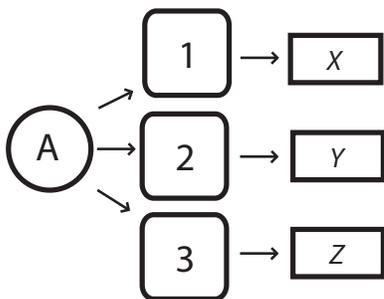
## Mecanismos pleiotropicos y poligénicos relacionados a cognición



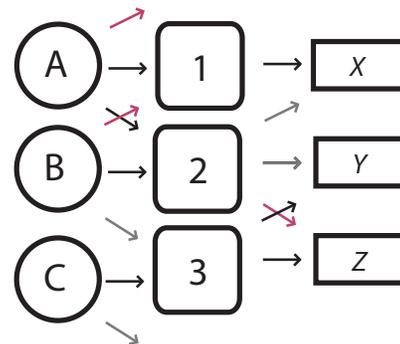
**Mecanismo 1:** un gen afecta un área o función cerebral y configura varios procesos cognitivos.



**Mecanismo 2:** un gen afecta varias áreas o funciones cerebrales y cada una configura un proceso cognitivo.



**Mecanismo 3:** un gen afecta varias áreas o funciones cerebrales y configuran varios procesos cognitivos.



**Integración:** un gen afecta con diferente fuerza varias áreas o funciones cerebrales y no-cerebrales y configuran varios procesos cognitivos.

**Figura 2.** Representación de los procesos de pleiotropía y poligenia y de los 3 mecanismos de Kovas & Plomin (2006) junto con una representación integrada y modificada de estos 3 mecanismos.

## 1.4 Convergencia

### *Convergencia Evolutiva*

Los términos de convergencia y paralelismo han sido parte de la biología desde el siglo XIX. La convergencia y el paralelismo fueron propuestos formalmente por dos paleontólogos norteamericanos, también herederos del pensamiento ortogenético: Henry Osborn y William Scott. Estos términos se desarrollaron dentro de las disciplinas de la paleontología y la biología del desarrollo por lo que en un principio fueron parte de la estructura de una teoría evolutiva que no consideraba a la selección natural como el mecanismo único y fundamental en el cambio de los linajes (Ochoa & Barahona, 2014).

En 1887 Edward Drinker Cope dentro del pensamiento ortogenético; teoría que indica la aparición de caracteres en diferentes grupos que están estrechamente relacionados y que siguen una misma tendencia evolutiva debido a factores internos (en ocasiones mediante la ayuda de agentes externos) capaces de heredarse, definió paralelismo a la similitud entre ciertos estados del desarrollo de un individuo de una especie con otros estados del desarrollo de un individuo de otra especie, normalmente estados adultos de la especie A con estados embrionarios de la especie B (Ochoa & Barahona, 2014). Esto puede aplicarse no sólo a especies, sino a poblaciones o clados supraespecíficos (e.g. evolución convergente en aminoácidos y expresión del gen *Nav1.4a* en *Gnathonemus petersii* y Orden Gimnotiformes en Zakon *et al.* 2006 y evolución convergente por diferentes genes de fenotipo de piel clara en humanos modernos de origen Europeo y del Este de Asia en Norton *et al.* 2006).

E. Scott (1891) define paralelismo como la adquisición de un carácter nuevo en un linaje de manera independiente a los otros, y convergencia (1896) como la adquisición gradual de similitud en linajes diferentes donde el parecido va en aumento respecto a sus ancestros, si la convergencia se utiliza como carácter de parentesco filogenético se está haciendo una asociación artificial (Ochoa & Barahona, 2014).

Las convergencias pueden ocurrir de dos maneras:

**A) Convergencias evolutivas de Función:** donde las estructuras que componen a la convergencia no son homólogas, pero la función o carácter de esas estructuras sí lo es. (e.g. evolución convergente de la función de nado entre peces y cetáceos por diferentes *estructuras* (peces desarrollan aletas con membranas y cetáceos desarrollan aletas con huesos y músculos, insectos tienen dos pares de alas a partir de expansiones del tórax y los vertebrados voladores presentan extremidades anteriores altamente modificadas) y/o *mecanismos* (nado por oscilación lateral en peces y nado dorsoventral en cetáceos o

ecolocalización en Quiroptera a partir de emitir sonidos por la boca y en Cetacea por el melón o a nivel molecular, la evolución convergente por diferentes genes de fenotipo de piel clara en humanos modernos de origen Europeo y del Este de Asia en Norton *et al.* 2006.)

**B) Convergencias evolutivas de Forma:** donde las estructuras que componen a la convergencia son homólogas, siendo su forma ancestral no igual. (e.g. evolución convergente en el desarrollo de aletas en reptiles marinos y cetáceos, evolución convergente en aminoácidos y expresión del gen *Nav1.4a* en la especie *Gnathonemus petersii* y el Orden Gimnotiformes en Zakon *et al.* 2006.)

Hoy en día, el concepto de convergencia y paralelismo sigue siendo polémico y usado de manera descuidada. En la bibliografía es un error común utilizar evolución paralela para fenotipos emparentados cercanamente y convergencia evolutiva para fenotipos que están emparentados lejanamente (Arendt & Reznick, 2007 y Chrstin *et al.* 2010). Esto se atribuyen a la supuesta idea de que la distancia evolutiva entre dos fenotipos involucra mecanismos genéticos y de desarrollo similares (evolución paralela) o diferentes (evolución convergente). En algunos casos estas suposiciones se cumplen, en muchos otros no (ver en Arendt & Reznick, 2007 el caso del gen *Mc1r* en ratones de dunas de las costas del Golfo contra la costa Atlántica de Florida).

Hay dos problemas con las definiciones contemporáneas de convergencia:

- 1) La arbitrariedad de delimitar cuándo dos clados están estrechamente emparentados y cuándo son grupos distantes, así como la evidencia de que clados cercanos desarrollan cambios moleculares diferentes que ocasionan convergencia fenotípica o clados distantes desarrollan la misma ruta molecular que ocasiona un fenotipo muy similar (Ver Arendt & Reznick, 2007 para ejemplos y profundización).
- 2) La causa *versus* evidencia de una convergencia evolutiva. Se confunde el fenotipo de una convergencia evolutiva (la convergencia evolutiva *per se*) con los mecanismos genéticos o de desarrollo que producen el fenotipo convergente.

Respecto a la arbitrariedad del parentesco entre los clados convergentes la solución más factible parece ser la definición de Zhang & Kumar (1997), que utilizan únicamente para componentes moleculares pero que se puede extender a cualquier nivel de organización biológica (ver Figura 3.):

- **Convergencia:** cuando el fenotipo/carácter ancestral es diferente, en los dos clados, al fenotipo convergente.

- **Paralelismo:** cuando el fenotipo/carácter ancestral es igual en los dos clados al fenotipo convergente, siendo el carácter/fenotipo ancestral común diferente al ancestral.

La principal complicación que tienen estas definiciones es práctica ya que para algunos casos es difícil conocer o aproximarse al fenotipo/carácter ancestral. La manera más común para aproximarse al carácter ancestral es por medio de comparaciones taxonómicas con grupos externos y cuando los caracteres varían considerablemente de manera no gradual (como a nivel de nucleótidos o aminoácidos) existe el algoritmo de regla de la media (propuesto por Kluge & Farris en 1969) y el algoritmo de regla del promedio (propuesto por Felsenstein en 1987). También de existir registro fósil este es el mejor respaldo para la reconstrucción de caracteres ancestrales (Harvey & Pagel, 1991).

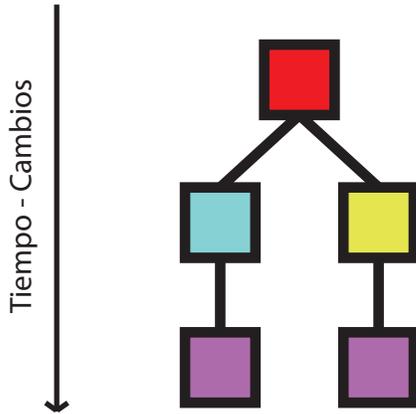
Respecto al segundo problema de las definiciones contemporáneas de convergencia y paralelismo es necesario tener presente los niveles de organización biológica (Ver *Antecedentes* pp:6-11).

Normalmente los estudios de convergencia evolutiva a nivel molecular buscan evidencia respecto a una convergencia morfológica o fisiológica ya descrita (e.g. Stewart *et al.* 1987, Mirceta *et al.* 2013, Liu *et al.* 2010). El conflicto surge a partir de que se olvida que la convergencia morfológica, fisiológica o conductual (e.g. ecolocalización entre Quiróptera y Cetacea, cognición entre Hominidae y Corvidae, estructura de ojos entre vertebrados y cefalópodos) ya está demostrada; ocurre independiente a los resultados de la evidencia molecular.

Existen otros casos donde una convergencia genética (nótese la diferencia respecto a una convergencia molecular) se encuentra sin tener clara la convergencia fenotípica (sea molecular, morfológica, fisiológica, etc.). En estos casos normalmente se propone una convergencia fenotípica como consecuencia de los resultados genéticos (e.g. Castoe *et al.* 2009).

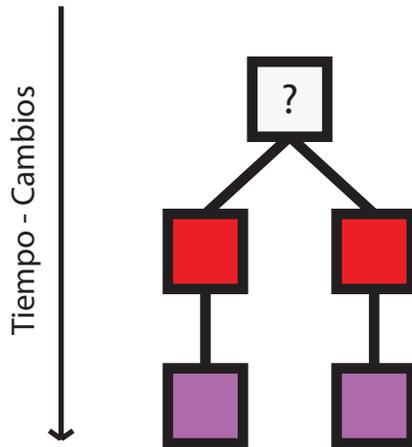
En ambas aproximaciones (fenotipo -> genotipo o genotipo -> fenotipo) se debe tener en cuenta que se está buscando una convergencia (genotipo o fenotipo) que respalde a otra convergencia (fenotipo o genotipo). Se trata de dos convergencias. Para nombrar una convergencia morfológica o conductual no es necesario trazar o demostrar los mecanismos moleculares que puedan estar involucrados. Sólo se necesita demostrar si los caracteres ancestrales de cada linaje son iguales o no. Por lo que cada convergencia se debe de definir en sus términos, es decir, en el nivel de organización en el que ocurren y con los mecanismos que la determinan.

A) Convergencia



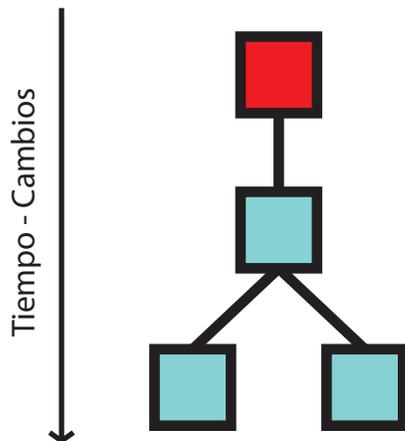
El carácter/fenotipo ancestral es diferente en los dos linajes (azul y amarillo) siendo el fenotipo actual (morado) un fenotipo convergente.

B) Paralelismo



El carácter/fenotipo ancestral es igual en los dos linajes (rojo) y puede o no ser igual al carácter/fenotipo ancestral común siendo el fenotipo actual (morado) un fenotipo paralelo.

C) Similitud por Coancestría



Los dos linajes tienen un fenotipo/carácter similar (azul) pero no se trata de paralelismo ni convergencia debido a que el ancestro común presenta el mismo carácter/fenotipo (azul), independiente a que un ancestro previo al ancestro común de esos dos linajes haya sido diferente (rojo).

**Figura 3.** Representación de las diferencias entre una convergencia, un paralelismo y las similitudes por parentesco.

Por ejemplo, la convergencia entre homínidos y cuervos resulta evidente en el momento en que el resto de las aves y el resto de los primates no presentan capacidades cognitivas de esa magnitud y son diferentes entre ambos clados, se determina el carácter ancestral por medio de una comparación taxonómica con grupo externo.

Las altas capacidades cognitivas de ambos grupos surgieron independientemente por lo que se trata de un caso de convergencia evolutiva conductual (Véase Seed *et al.* 2009 para profundizar en el ejemplo).

En el caso de la convergencia conductual de cuervos y homínidos, suponiendo que se encontrara evidencia genética que sustentara la convergencia conductual tendríamos, por lo menos, dos convergencias en diferentes niveles de organización biológica; convergencia en secuencia de genes y convergencia conductual. Siguiendo con el ejemplo hipotético, también podría presentarse el caso donde: a) existe una convergencia molecular en secuencia de aminoácidos en varios genes, b) existe una convergencia conductual en capacidades cognitivas y c) existe un paralelismo molecular en una red génica asociada con neurotransmisión (Arendt & Reznick, 2007 presentan varios ejemplos al respecto). Debido a que diferentes niveles de organización presentan convergencias y/o paralelismos y la ausencia o presencia de éstas, es indispensable dejar explícito en qué nivel de organización se está encontrado el paralelismo o convergencia.

El concepto de homología es clave para poder determinar caracteres ancestrales y detectar convergencias y/o paralelismos en cualquier nivel de organización. La primera gran diferencia dentro de caracteres homólogos es: *homología filogenética*, donde se comparan caracteres entre diferentes linajes (e.g. segmento A de sp. A con segmento A de sp. B), u *homología iterativa*, donde se comparan caracteres dentro del mismo organismo (e.g. segmento A de sp. A con segmento B de sp. A) (Wagner, 1989).

Además de esta importante distinción, Wagner (1989) propone la clasificación de la definición de homología en tres grandes conceptos:

1. Concepto Idealístico: Dos caracteres son homólogos si la construcción de ese carácter responde al mismo “arquetipo”, entendido como las reglas que sigue un organismo en la construcción de sus componentes. Este concepto de homología se dejó de utilizar con la llegada del Darwinismo.
2. Concepto Histórico: Dos estadios de un carácter son homólogos si ambos corresponden al mismo carácter ancestral. Es decir, la homología se define a partir de herencia de caracteres por continuidad histórica.

Éste concepto sólo se satisface por completo a nivel génico. Algunos estadios de los individuos como gametos, larvas, semillas, etc. generan un intervalo en la continuidad histórica de estructuras multicelulares (e.g. órganos) y en algunos casos también celulares (e.g. paredes celulares). También algunos caracteres presentan conflictos para delimitarse y aparentemente carecen de individualidad (e.g. pelos del pelaje de un mamífero). Finalmente, la variabilidad en el desarrollo puede ocasionar que la misma estructura tenga diferentes orígenes (e.g. mismo órgano desarrollado por diferentes blastemas).

3. Concepto Biológico: Este concepto reinterpreta el concepto histórico e integra la homología iterativa definiendo homología cuando dos estructuras de dos individuos o del mismo individuo comparten un conjunto de constricciones de desarrollo, causadas por mecanismos autorregulados que actúan localmente en su diferenciación. Éstas estructuras son entidades del desarrollo individuales que componen parte del fenotipo.

Bajo esta definición todas las homologías que se cumplían bajo el concepto histórico siguen considerándose y se es posible resolver los conflictos de individualidad de los caracteres sin afectar la inferencia filogenética, e incluso refinándola ya que se reconocen homoplasias que con el concepto histórico pasarían desapercibidas, además se toma en cuenta el desarrollo permitiendo discernir los efectos de la variación de éste (Wagner, 1989).

Esta definición sigue en construcción y a diferencia del concepto histórico o el concepto idealístico, se trata de una definición que comienza a relacionar causalidad entre diferentes niveles de organización.

### *Convergencia Evolutiva Molecular*

Doolittle (1994) divide las secuencias que son similares en 3 categorías: 1) similitud aleatoria, 2) similitud por ancestría y 3) similitud por convergencia, siendo la diferencia entre el azar y la convergencia que la segunda implica cambios adaptativos. Zhang & Kumar (1997) aseguran que en todos los casos de evolución convergente se trata de evolución adaptativa, siendo además los cambios convergentes menos probables de ocurrir bajo selección purificadora o evolución neutral.

Stewart *et al.* (1987) son los primeros en publicar un ejemplo convincente sobre evolución convergente a nivel de secuencia. Estudiaron la convergencia evolutiva en un modo de digestión que ocurre en la zona anterior del intestino (*fermentative foregut*, en inglés) en los mamíferos, específicamente estudiaron la similitud de secuencia de una lisozima. Encontraron que en el langur (*Presbytis entellus*, Orden Primates) ésta enzima ha evolucionado dos veces más rápido que en el resto de los primates y es similar a la

lisoenzima de las vacas (*Bos Taurus*, Orden Artiodactyla). El grado de similitud es tal que cuando se construyó un árbol filogenético por parsimonia de la enzima éste agrupó al langur con la vaca.

Este trabajo ha sido utilizado ampliamente como ejemplo de convergencia evolutiva molecular, en especial porque cumple con el criterio de Doolittle el cual dice que para demostrar una verdadera convergencia evolutiva es necesario que al construir la filogenia de la molécula ésta no respete la *filogenia organísmica* de las especies, poblaciones o cualquier otro nivel de organización biológico que se esté estudiando (adaptado de Doolittle, 1994). Este criterio sólo aplica cuando la convergencia ocurre en la mayoría de la molécula, siendo que regiones pequeñas de alto valor funcional o estructural que presenten convergencia o paralelismo puedan quedar sin detección.

Actualmente sólo existen otros dos casos de convergencia evolutiva molecular en vertebrados que cumplen con el criterio de Doolittle:

1. Convergencia evolutiva de la proteína prestina entre algunos mamíferos ecolocalizadores, donde la filogenia a nivel de nucleótidos corresponde a la *filogenia organísmica* y la filogenia a nivel de aminoácidos agrupa a la Familia Delphinidae y Phocenidae (Orden Cetacea) con las Familias Hipposideridae y Rhinolophidae (Orden Quiroptera) dentro del resto de Quiroptera, sin embargo esta filogenia no se sostiene cuando se construye con otros cetáceos de diferentes familias (Physeteridae y Balaenopteridae) (Liu *et al.* 2010).
2. Convergencia evolutiva de los 13 genes mitocondriales entre serpientes y lagartijas de la Familia Agamidae, 44 de los 113 cambios similares son convergentes entre estos dos clados, ocasionando que la *filogenia organísmica* no se cumpla agrupando como grupo hermano de las serpientes a Agamidae y no con Iguanidae; no obstante dicha filogenia sí se cumple en el caso de construcciones con DNA nuclear (Castoe *et al.* 2009).

Debido a que no existen muchos casos donde se satisface el criterio de Doolittle (independiente a que parezca adecuado y útil) este parece ser muy estricto y probablemente su cumplimiento esté sesgado por las restricciones estructurales de cada gen o carácter molecular, la tasa de evolución de cada clado y posiblemente la distancia evolutiva entre las secuencias (Arendt & Reznick, 2007, Christin *et al.* 2010 y Castoe *et al.* 2010). A continuación se muestra un ejemplo del problema:

Mirceta *et al.* 2013 estudiaron la evolución de las capacidades de buceo a partir de la carga neta superficial de la mioglobina. Encontraron evidencia evolución paralela (aunque los

autores la nombran como evolución convergente); por medio de una reconstrucción filogenética de la carga neta superficial de la mioglobina descubrieron que ésta, al igual que la abundancia de mioglobina en el músculo, ha aumentado independientemente en 4 clados: el castor (Orden Rodentia), los cetáceos (particularmente Familia Ziphiidae), la Familia Phocidae y la Familia Otariidae (Orden Carnivora). Los pinnípedos se dividen en dos grupos ya que el ancestro común de estas dos familias (a partir de sus resultados) parece que no tenía una capacidad de buceo sobresaliente.

La estructura de la mioglobina; una proteína pequeña de 154 a.a y con una estructura principalmente de hélices alfa y un grupo hemo, sugiere escasas posibilidades para su paisaje adaptativo ya sea por las dimensiones y las posibilidades de plegamiento funcional como por la probable selección natural negativa (asociada a la función y longitud proteica) que elimina todas las versiones con variación que modifiquen la adecuación de la especie. Estos fenómenos estructurales, funcionales y evolutivos limitan el paisaje adaptativo de la proteína y probablemente ocasionan que no sea posible desarrollar evolución convergente, así como diversificación de la proteína, siendo la evolución paralela posiblemente la ruta más probable para el desarrollo de altas capacidades de buceo en diferentes clados. Arendt & Reznick (2007) sugieren que la evolución paralela podría no ser del todo evidencia adaptativa si no el resultado de contricciones génicas y de desarrollo.

#### *Componentes de la Convergencia Evolutiva Molecular*

La unidad básica y más común para detectar y buscar convergencias moleculares son los cambios convergentes moleculares y paralelos de secuencia:

**Cambio convergente molecular de secuencia:** cambios de diferentes aminoácidos ancestrales hacia el mismo aminoácido descendiente entre dos linajes evolutivos independientes (Zhang & Kumar ,1997).

#### Cambio convergente molecular de secuencia

	Ancestral	>	Descendiente
Secuencia A	F L Y C S	>	F L A C S
Secuencia B	F L Y C S	>	F L Y C P
Secuencia C	S L T C H	>	S L A C H

Donde la filogenia es: (A,B),C

**Cambio paralelo molecular de secuencia:** cambios de mismo aminoácido ancestral hacia el mismo aminoácido descendiente en dos linajes evolutivos independientes (Zhang & Kumar,1997).

#### Cambio paralelo molecular de secuencia

	Ancestral					>	Descendiente				
Secuencia A	C	P	Y	C	Y	>	C	L	E	C	Y
Secuencia B	C	P	Y	C	Y	>	C	P	Y	C	Y
Secuencia C	G	T	Y	C	H	>	G	T	E	C	H

Donde la filogenia es: (A,B),C

Estas dos definiciones son claras y útiles para el trabajo práctico, pero encontrar un cambio convergente molecular a nivel de aminoácido no necesariamente demuestra la presencia de una convergencia evolutiva a nivel molecular. Hay que distinguir: 1) un cambio convergente o paralelo molecular de secuencia de 2) una cambio convergente molecular y de 3) una convergencia evolutiva molecular.

**Convergencia evolutiva molecular** es el conjunto de cambios paralelos y convergentes moleculares que ocurren en dos o más linajes. Por el momento se define de manera arbitraria, en el sentido de que no hay un número ni tipo de cambios indispensables para delimitar cuando hay evolución convergente molecular y cuando simplemente tenemos cambios convergentes o paralelos en uno o más genes, etc. (Ver Doolittle (1994) para una discusión del tema). Una convergencia evolutiva molecular puede involucrar uno o más niveles de organización molecular (e.g. arreglo genómico, similitud en estructura secundaria de proteínas, similitud en secuencia de aminoácidos de un dominio proteico, etc.).

Si bien la idea general de convergencia evolutiva molecular parece apuntar al estudio de cambios en secuencias a nivel de aminoácido en genes homólogos, esto no necesariamente tiene que ser el caso. Las convergencias moleculares son diversas tanto en niveles de organización como en las formas en que pueden ocurrir.

Los **cambios convergentes moleculares** son todo cambio similar que ocurre en dos o más estructuras, pertenecientes a cualquier nivel de organización molecular, siempre y cuando este cambio sea adaptativo y no tenga congruencia filogenética, es decir, cambios polifiléticos. Estos cambios pueden ser paralelos y/o convergentes, siendo paralelos cuando el carácter ancestral es el mismo y convergentes cuando el carácter ancestral es diferente.

Los cambios convergentes moleculares teóricamente pueden ocurrir en los siguientes niveles de organización molecular, siendo algunos de estos niveles carentes de evidencia experimental (la lista no pretende estar completa, pero sí dar una idea general de la diversidad potencial):

1. Similitudes de secuencia a nivel de aminoácidos (cambios que ocurren en posiciones particulares, en regiones o dominios de una proteína o número de *tándems* repetidos) (e.g. Stewart *et al.* 1987, Zakon *et al.* 2006, Liu *et al.* 2010).
2. Similitudes no en secuencia a nivel de aminoácidos (cambios que ocurren en posiciones diferentes que son responsables de una misma actividad catalítica o plegamiento molecular). Doolittle (1994) las nombra como *convergencias mecánicas*. (Ver Doolittle (1994) para ejemplos).
3. Similitudes a nivel de nucleótidos (cambios funcionales asociados a velocidad de transcripción genética o expresión génica).
4. Similitudes mecánicas en la plegamiento y arreglo molecular del DNA (Eslami-Mossallam *et al.* 2016 demuestran que el efecto del plegamiento y la accesibilidad del DNA afecta el fenotipo de diferentes especies de *Sachacharomyces spp.*).
5. Similitudes a nivel de estructura secundaria o terciaria (dominios, motivos, repeticiones, etc.). Doolittle (1994) nombra como *convergencias estructurales* a aquellas donde la similitud es exclusivamente en la estructura terciaria y no a nivel de secuencia.
6. Similitudes en propiedades catalíticas o estructurales de una proteína (cambios relacionados con hidrofobicidad, carga eléctrica o peso molecular que ocurren por comportamiento similar de diferentes aminoácidos) (e.g. Bork *et al.* 1993, Mirceta *et al.* 2013). Doolittle (1994) nombra este tipo de convergencias como *convergencias funcionales*.
7. Similitudes por captación de diferentes genes hacia una misma función. (genes no homólogos con comportamiento similar) (e.g.. Arendt y Reznick (2007) resumen más de 10 ejemplos en su Tabla 1.).

8. Similitudes en expresión génica, encendido y apagado de genes o número de copias de un gen (e.g. Zakon *et al.* 2006, Mirceta *et al.* 2013).
9. Similitudes en aumento, reducción o pérdida de función de familias génicas (Kim *et al.* 2014).
10. Similitudes en origen y estructura de redes génicas (e.g. Amoutzias *et al.* 2004).
11. Similitudes en estructura o número de cromosomas (e.g. Bellot *et al.* 2010).
12. Similitudes en estructura o composición de genomas (e.g. Castoe *et al.* 2009, Parker *et al.* 2013, Foote *et al.* 2014).
13. Similitudes en tipos o cantidades de moléculas (e.g. miRNA's, mtDNA) heredadas, específicamente en procesos de reproducción (e.g. fecundación).

Además de la diversidad de cambios convergentes evolutivos moleculares que pueden ocurrir en diferentes niveles de organización, que podemos nombrar como *cambios moleculares convergentes materiales*, también la convergencia evolutiva molecular puede ocurrir por diferentes mecanismos evolutivos y se puede detectar de diferentes maneras (e.g. análisis de selección natural). La forma y fuerza en la que actúa la selección natural y la evolvabilidad de las moléculas estudiadas puede ser convergente sin tener que involucrar necesariamente cambios convergentes *físicos* en las moléculas utilizadas, es decir, se trata de un *cambio convergente evolutivo molecular en forma* (e.g. Goodman *et al.* 2009 donde encontraron que la tasa de evolución de genes asociados a metabolismo es convergente entre primates y elefantes, ya que en roedores (grupo cercano a Primates) e hiraxes (grupo cercano a Proboscidea) es diferente).

Un ejemplo claro de convergencia evolutiva en forma y no material es el trabajo de Ogawa & Valender (2014); encontraron niveles altos de  $dN/dS$ <sup>9</sup> (indicador de fuerza y tipo de selección natural actuando sobre una secuencia) en Catarrhini (monos del viejo mundo) y Cetacea (*Tursiops truncatus* y *Orcinus orca*). Esta evidencia de selección positiva ocurre en genes asociados a varias enfermedades mentales. A pesar de que no exploran la existencia de cambios convergentes o paralelos moleculares, es decir, cambios puntuales de aminoácidos, el hecho de encontrar que en ambos grupos la selección natural actuado

---

<sup>9</sup>  $dN / dS$  es el radio del número de sustituciones no sinónimas en el sitio respecto al número de sustituciones sinónimas en ese mismo sitio. Sitios que presenten  $dN/dS$  mayor a 1 sugieren el efecto de selección natural positiva, sitios con  $dN/dS$  menor a 1 sugieren el efecto de selección natural conservadora.

de forma muy similar es evidencia de convergencia evolutiva molecular en cognición entre Primates y Cetacea.

Otro ejemplo es el de los VNTR's (número variable de repeticiones continuas por sus siglas en inglés) que ocurren en el exón III del gen *DRD4*. Mogensen *et al.* 2006 secuenciaron esta región en 4 especies de cetáceos (*Balaenoptera acutorostrata*, *Lagenorhynchus albirostris*, *Phocoena phocoena* y *Physeter macrocephalus*). A pesar de que las VNTR's tienen diferente longitud entre Primates (tándems de 48 pb) y Cetacea (tándem de 18 pb), el hecho de encontrar varias longitudes en esa VNTR en ciertos linajes es indicador de convergencia molecular en el sentido de que si esta región está asociada con la transducción de señal del receptor y esta transducción parece asociarse a cambios de personalidad animal (Ashgari *et al.* 1994 y Inoue-Murayama, 2009), el encontrar diversidad de VNTR's en una especie y en otra no podría indicar convergencia evolutiva molecular asociada con sociabilidad y complejidad cognitiva en esos linajes, en este caso entre monos y cetáceos.

Estos dos trabajos previos son los únicos que han explorado la posibilidad de convergencia evolutiva molecular asociada a cognición entre los Órdenes Primates y Cetacea.

Ogawa & Valender (2014) exploran fuerza y forma de selección en genes asociados a enfermedades mentales y Mogensen *et al.* (2006) exploran la longitud de VNTR's en el exón III del *DRD4* en 5 cetáceos. Ogawa & Valender (2014) no hace mención alguna a la posible evidencia de evolución convergente y Mogensen *et al.* (2006) concluyen que no hay evidencia de que las “capacidades conceptuales avanzadas” de los cetáceos se reflejen en la composición de su VNTR, esta conclusión resulta extraña ya que en la VNTR del exón III del *DRD4* no existe evidencia de que su función dependa de la longitud de sus tándems sino más bien por el número de éstos (Ashgari *et al.* 1994).

## 1.5 Planteamiento y Preguntas Generales

### - *Planteamiento*

En la Figura 4. se muestra la ruta en niveles de organización, unidades de selección y los mecanismos de herencia involucrados que forman parte de la pregunta central que esta tesis explora; la conexión entre las unidades de selección en la cognición (individuo y grupos) que por medio de los mecanismos de herencia involucrados (mecanismos moleculares y mecanismos sociales) actúa en diferentes niveles de organización, particularmente los cambios, similitudes y *marcas* que pueden existir a nivel molecular, específicamente en la secuencia de DNA codificante. Esta tesis busca evidencia molecular de la evolución de la cognición, a nivel de secuencia de cDNA y aminoácidos, en dos linajes reconocidos por sus altas capacidades cognitivas y compleja estructura social. Se buscan similitudes moleculares que puedan ser interpretadas o dar indicios de un proceso convergente molecular de la cognición y nos permitan obtener información de los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo y evolución de la cognición.

En pocas palabras, se busca a nivel de secuencia de DNA o aminoácidos evidencia del proceso de selección natural (entre otras fuerzas) actuando a nivel de individuo y conjunto de individuos (clan, grupo, manada, etc.) entorno a sus capacidades cognitivas.

### - *Preguntas Generales*

A continuación se encuentra un conjunto de preguntas generales a las que esta tesis pretende aportar. Estas preguntas son fundamentales para la biología, la psicología, la antropología y la filosofía, en especial la epistemología, la gnoseología, la metafísica, la ontología e incluso la ética.

#### *Niveles de organización*

¿Cómo y cuál es la forma de comunicación entre diferentes niveles de organización biológica? ¿qué papel juegan las fuerzas evolutivas y los mecanismos hereditarios en la modificación de la comunicación entre diferentes niveles de organización?

#### *Mecanismos moleculares y cognición*

¿Existen mecanismos moleculares que respalden procesos cognitivos, estructura social o desarrollo de cultura, entre otros? ¿Cómo funcionan y hasta que grado son específicos y diversos? ¿Qué niveles de organización involucran estos mecanismos moleculares? ¿Los mecanismos moleculares involucrados en la cognición tienen el mismo comportamiento

que mecanismos moleculares involucrados en otras características fenotípicas? ¿Qué y cómo la selección natural y el resto de las fuerzas evolutivas actúa en la estructuración de estos mecanismos moleculares de la cognición? ¿Qué implicaciones tiene este proceso en el desarrollo de un individuo y los niveles de organización superiores (grupal, poblacional, etc.)? ¿Los mecanismos moleculares en el desarrollo de la cognición son los mismos a los involucrados en la evolución de la cognición?

### *Convergencia*

¿De qué grado y en qué manera las constricciones de desarrollo, historias de vida, y paisajes adaptativos limitan los procesos evolutivos? ¿Qué posibilidades tiene un nivel de organización de convergir en dos linajes? ¿Cómo afecta esta convergencia a otros niveles de organización? ¿Cuáles son los factores limitantes en un linaje que le permiten convergir? ¿Qué tan diversos son esos factores limitantes? ¿Cómo y cuánto varía la capacidad de convergir molecularmente en los diferentes linajes de la vida y cómo afecta la evolución de los organismos?

### *Mecanismos de Herencia Moleculares y Sociales*

¿Cómo interactúa la información heredada a partir de mecanismos moleculares y mecanismos sociales y en qué niveles de organización ocurre? ¿Cómo la información de origen molecular y social moldea el fenotipo?

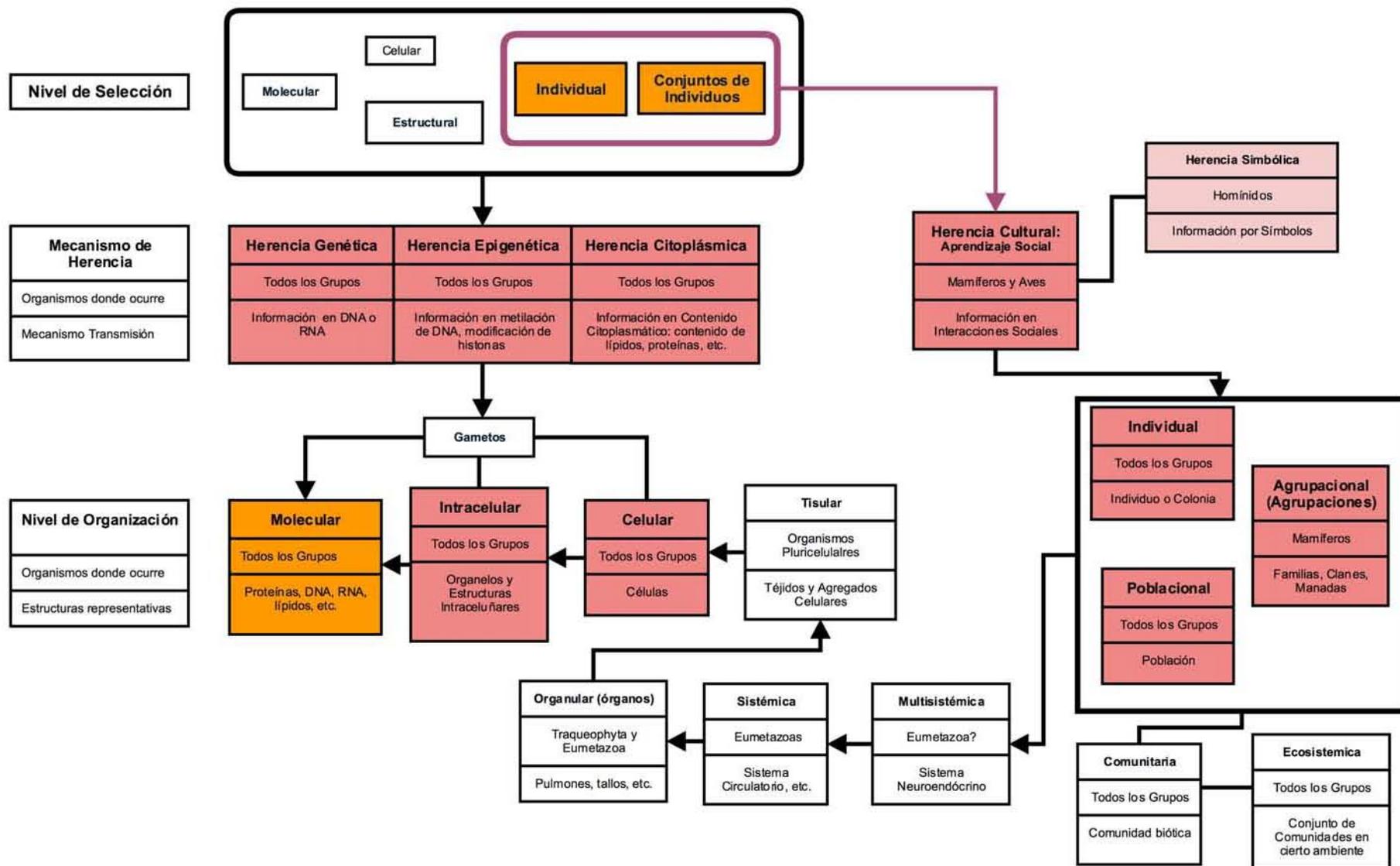
### *Implicaciones Éticas y Sociales*

¿Qué implicaciones y modificaciones tiene encontrar mecanismos de comunicación entre diferentes niveles de organización involucrados en la cognición para el cuidado de la mente y cerebro y el tratamiento de enfermedades mentales y neurológicas? ¿Qué cambios ocurren en la concepción de otras especies bajo un respaldo molecular de la cognición (e.g. las propuestas del Proyecto de Derechos para personas No Humanas o la Declaración de Derechos para los Cetáceos<sup>10</sup>)? ¿Se podrá hacer un diagnóstico de las capacidades cognitivas de una especie a partir de su estructura molecular? ¿Qué información se obtiene para la búsqueda de vida inteligente en el planeta y fuera de este? ¿Qué conflictos surgen respecto a políticas públicas y derechos humanos frente a un componente molecular de la cognición?

---

<sup>10</sup> Proyecto de Derechos para personas No Humanas (NonHuman Rights Project) en [www.nonhumanrightsproject.org](http://www.nonhumanrightsproject.org) y Declaración de Derechos para los Cetáceos (Declaration of Rights for Cetaceans: Whales and Dolphins) de Cetacean Rights en <http://www.cetaceanrights.org>; estas organizaciones se pronuncian a favor del derecho a la vida, la libertad, el libre tránsito, la no alteración de su cultura, etc. de ciertas especies de vertebrados y buscan el reconocimiento legal de estos derechos.

# Comunicación de las Unidades de Selección, los Mecanismos de Herencia y los Niveles de Organización Biológica en el proceso evolutivo de la cognición.



**Figura 4.** Ruta explorada en este trabajo respecto a las Unidades de Selección, los Mecanismos de Herencia y los Niveles de Organización Biológica Involucrados. **Rectángulo con bordes ovalados:** Unidades de Selección involucradas en el mecanismo de herencia correspondiente. **Rectángulos Amarillos:** Inicio y fin de la ruta de la pregunta planteada en esta tesis. **Rectángulos rojos:** Mecanismos de Herencia y Niveles de Organización fundamentales en el proceso de transmisión de información a partir de los niveles de selección y los mecanismos de herencia involucrados.

## II. Objetivos e Hipótesis

### *Objetivos*

- 1, Buscar convergencias y paralelismos a nivel de secuencia de nucleótidos y de aminoácidos en 15 genes asociados a enfermedades mentales y/o procesos cognitivos entre los clados Cetartiodactyla y Euarchontoglires.
2. Analizar el posible efecto de las convergencias y paralelismos encontrados a nivel de aminoácido en la estructura y función proteica y su posible relación con procesos cognitivos y/o enfermedades mentales.

### *Hipótesis*

1. Existe evidencia de convergencias y paralelismos moleculares entre diferentes órdenes de mamíferos (e.g. prestina entre Quiroptera y Cetacea o genomas completos entre Carnivora, Cetacea y Sirenia) que respaldan procesos biológicos como la evolución de la ecolocalización o la adaptación a la vida acuática (Liu *et al.* 2010 y Foote *et al.* 2015). La cognición es un fenómeno complejo al cual se le han asociado componentes moleculares. Siendo que Primates y Cetacea son dos órdenes de mamíferos que presentan evidencia de convergencia en funciones cognitivas y estructura social, un factor biológico que respalde esta convergencia debe ser molecular.
2. Si los genes asociados a trastornos psíquicos, del lenguaje, de la memoria, y de la atención son importantes en el proceso de cognición, estos genes mostrarán convergencia en cierto grado entre Primates y Cetacea.
3. La función dopaminérgica es esencial en el funcionamiento del cerebro, especialmente en relación con los procesos cognitivos (Reuter *et al.* 2005 y Bäckman *et al.* 2006). Por lo tanto, genes de la ruta sináptica de la dopamina presentarán cierto grado de convergencia entre Cetacea y Primates.

### III. Métodos

#### Obtención de Datos:

Se compilaron 124 genes de artículos en revistas arbitradas donde se reporta alguna relación con procesos cognitivos (memoria, aprendizaje, atención, lenguaje) y/o con algunas enfermedades mentales (esquizofrenia, autismo, bipolaridad, depresión, ADHD, OCD, dislexia y Alzheimer) en humanos. También se incluyeron los genes de proteínas involucrados en la ruta sináptica de la dopamina reportados en KEGG (<http://www.genome.jp/kegg>); se reportan 40 genes. Siendo un total de 164 genes.

Tabla 4. Genes asociados a procesos cognitivos, enfermedades mentales o a la ruta sináptica de la dopamina en humanos.

<b>Proceso Cognitivo</b>	<b>Genes Relacionados</b>	<b>Ref.</b>
Memoria	<i>krox-24, edr-1, TIS8, NGFI-A / Notch, HEY1, APPBP2, BCAS3, MGAT5B / TET1 / PACAP, CREB, PKC, VOL, LEO / APOE</i>	22, 23, 24,25, 26
Atención	-	
Percepción	-	
Lenguaje	-	
Aprendizaje	<i>RUT, DNCM, NF1, DDC,</i>	9
<b>Trastorno mental</b>	<b>Genes Relacionados</b>	<b>Ref.</b>
Problema Lenguaje	<i>FOXP2, SPCH1</i>	7
Dislexia	<i>DYX1C1, DCDC2, KIAA0319</i>	16
Depresión	<i>IL-6, 5HTTLPR / TPH2, CREB1, GAD1, GRIA3, BDNF, CRHR1/ CRY1, NPAS2, VIPR2, CLOCK, VIP</i>	17, 18, 19
Alzheimer	<i>CRI, CLU, PICALM/ APP, PSEN1, PSEN2, APOE / BIN1, ABCA7, MS4A6A, MS4A4E, CD2AP, EPHA1, CD33 / GSK3A</i>	1, 6, 10, 27
ADHD/ODD/CD	<i>DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, DAT1, HTT, HTR1A, HTR1B, HTR1DA, HTR2A, HTR6, TDO2, TPH, DBH, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, PNMT, NET, COMT, GABRB3, GABBR1, CNR1, CHRNA4, NMDAR1, ADOA2A, GRIN2B, NOS3, PENK, MME, APN, NAT1, CRH, CCK, CYP, SBP, ESR, INS, OTR, CD8, INFG, PS1 / SNAP-25/ DBH</i>	8, 11

<b>Trastorno mental</b>	<b>Genes Relacionados</b>	<b>Ref.</b>
Esquizofrenia	<i>COMT, DTNBP1, NRG1, RGS4, GRM3, DISC1, G72, DAAO, PPP3CCC, CHRNA7, PRODH2, Akt1 / VIPR2 / SHANK3 / PDE4B / NRG1, PLP1, TNXB, TP53, AH11, CHRNA7, CLDN5, PLXNA2, NOTCH4</i>	3, 4, 5, 20, 21
Autismo	<i>UBE3B, CLTCL1, NCKAP5L, ZNF18 / GABRA2, GABRA4, GABRB1, GABRR2 / PRL, PRLR, OXTR / MTF1, SLC11A3 / NLGN3, NLGN4, NRXN1</i>	2, 12, 13, 14, 15
<b>Tipo de Proteína</b>	<b>Gen de la Ruta Sináptica de la Dopamina</b>	<b>Ref.</b>
Enzima	<i>ADCY5, akt, CALM, CAMK2, CLOCK ó KAT13D, COMT, PPP1R1B ó DARPP32, DDC, GSK3A, MAO ó aofh, P38, PKA, CPKC, PLCB, PPP1C, PP2C, PPP3C ó CNA, TH</i>	
Receptor	<i>DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, GNAI, GNAQ, GNAS, ITPR1, GRIN2A</i>	
Canal iónico	<i>GRIA1, CACNA1C, CACNA1A, KCNJ3, SCN1A</i>	KEGG
Señalamiento/Comunicación	<i>ARRB2 ó ARB2 ó ARR2 ó BARR2</i>	
Factor de Transcripción	<i>ARNTL ó BMAL1 ó CYC, FOS, CREB1</i>	
Transporte	<i>SLC6A3, KIF5, SLC18A1_2 ó VMAT</i>	

De los 164 genes compilados se eligieron 30 para búsqueda y descarga de secuencias de GenBank en NCBI ( <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> ). Se usaron genes que involucraran asociación con alguna de las enfermedades mentales o algún proceso cognitivo o que codifiquen para proteínas que participen en la ruta sináptica de la dopamina (buscando tener la mayor diversidad de éstas, sin importar que se repitieran en las 3 diferentes categorías) y que representaran diferentes tipos de proteínas: enzimas (*TET1, COMT, PLCB1, MAOA* y *GSK3A*), factores de transcripción (*CLOCK, CREB1, HEY1* y *DISC1*), comunicación celular (*ARRB2, PLXNA2* y *DYX1C1*), receptores de membrana (*DRD2, DRD3, GABRA2, NOTCH4, HTR1A* y *ADRA2A*), canales iónicos (*CACNA1A*), proteínas de unión celular (*PLP1, SHANK3, NLGN3* y *CLDN5*), proteínas de ensamblaje proteico (*PICALM*) y proteínas de transporte de moléculas (*APOE*). De los 30 genes, 1 gen (*DRD4*) quedó descartado por no existir secuencias disponibles para el Orden Cetacea y 4 genes (*CALM, GABRB1, NPAS2* y *NRG1*) quedaron descartados por no existir secuencias disponibles para alguna Familia de Cetacea que ya estuviera representada por otro gen.

Como resultado, quedaron 25 genes con secuencias disponibles en el Orden Cetacea y Orden Primates con las Familias en cetáceos: Delphinidae (2 spp.), Physteridae (1 sp.), Balaenopteridae (1 sp.) y Lipotidae (1 sp.) y en primates: Hominidae (6 spp.), Hylobatidae (2 spp.), Cercopithecidae (18 spp.), Callithrichidae (1 sp.), Cebidae (2 spp.), Tarsiidae (1

sp.) y Galagidae (1 sp.). Como grupos externos hay cuatro órdenes: Dermoptera, Scandentia, Rodentia y Artiodactyla con las Familias Cynocephalidae (1 sp.), Tupaiidae (1 sp.), Muridae (2 spp.), Bovidae (2 spp.), Suidae (1 sp.) y Camelidae (2 spp.), respectivamente.

De las 45 sp. con secuencias disponibles para los 25 genes se descargaron en total 1834 secuencias (mRNA, CDS, TSA, secuencias segmentadas y secuencias parciales). Una vez alineadas las secuencias (más adelante se muestran detalles de alineamiento), se seleccionaron aquellas que estuvieran completas (aprox. > 80% de la secuencia) y alineables: quedando en total 588 secuencias (ver Tabla 5., Tabla 6. y Tabla 7. en Anexo 2.). Se descartaron los genes *TET1*, *PLCB1*, *CACNA1A*, *HEY1*, *CREB1*, *SHANK3*, *ADRA2A*, *DYX1C1* y *PLXNA2* porque la secuencia en alguna Familia de Cetacea estaba incompleta; en Lipotidae con la especie *Lipotes vexillifer* (*TET1*, *CREB1*, *SHANK3*, *DYX1C1* y *HEY1*) y en Physteridae con *Physeter macrocephalus* (*PLCB1*, *CACNA1A*, *PLXNA2*, *ADRA2A* y *HEY1*). Se descartó también *DISC1* porque, aunque presentaba secuencias para todas las Familias de Primates y Cetacea, las variantes de transcripción diferían en miles de pares de bases (e.g. Hylobatidae tiene ~1400 pb de diferencia con el resto de las secuencias de Cetacea) impidiendo una comparación homóloga. Respecto a las 45 spp. se descartaron 3 especies: *Macaca hecki* y *Macaca ochreata* (Cercopithecidae, Catarrhini, Primates) y *Cebus apella* (Cebidae, Platyrrhini, Primates) debido a que era secuencias parciales menores al 80% de cobertura. Quedaron en total 15 genes (*APOE*, *ARRB2*, *CLDN5*, *CLOCK*, *COMT*, *DRD2*, *DRD3*, *GABRA2*, *GSK3A*, *HTR1A*, *MAOA*, *NLGN3*, *NOTCH4*, *PICALM* y *PLP1*) con 42 spp.; siendo en conjunto total de 28,422 posiciones de información a partir de DNA codificante de genes nucleares asociados a enfermedades mentales y/o cognición. Para una breve revisión de las enfermedades mentales asociadas a alguno de los 15 genes utilizados en este estudio ver Anexo 1.

#### *Alineación de secuencias:*

El total de secuencias de cDNA de cada gen se alineó independientemente con el programa ClustalW (Thompson *et al.* 1994) en el software MEGA 6.06 (Tamura *et al.* 2013). Se hizo el alineamiento por codones ya que se trata de DNA codificante. Algunos codones se acomodaron manualmente, especialmente cuando se presentaban repeticiones en tándems (e.g. codones CAG, CCA y CAA en el segmento 2274-2358 en *CLOCK*).

Debido a que varias secuencias del gen *GSK3A* se encontraban incompletas, después del alineamiento se recortaron las secuencias para tener un segmento homólogo y ahora completo de todas las secuencias. El segmento tiene una longitud de 1200 posiciones y empieza en la posición 385 y termina en la posición 1585 a nivel nucleotídico.

También se recortó un segmento en el gen *APOE* en las especies *Gorilla gorilla*, *Pan troglodytes*, *Hylobates lar* y *Pongo pygmaeus* por no pertenecer al DNA codificante del gen (característica señalada por GenBank) pero por las características de la secuencia era imposible no descargarla sin el segmento por lo que éste se eliminó en MEGA 6.06. El segmento descartado tiene una longitud de 47 nucleótidos con la siguiente información: GTA TGG GGG CGG GGC TTG CTG GTT CCC CCC GCT CCT CCC CCT CTC A. La especie *Nomascus leucogenys* tiene un segmento similar pero más corto (TAT GGG GGC GGG GCT TGC TCG) que no fue eliminado porque GenBank lo marca como DNA codificante.

#### *Construcción de filogenias:*

Se elaboraron árboles filogenéticos de cada gen a partir de las secuencias de todas las especies disponibles para los clados con el programa MrBayes 3.2.2 (Ronquist *et al.* 2012). Se hicieron 10 millones de generaciones de MCMC (Cadena de Markov Monte Carlo, por sus siglas en inglés), la frecuencia de muestreo fue cada 10,000 árboles, eliminando los primeros 250. Todos los parámetros fueron los preestablecidos y se utilizó el modelo GTR de sustitución nucleotídica.

Se construyeron árboles filogenéticos de cada gen por tres razones:

- 1) Comprobación de la homología génica de las secuencias.
- 2) Obtención de valores de longitud de árbol (*Tree length*).
- 3) Búsqueda de evidencia sobre convergencia molecular que satisfaga el criterio de Doolittle (Ver Antecedentes 1.5 Convergencia).

#### *Detección de convergencias y paralelismos:*

Se construyó un árbol filogenético organísmico (AFO). Las longitudes de rama se construyeron con las fechas de registro fósil para cada especie, género, Familia u Orden obtenidas a partir de la base de datos Paleobiology Database v1.2 (<http://paleobiodb.org>) con la aplicación FirstApp (<https://mclapham.shinyapps.io/firstApp/>). En caso de no existir datos fósiles se utilizaron datos moleculares (Wheeler *et al.* (2004), Perelman *et al.* (2011) y Zhou *et al.* (2011)). La topología del árbol se obtuvo a partir de Gatesy *et al.* (2012) y Purvis (1995). El AFO se hizo en formato Newick. En la Figura 5. y la Figura 6. se muestra la sección del AFO para Euarchontoglires y Cetartiodactyla y los clados internos, respectivamente.

El AFO se usó como template para mapear las posiciones de nucleótidos y aminoácidos de las secuencias alineadas de los 15 genes utilizados en este trabajo. Debido a que en cada gen hay diferentes especies y número de secuencias representadas, se elaboró un AFO para mapear cada uno de los genes en el programa MacClade 4.0.

Una vez mapeado cada gen en el AFO se buscaron los cambios de nucleótidos y aminoácidos que pudieran ser convergentes y/o paralelos, es decir, se buscaron cambios convergentes o paralelos moleculares de secuencia por medio de las homoplasias detectadas con el programa MacClade 4.0. A cada árbol mapeado se obtuvo su índice de consistencia (IC), su índice de retención (IR) de todas las posiciones de los 30 árboles filogenéticos (15 árboles de nucleótidos y 15 árboles de aminoácidos) de los 15 genes, y el índice general reescalado (RC) de cada árbol, para ver la cantidad de homoplasias y sinapomorfías en y del árbol (Farris, 1989; Nei & Kumar, 2000 y Yang, 2006).

El IC para cierta posición nucleotídica o de aminoácido se calcula a partir del número menor posible de sustituciones en esa posición en cualquier topología ( $m_i$ ) respecto al número mínimo de sustituciones requeridas para la topología utilizada ( $s_i$ ) (Nei & Kumar, 2000 y Yang, 2006).

$$C_i = m_i / s_i$$

El IR se obtiene por la diferencia del número máximo de sustituciones posibles en ese sitio para cualquier topología bajo el principio de parsimonia ( $g_i$ ) con el menor número de sustituciones requeridas para la topología utilizada ( $s_i$ ) respecto a la diferencia del número máximo de sustituciones posibles en el sitio para cualquier tipología bajo el principio de parsimonia ( $g_i$ ) con el menor número posible de sustituciones en cualquier topología ( $m_i$ ) (Nei & Kumar, 2000 y Yang, 2006).

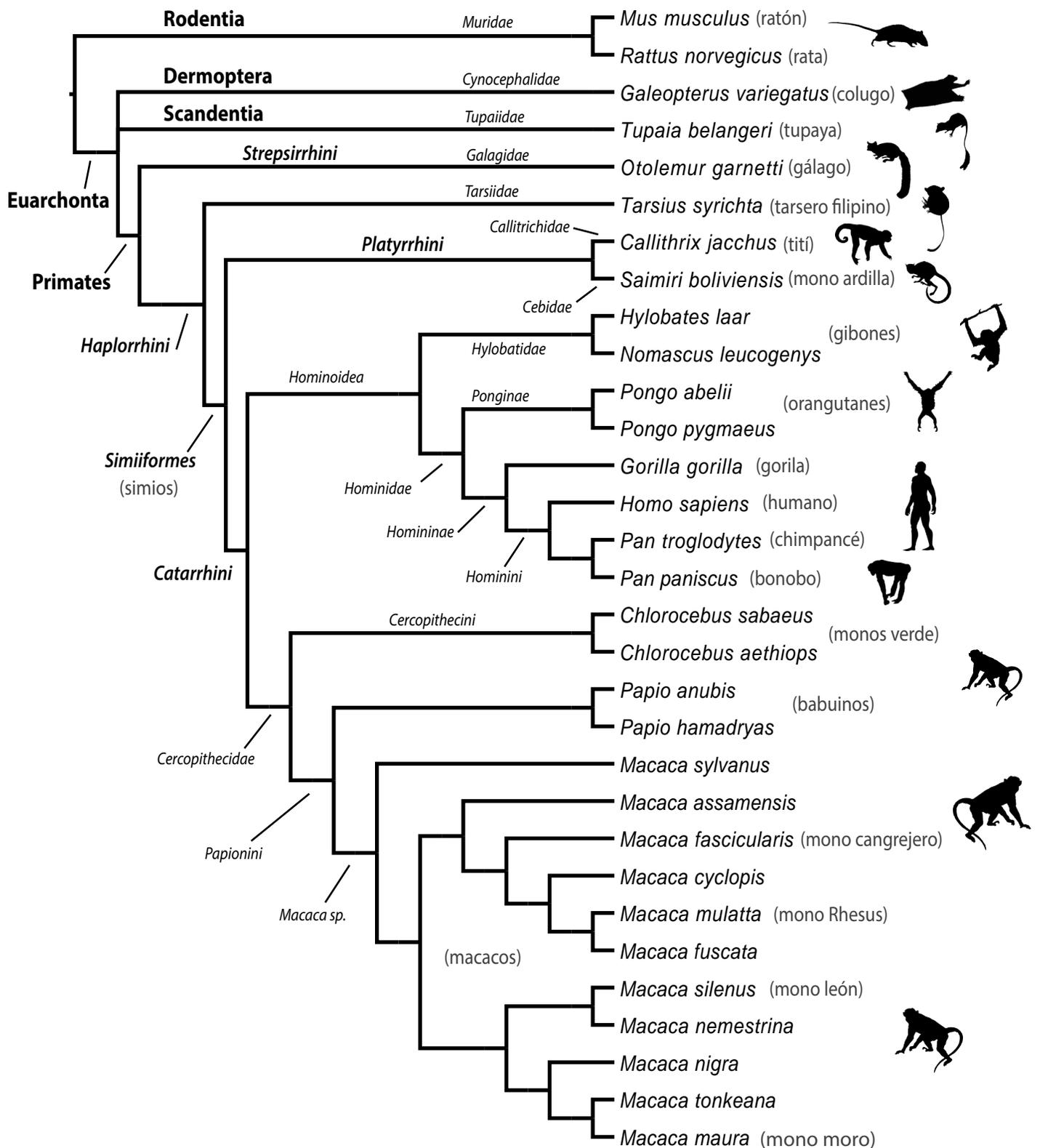
$$R_i = \frac{g_i - s_i}{g_i - m_i}$$

Debido a que el IC y el IR son índices sus valores van de 0 a 1. Cuando el IC es igual a 1 significa que no hay homoplasia en ese sitio, cuando es cercano a 0 significa que hay muchas homoplasias en el sitio. Cuando el IR es igual a 1 significa que los caracteres son congruentes en el árbol, siendo indicador de sinapomorfías. Cuando el IR es igual a 0, al igual que en el IC, también significa la existencia de homoplasias (Nei & Kumar, 2000 y Yang, 2006). El RC nos indica la cantidad de variación que presenta una filogenia debido a las homoplasias detectadas, por lo que un valor cercano a 0 sugiere un árbol poco consistente y un valor cercano a 1 indica congruencia en la topología (Nei & Kumar, 2000).

Finalmente, el IC y el IR de un árbol se calculan por medio de la siguiente sumatoria y el RC por medio de una multiplicación:

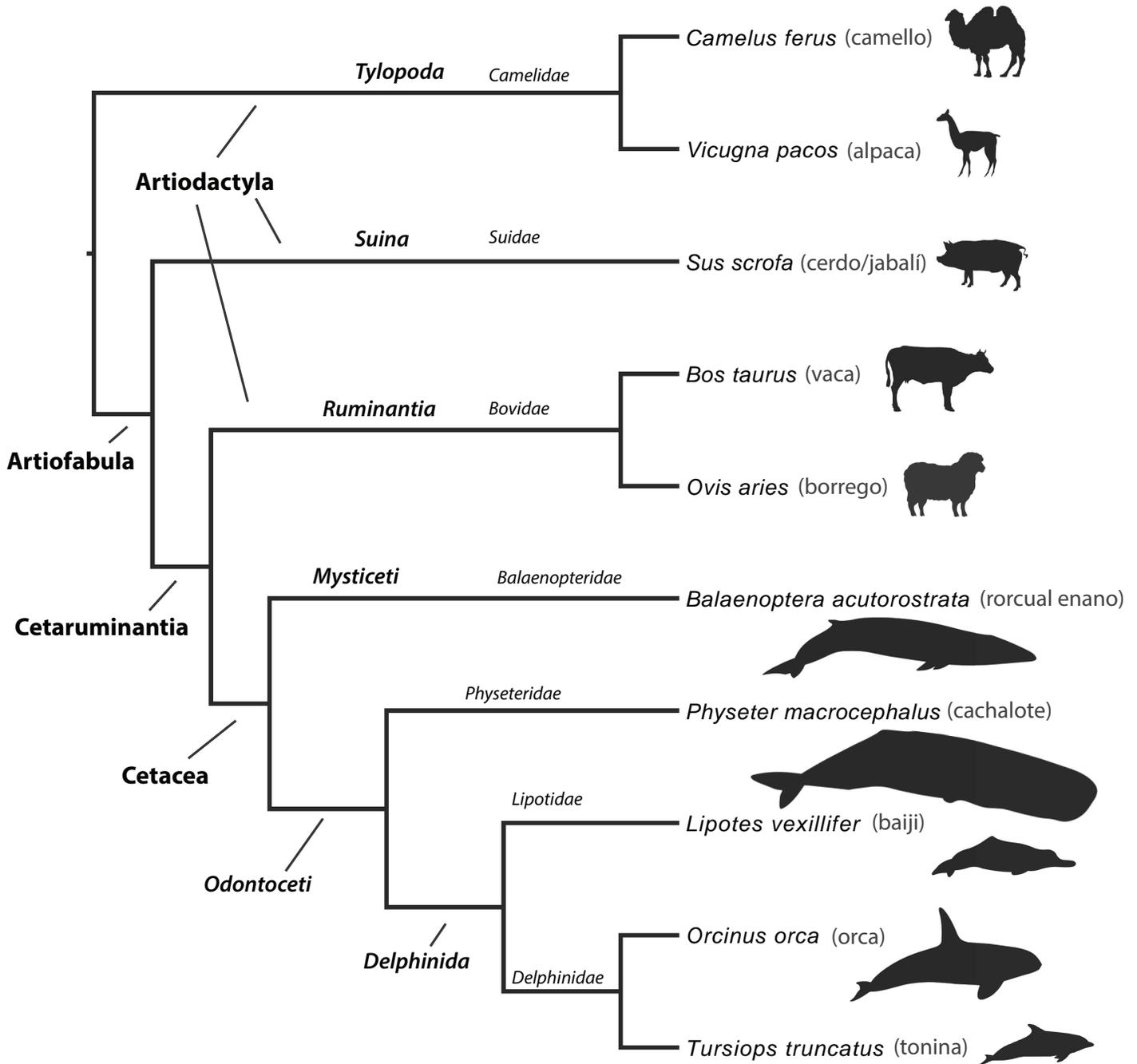
$$IC = \frac{\sum m_i}{\sum s_i} \quad IR = \frac{\sum g_i - \sum s_i}{\sum g_i - \sum m_i} \quad RC = IC \cdot IR$$

Árbol Filogenético Organísmico con los nombres de las ramas dentro de Euarchontoglires



**Figura 5.** Árbol Filogenético Organísmico con los nombres de las ramas dentro de Euarchontoglires. En **negro** nombres correspondientes a ramas de Orden y clados superiores a orden. En **negro cursivo** nombres correspondientes a ramas de Suborden, Infraorden y Parvorden. En *cursiva* nombres correspondientes a ramas de Superfamilia, Familia, Subfamilia, Tribu y Género. En *CURSIVA* nombres de ramas correspondientes a Especie. En (gris) nombres comunes de especies o géneros.

Árbol Filogenético Organísmico con los nombres de las ramas dentro de Cetartiodactyla



**Figura 6.** Árbol Filogenético Organísmico con los nombres de las ramas dentro de Euarchontoglires. En **negro** nombres correspondientes a ramas de Orden y clados superiores a orden. En **negro cursivo** nombres correspondientes a ramas de Subórden, Infraorden y Parvórden. En *cursiva* nombres correspondientes a ramas de Superfamilia, Familia, Subfamilia, Tribu y Género. En *CURSIVA* nombres de ramas correspondientes a Especie. En (gris) nombres comunes de especies o géneros.

## Visualización y Edición de Árboles

Todos los árboles bayesianos y AFOs se visualizaron con el programa FigTree v.1.4.2 y se enraizaron en la división entre Cetartiodactyla (incluye a Cetacea y Artiodactyla) y Euarchontoglires (incluye a Primates, Rodentia, Dermoptera, Scandentia y Lagomorpha, el último no presente en este trabajo). Algunos árboles se editaron con Adobe Illustrator CS6 para nombrar ramas, editar colores o añadir marcas, además de las imágenes que representan las especies, éstas imágenes se obtuvieron en la base de datos PhyloPic (<http://phylopic.org>).

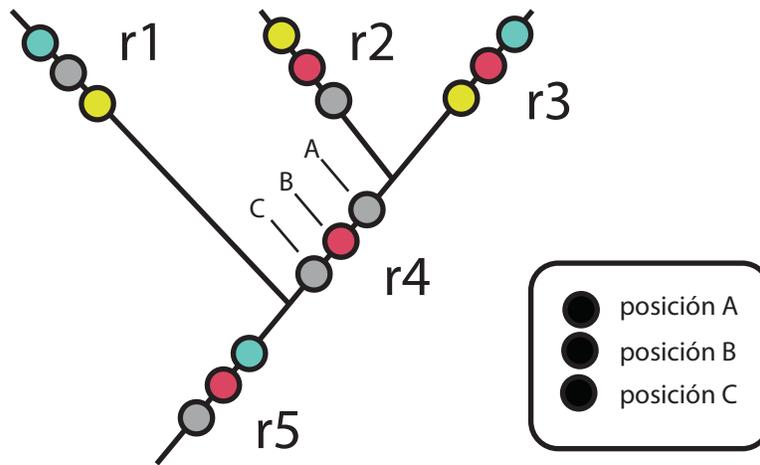
## Análisis de Convergencias y Paralelismos:

Las homoplasias a nivel de aminoácidos y nucleótidos obtenidas con MacClade 4.0 fueron clasificadas en 2 grupos: 1) *Homoplasias Resueltas* que son homoplasias que ocurren en dos o más ramas separadas del árbol y corresponden a posibles cambios moleculares paralelos y convergentes y 2) *Homoplasias No Resueltas* que son las homoplasias que constituyen regresiones o posiciones cuya posición ancestral es incierta. El segundo grupo no se utilizó en los análisis ya que se trata de nucleótidos y aminoácidos que regresan a un estado ancestral (e.g. la rama de Primates presenta adenina, la rama de Homínidae tiene un cambio a citocina y la rama de *Gorilla gorilla* vuelve a presentar adenina) o tienen una tasa de cambio muy alta por lo que es posible que su ocurrencia y explicación sea diferente a la del resto de las homoplasias siendo mucho más probable que tengan un origen azaroso (ver Antecedentes *Convergencia*) y carezcan de valor adaptativo. En la Figura 7. se ilustran las diferencias y características para la detección y clasificación de una regresión, una sinapomorfía y una convergencia.

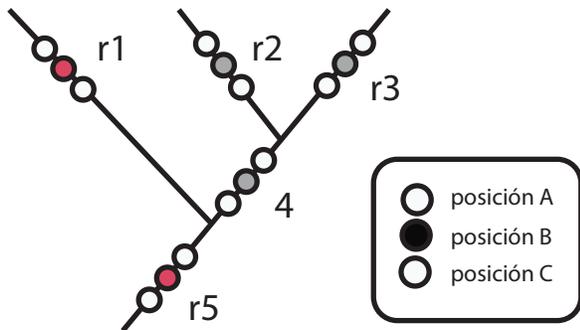
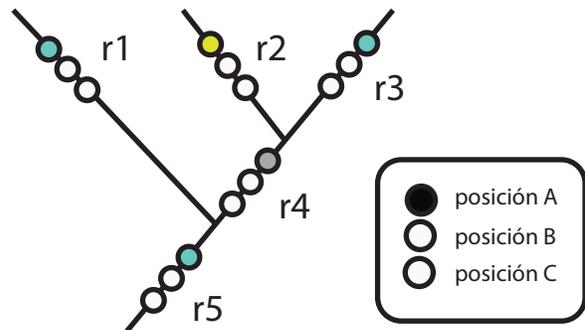
Los cambios paralelos o convergentes de secuencia se analizaron con los siguientes 3 procedimientos:

1. **Variación e Identidad Génica respecto a evolución convergente y tipos proteicos:** Relación de la cantidad de sustituciones y la proporción de cambios paralelos o convergentes de secuencia respecto a grupos génicos funcionales y evolutivos. Este análisis se graficó con SigmaPlot X y se editó con Adobe Illustrator CS6.
2. **Distribución filogenética de los cambios paralelos o convergentes de secuencia y sus rutas entre Primates y Cetacea:** Abundancia, distribución y relevancia de cambios paralelos o convergentes de secuencia a nivel de amino ácidos entre y dentro los clados Euarchontoglires y Cetartiodactyla. Este análisis se graficó con SigmaPlot X y en algunos casos se editó con Adobe Illustrator CS6.

# Diferencias entre Regresión, Sinapomorfía y Paralelismo.

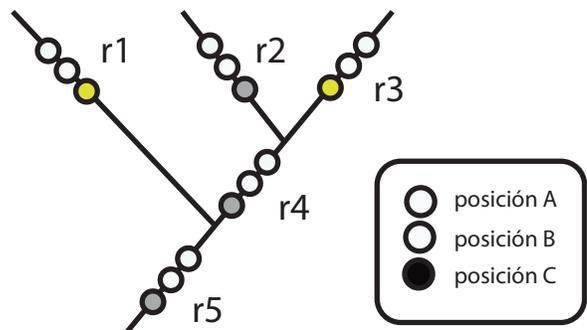


**Regresión en posición A:** ocurre entre r3 y r5 por lo que no hay convergencia entre r1 y r3; las tres ramas presentan el mismo estado (color azul).



**Sinapomorfía en posición B:** r1 (rojo) se encuentra menos emparentada que r2 y r3 y presenta un estado de carácter diferente al de r4 (gris) e igual a r5.

**Paralelismo en posición C:** r1 y r3 (amarillo) tienen presente el mismo estado, siendo este diferente a r2, r4 y r5. Sin embargo r2 y r3 están más emparentados que r1 y r3.



**Figura 7.** Mapeo de tres posiciones en un AFO con 3 clados para diferenciar una regresión (posición A), una sinapomorfía (posición B) y un paralelismo (posición C).

**3. Ubicación y análisis de selección de los cambios paralelos o convergentes de secuencia en el gen y su correspondencia con estructura y función proteica:**

Ubicación de los cambios paralelos o convergentes de secuencia a nivel de aminoácidos dentro de los genes y su correspondencia con la estructura y función de la proteína y con el tipo de selección natural ocurriendo en cada posición de aminoácidos.

Para este análisis se utilizó el programa MrBayes 3.2.2 (Ronquist *et al.* 2012). Se hizo 1 millón de generaciones de MCMC (Cadena de Markov Monte Carlo, por sus siglas en inglés), la frecuencia de muestreo fue cada 100 árboles, eliminando los primeros 250. Todos los parámetros fueron los preestablecidos excepto omega (Nonsynonymous/synonymous rate ratio). Omega se modificó a Ny98, el cual asume que omega tiene potencialmente tres valores diferentes ( $\omega_2 = 1$ ;  $0 < \omega_1 < 1$ ; y  $\omega_3 > 1$ ).

La información de la estructura secundaria de cada proteína se obtuvo con el programa Garnier2 (1998,2005); creado por Luis Medrano González a partir del algoritmo de Garnier *et al.* (1978). Este programa predice la estructura secundaria de las proteínas a partir de la secuencia nucleotídica. Se utilizó una secuencia de cada orden que presentara mayor número de convergencias y paralelismos, representando alguna de las rutas descritas en el Análisis 2.

Para la información sobre función proteica se utilizó la base de datos UniProtKB de UniProt ([www.uniprot.org](http://www.uniprot.org)).

El análisis se graficó con SigmaPlot X y se integró y editó con Adobe Illustrator CS6.

## IV. Resultados

De los AFO examinados se encontraron 1350 paralelismos y 38 convergencias a nivel de nucleótidos y 253 paralelismos y 13 convergencias a nivel de aminoácidos. La Tabla 8. muestra los índices de consistencia e índices de retención de cada gen a nivel nucleotídico y a nivel aminoácido. La Tabla 9. muestra la distribución de los paralelismos y convergencias a nivel de orden y la Tabla 10. muestra la distribución de las convergencias en el clado donde ocurren.

La construcción de árboles filogenéticos por gen corroboró la homología de las secuencias, se obtuvieron longitudes de árboles (Ver Análisis 1.) y ningún árbol satisfizo el criterio de Doolittle (Ver Antecedentes 1.5 Convergencia).

Tabla 8. Índices de consistencia y retención de cada gen a nivel de nucleótidos y a nivel de aminoácidos. **CI**: índice de consistencia. **RI**: índice de retención.

Gen	Ntd			AA		
	C.I.	R.I.	R.C.	C.I.	R.I.	R.C.
<i>APOE</i>	0.75	0.91	0.67	0.81	0.89	0.72
<i>ARRB2</i>	0.67	0.85	0.57	0.83	0.87	0.72
<i>CLDN5</i>	0.76	0.85	0.65	0.92	0.96	0.88
<i>CLOCK</i>	0.7	0.88	0.62	0.86	0.92	0.79
<i>COMT</i>	0.6	0.82	0.49	0.68	0.85	0.58
<i>DRD2</i>	0.62	0.88	0.55	0.73	0.91	0.67
<i>DRD3</i>	0.64	0.87	0.56	0.78	0.92	0.71
<i>GABRA2</i>	0.68	0.87	0.59	0.85	0.88	0.75
<i>GSK3A</i>	0.66	0.77	0.51	0.79	0.86	0.68
<i>HTR1A</i>	0.72	0.91	0.65	0.82	0.93	0.77
<i>MAOA</i>	0.78	0.82	0.64	0.87	0.85	0.74
<i>NLGN3</i>	0.71	0.91	0.65	0.92	0.95	0.88
<i>NOTCH4</i>	0.68	0.86	0.59	0.78	0.9	0.7
<i>PICALM</i>	0.79	0.86	0.68	0.86	0.92	0.79
<i>PLP1</i>	0.78	0.92	0.71	1	1	1

Tabla 9. Número de paralelismos y convergencias presentes dentro y entre cada orden a nivel de nucleótidos y aminoácidos por gen.

	Gen	HR	HNR	P-C	P-C*	C-C	P-P	C-A	C-D	C-R	C-S	P-A	P-D	P-R	P-S	A-A	A-D	A-R	A-S	C*-D	C*-R	CONVERGENCIAS
Nucleótidos	APOE	66	54	18	5	0	10	2	NA	6	2	4	NA	23	2	0	NA	1	2	NA	0	2 (P-C)
	ARRB2	49	56	8	1	0	11	7	0	5	0	12	0	6	0	3	0	9	0	0	1	0
	CLDN5	59	12	8	0	0	8	0	NA	8	0	12	NA	21	9	2	NA	9	2	NA	0	1 (A-R)
	CLOCK	103	96	25	5	1	18	7	0	5	0	27	0	35	0	1	0	11	0	0	1	3 (P-C,A-P,P-R)
	COMT	76	47	4	1	2	9	8	0	8	0	31	0	7	0	6	0	19	0	0	0	3 (R-A,A-P,P-C*)
	DRD2	63	51	9	1	1	20	7	0	9	0	19	0	20	0	4	0	16	0	0	1	1 (A-R)
	DRD3	68	72	12	1	0	12	8	0	5	0	14	0	28	0	2	0	12	0	0	0	0
	GABRA2	52	60	4	1	0	8	1	0	4	0	21	0	17	0	4	0	7	0	0	3	0
	GSK3A	78	41	2	1	0	11	7	0	5	0	22	0	20	0	2	0	21	0	0	0	1 (A-R)
	HTR1A	118	43	7	5	0	23	8	2	2	NA	33	13	25	NA	3	5	22	NA	1	1	8 (3:P-A, 2: A-R, A-D, D-P, R-C)
	MAOA	89	115	10	0	1	4	10	0	11	0	20	0	19	0	9	0	18	0	0	1	3 (P-A)
	NLGN3	78	52	6	8	0	4	7	0	4	0	18	0	17	0	5	0	12	0	0	2	0
	NOTCH4	392	460	66	19	3	90	40	0	25	0	121	0	82	0	22	0	45	0	0	3	16 (7: A-P, 5: P-C, 2: P-P, 2: R-P)
	PICALM	45	9	3	2	0	4	2	3	2	NA	11	1	11	NA	1	3	8	NA	0	0	0
	PLP1	12	7	2	0	0	0	2	0	1	0	4	0	2	0	2	0	6	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>1350</b>	<b>1175</b>	<b>184</b>	<b>50</b>	<b>8</b>	<b>232</b>	<b>116</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>369</b>	<b>14</b>	<b>333</b>	<b>11</b>	<b>66</b>	<b>8</b>	<b>216</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>38</b>	
Aminoácidos	APOE	24	27	7	1	0	3	0	NA	2	0	3	NA	4	0	0	NA	2	0	1	1	3 (P-C)
	ARRB2	5	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	CLDN5	3	0	1	0	0	0	0	NA	0	0	1	NA	0	0	0	NA	0	0	0	1	0
	CLOCK	12	11	4	1	0	1	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0
	COMT	30	21	4	0	0	1	5	0	1	0	9	0	2	0	4	0	3	0	0	0	1 (P-R)
	DRD2	8	8	2	0	0	3	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	DRD3	12	12	4	0	0	1	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
	GABRA2	4	7	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (A-P)
	GSK3A	8	7	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	1 (A-R)
	HTR1A	17	10	1	2	0	4	1	0	0	NA	5	1	0	NA	0	1	1	0	NA	NA	0
	MAOA	18	23	2	0	0	1	1	0	0	0	4	0	1	0	3	0	5	0	0	0	1 (P-C)
	NLGN3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NOTCH4	117	114	23	4	1	17	4	0	7	0	18	0	28	0	3	0	6	0	0	0	6 ( 2: P-C, 2: A-P, P-P, P-C*)
	PICALM	7	0	1	0	0	0	1	1	1	NA	2	0	0	NA	0	1	0	0	NA	NA	0
	PLP1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>266</b>	<b>243</b>	<b>49</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>32</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>48</b>	<b>1</b>	<b>43</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>23</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	

**HR:** Homoplasias Resueltas; convergencias y paralelismos. **HNR:** Homoplasias No Resueltas; Homoplasias en las que es imposible distinguir el estado ancestral de alguno de los dos clados . **A:** Artiodactyla, **D:** Dermoptera, **R:** Rodentia, **S:** Scandentia, **C\*:** Cetartiodactyla (ramas que incluyen a ambos órdenes), **C:** Cetacea y **P:** Primates. **NA:** No Aplica (debido al número de especies utilizadas o a la topología del árbol).

Tabla 10. Convergencias a nivel de aminoácidos; gen dónde ocurren y los cambios a nivel de aminoácido y nucleótido en cada posición y rama que ocurren. **CI**: índice de consistencia y **RI**: índice de retención.

Gen	Posición AA	Cambio AA	Clado A	CODÓN	Clado B	CODÓN	CI	RI
<b>APOE</b>	218	Leu/Ala->Val	Primates	CTG -> GTG	Delphinidae	GCG -> GTG	0.63	0.77
	229	Ala/Gly->Ser	Primates	GCC -> AGC	Cetacea	GGC -> AGC	0.5	0.89
	247	Leu/Val->Met	Haplorrhini	CTG -> ATG	Delphinidae	GTG -> ATG	0.67	0.92
<b>COMT</b>	80	Arg/Ala->Pro	Catarrhini	CGC -> CCT	Rodentia	GC? -> CCT	0.75	0.92
<b>GABRA2</b>	22	Tyr/Ser->His	<i>O. garnettii</i>	TAC -> CAC	Camelidae	TCC -> CAC	0.67	0.87
<b>GSK3A</b>	394	Pro/Ala->Thr	<i>M. musculus</i>	CCT -> ACT	<i>S. scrofa</i>	GCT -> ACT	0.67	0.9
<b>MAOA</b>	690	Pro/Ser->Ala	Catarrhini	CCA -> GCA	<i>P. macrocephalus</i>	TCA -> GCA	0.8	0.92
<b>NOTCH4</b>	22	Ileu/Gln->Arg	<i>H. sapiens</i>	ATA -> AGA	Bovidae	CAG -> AGG/AGA	0.83	0.95
	106	Phe/Ser->Leu	<i>Hominoidea</i>	TCG->TTG	<i>O. orca</i>	TTC->CTC	0.33	0.79
	364	Ileu/Ala->Val	<i>T. syrichta</i>	ATT -> GTT	Cetaruminantia	GCT -> GTT	0.67	0.94
	604	Val/Thr->Ala	<i>G. gorilla</i>	GTT -> GCT	Camelidae	AC? -> GCT	0.5	0.76
	647	Gln/Pro->Leu	<i>O. garnettii</i>	CAG -> CTG	<i>P. macrocephalus</i>	CCG -> CTG	0.67	0.75
	1868	Ala/Thr->Ser	<i>T. syrichta</i>	GCG -> TCG	<i>P. anubis</i>	ACG -> TCG	0.8	0.86

## V. Análisis y Discusión

### Análisis 1. Variación e Identidad Génica respecto a evolución convergente.

Debido a que los 15 genes utilizados en este trabajo codifican para diferentes tipos de proteínas, tienen diferentes longitudes y composiciones (exones, intrones, VNTRs, repeticiones, etc.) así como diferentes expresiones celulares e histológicas y asociaciones con diferentes enfermedades mentales, procesos cognitivos y participación en la ruta sináptica de la dopamina, se analizó la variación que tiene cada gen respecto al número de cambios que han ocurrido, así como el número de estos cambios que corresponden a paralelismos y convergencias con posibles implicaciones funcionales (cambios a nivel de aminoácidos). Esto con el objetivo de reconocer algún patrón en torno al modo de evolución y en especial de convergencia que ocurre en los genes utilizados y sus posibles causas y consecuencias, históricas y adaptativas.

La Gráfica 1. relaciona la cantidad de sustituciones nucleotídicas que han ocurrido en cada gen respecto a la proporción de sustituciones que corresponden a convergencias y paralelismos a nivel de aminoácidos. Para el número de sustituciones se utilizó la longitud de árbol (*Tree length*) de las filogenias de cada gen, obtenidas con el programa MrBayes 3.0 (Ronquist *et al.* 2012). El número de convergencias y paralelismos se obtuvo a partir del programa MacClade 4.0.

Se encontraron 4 grupos funcionales y evolutivos de genes:

**1. Grupo Azul:** Genes de proteínas de neuroreceptores y un agonista de receptores G; *ARRB2*, *DRD2*, *DRD3*, *GABRA2* y *HTR1A*.

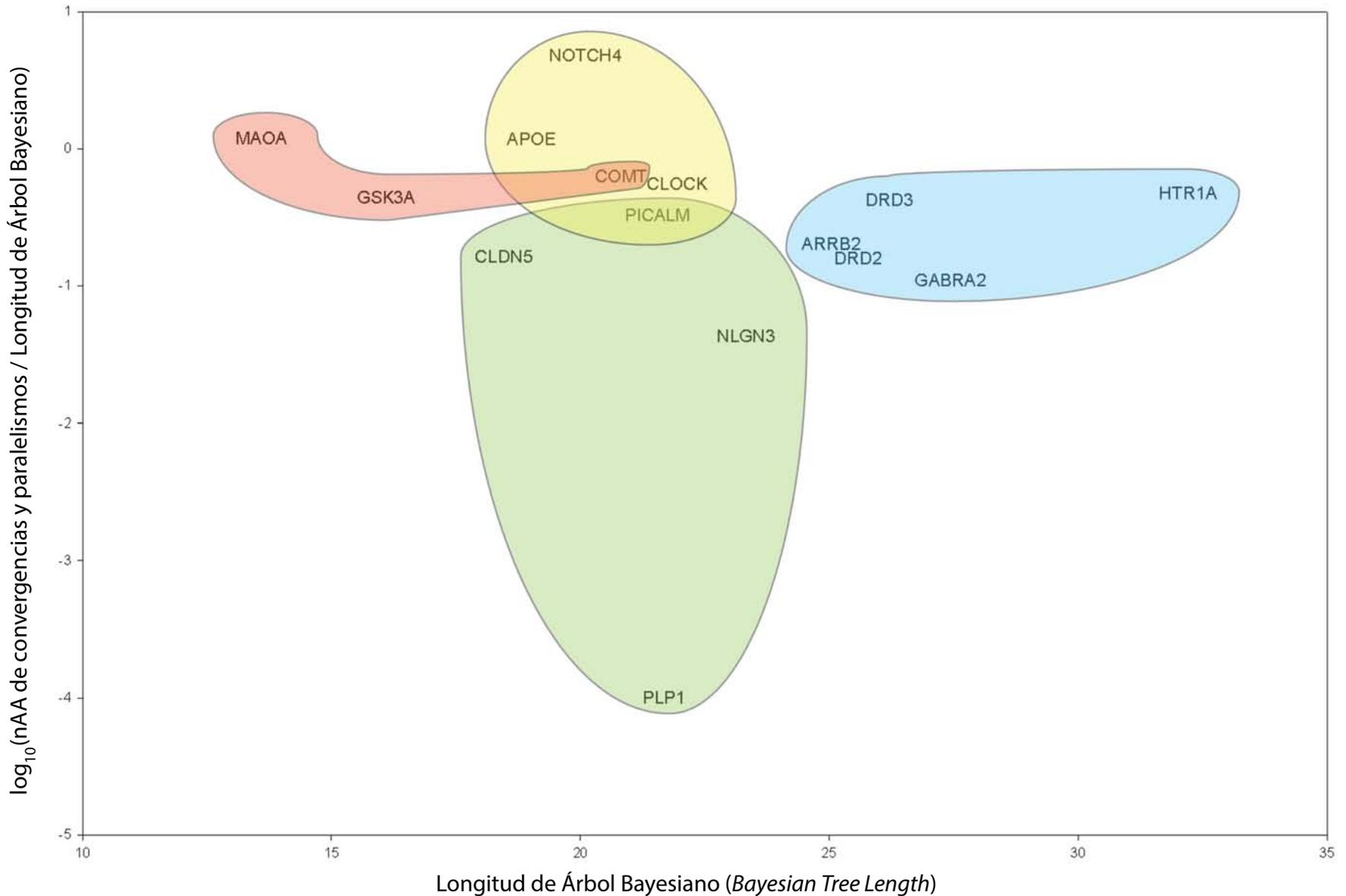
Este grupo se distingue por tener una gran cantidad de sustituciones nucleotídicas de las cuales una porción considerable corresponde a convergencias y paralelismos de aminoácidos. Es un grupo que ha cambiado mucho y converge considerablemente.

**2. Grupo rojo:** Genes de enzimas relacionadas con la transmisión dopaminérgica; *COMT*, *GSK3A* y *MAOA*.

Este grupo se distingue por tener pocas sustituciones nucleotídicas pero de las cuales una gran proporción son convergencias y paralelismos a nivel de aminoácidos. Este grupo ha cambiado poco y aún así converge considerablemente, posiblemente la longitud proteica y la función enzimática son fuertes limitantes para la capacidad de cambio y convergencia.

El gen *COMT*, se encuentra alejado de *GSK3A* y *MAOA* y ubicado en el centro de la gráfica, más adelante se discuten las posibles razones.

Grupos funcionales de genes construidos a partir de la cantidad de cambios y su proporción de convergencias y paralelismos.



Gráfica 1. Relación de la cantidad de sustituciones nucleotídicas (*Bayesian Tree Length*) por gen respecto a la proporción de convergencias y paralelismos a nivel de aminoácidos de la cantidad de sustituciones a nivel nucleotídico. **Azul:** grupo de genes de neuroreceptores y proteínas relacionadas. **Rojo:** grupo de genes de enzimas relacionadas con neurotransmisión. **Verde:** grupo de genes involucrados en unión celular. **Amarillo:** grupo de genes con funciones diversas asociadas a lípidos y membranas.

**3. Grupo verde:** Genes de proteínas de unión celular; *CLDN5*, *NLGN3*, *PICALM* y *PLP1*.

Este grupo se distingue por presentar la menor cantidad de convergencias y paralelismos a pesar de tener una cantidad considerable de sustituciones nucleotídicas. Aunque varios genes presentan cambios considerables, el grupo en general ha convergido poco. Posiblemente la función de estos genes (participación en procesos de unión celular) es de alto valor adaptativo por lo que se conservan y cambian poco a nivel de aminoácidos. En el caso de *PLP1* la longitud podría ser una limitante física importante en la posibilidad de desarrollar evolución paralela y/o convergente.

Los genes *CLDN5* y *PICALM* se encuentran cercanos al centro de la gráfica, más adelante se discuten las posibles razones.

**4. Grupo amarillo:** Genes de proteínas con funciones diversas asociadas a lípidos y membranas: *APOE*, *CLOCK*, *COMT*, *NOTCH4* y *PICALM*.

Este grupo presenta genes que tienen diferentes funciones y expresiones celulares, sin embargo parecen estar todos relacionados con procesos en la membrana celular y lípidos en general.

Descripción de los genes que conforman el Grupo 4:

A) *APOE* es transportador de colesterol y forma parte de los quilomicrones (GeneCards, 2015).

B) *CLOCK* es una enzima (acetiltransferasa de histonas) y un factor de transcripción de *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1* y *CRY3*. Debido a que regulan el ciclo circadiano de los mamíferos están asociados con procesos metabólicos y fisiológicos (GeneCards, 2015).

C) *COMT* es una enzima involucrada en la ruta de degradación de catecolaminas, tiene dos formas: una soluble y otra unida a la membrana celular (GeneCards, 2015).

D) *NOTCH4* es una proteína transmembranal (celular y del aparato de Golgi) perteneciente a una familia que regula procesos de desarrollo y destino celular (GeneCards, 2015).

E) *PICALM* es una proteína que recluta clatrin y proteínas *AP2* para la membrana celular. Puede estar involucrada en la determinación de la cantidad de membrana celular que se va a reciclar (GeneCards, 2015).

Independiente a que la mayoría de los genes están involucrados en procesos de lípidos y/o membranas también podría tratarse de un grupo artificial ya que presenta la mayor variación de número de sustituciones nucleotídicas y proporción de convergencias y paralelismos. Es necesario analizar más genes para dilucidar la composición de este grupo siendo también posible que se trate de un grupo más grande asociado al metabolismo celular en términos más generales.

Tabla 11. Resumen del comportamiento de los 4 grupos génicos a partir de una clasificación por número y tipo de cambios. **Número de Sustituciones:** longitud de árbol Bayesiano construido a partir de datos nucleotídicos. **Número de Convergencias y Paralelismos:** número de *Homoplasias Resueltas* obtenidas con MacClade 4.0 (ver Resultados).

Grupo Funcional Génico	Número de Sustituciones	Número de Convergencias y Paralelismos
1 <i>Receptores G y asociados</i>	Alto	Medio
2 <i>Enzimas neurotransmisión</i>	Bajo	Alto
3 <i>Unión celular</i>	Medio	Bajo
4 <i>Relacionados a Lípidos y Membranas</i>	Medio	Alto

*Posibles conflictos en el reclutamiento de genes: COMT, CLDN5 y PICALM.*

Los genes *COMT*, *CLDN5* y *PICALM* son genes que se encuentran en los extremos dentro de los cuatro grupos funcionales y evolutivos previamente descritos.

Descripción de los Genes:

A) *COMT* codifica para una enzima que cataliza la transferencia de un grupo metilo a varias catecolaminas: dopamina, norepinefrina y epinefrina. Siendo esta ruta metabólica una de las más relevantes en la degradación de neurotransmisores. *COMT* tiene una particularidad; se presenta en forma soluble y en forma de unión a membrana (GeneCards, 2015).

B) *CLDN5* codifica para una proteína de la familia de las claudinas, estas proteínas de membrana son componentes principales de las hebras que conforman las uniones celulares (*tight-junction*). A parte de su actividad en el cerebro también se ha relacionado con pancreoblastomas (GeneCards, 2015).

C) *PICALM* codifica para una proteína de ensamblaje de clatrin y probablemente está involucrada en la determinación de la cantidad de membrana que debe reciclarse. Esta proteína está involucrada en procesos de endocitosis y uniones neuromusculares. A parte de

la relación de algunos polimorfismos con la enfermedad de Alzheimer, una translocación, t(10;11)(p13;q14), ocasiona que este gen se fusione y ocasione leucemia de varios tipos y linfomas (GeneCards, 2015).

*COMT*, *CLDN5* y *PICALM* codifican para proteínas con múltiples funciones (*PICALM*), formas (*COMT*) o expresiones (*CLDN5*). Si las funciones, formas o expresiones no involucradas en la cognición tienen igual, mayor o considerable relevancia podría tratarse de un caso donde a) la función principal de la proteína no está relacionada con cognición, y representan una historia evolutiva diferente al resto de los genes de su grupo, o b) su participación dentro de los procesos de cognición es reciente, siendo que todavía estos genes no son reclutados por los procesos evolutivos que actúan sobre el resto de los genes de su grupo funcional. Esto podría deberse a que la selección natural está actuando en diferentes funciones con diferentes modos y/o fuerzas, pudiendo ser también que exista más de una fuerza evolutiva en acción.

El encontrar grupos funcionales y evolutivos génicos construidos a partir de la cantidad de sustituciones y la proporción de esas sustituciones que son convergencias y paralelismos potencialmente funcionales parece indicar que los mecanismos evolutivos actuando en los grupos son de diferente modo y fuerza. Estos grupos resultan interesantes por dos razones:

1. Hay cierta tendencia de familias génicas a formar grupos (e.g. receptores G) indicando que la historia evolutiva de estos genes dicta parte de sus capacidades de cambio y en especial de convergir. La estructura del gen y de la proteína debe de jugar un papel fundamental; la importancia funcional de ciertas regiones o la longitud y repeticiones que ocurran dentro del gen o la familia.
2. Hay cierta tendencia en algunos genes a formar grupos independiente a su historia evolutiva y más respecto a su función (e.g. *ARRB2* como agonista de receptores acoplados a proteínas G) indicando que a lo largo de su evolución han actuado fuerzas evolutivas que orienten a los genes, o grupos de genes con proteínas que interactúan metabólicamente, a modificarse de acuerdo a ciertos patrones que distinguen a ese grupo funcional (e.g. enzimas involucradas en neurotransmisión presentan una gran cantidad de cambios funcionales convergentes o proteínas de unión celular presentan la menor cantidad de cambios convergentes funcionales).

Estos cuatro grupos funcionales y evolutivos de genes parecen estar bajo diferentes modos y fuerzas de selección, así como su comportamiento puede ser consecuencia de las limitaciones físicas, y por lo tanto morfológicas, de cada gen o grupo de genes, incluyendo su capacidad de convergir. Resulta de gran interés profundizar en la historia evolutiva de estos grupos génicos y las posibles rutas y restricciones evolutivas que puedan tener, así

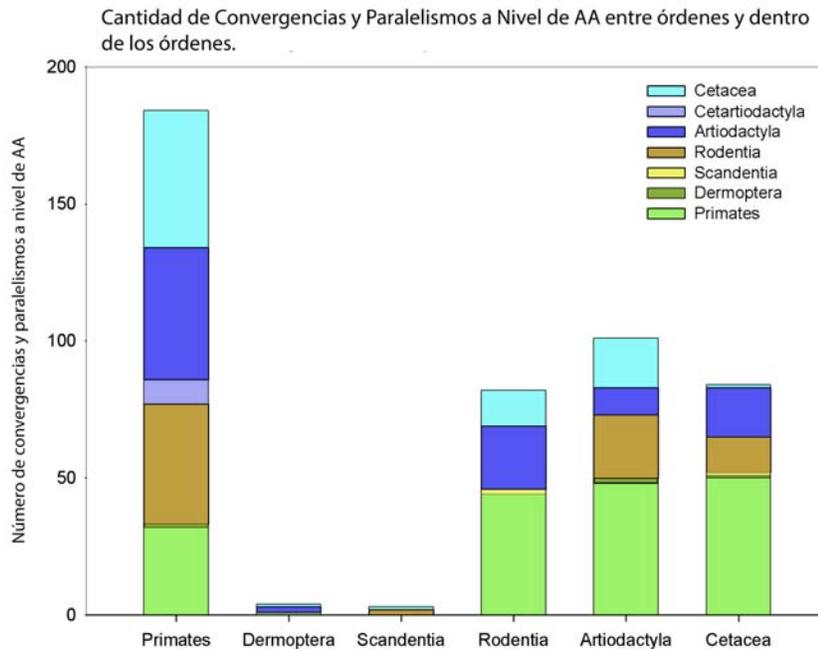
como explorar la posibilidad de conflictos evolutivos que pueden ocurrir en genes con diversidad de funciones, regiones y tiempos de expresión. La capacidad de cambios y convergencia en estos genes puede tener fuertes implicaciones en las rutas y tiempos posibles y necesarios para el desarrollo de una estructura molecular que permita el desarrollo y evolución de altas capacidades cognitivas.

## Análisis 2. Distribución filogenética de los cambios paralelos o convergentes de secuencia y sus rutas entre Primates y Cetacea.

Se contabilizaron el número de convergencias y paralelismos a nivel de aminoácidos de cada orden (Rodentia, Scandentia, Dermoptera, Primates, Cetacea y Artiodactyla) así como la posición de cada convergencia y paralelismo a nivel de aminoácidos en cada rama muestreada. Todas las comparaciones se normalizaron debido a que: 1) hay diferencias en el muestreo de especies y número de secuencias por especie utilizados en cada gen, 2) cada rama donde ocurre un paralelismo y convergencia puede presentar diferentes tasas de mutación (e.g. Rodentia tiene una tasa de mutación alta y Cetacea una tasa de mutación baja) y 3) el tiempo donde ocurren los cambios paralelos o convergentes varía enormemente (e.g. *Otolemur garnetti* tiene una rama con longitud de 50 MA aprox. y *Orcinus orca* tiene una rama con longitud de 4 MA aprox.). La normalización se realizó a partir del cálculo de una tasa de convergencia que involucra la edad del linaje (millones de años), el número de sitios variables del linaje y el número de convergencias y paralelismos del linaje (más adelante la ecuación).

### Análisis a nivel de orden

El primer acercamiento que se hizo fue una comparación del número de convergencias y paralelismos entre y dentro de los órdenes (Gráfica 2).



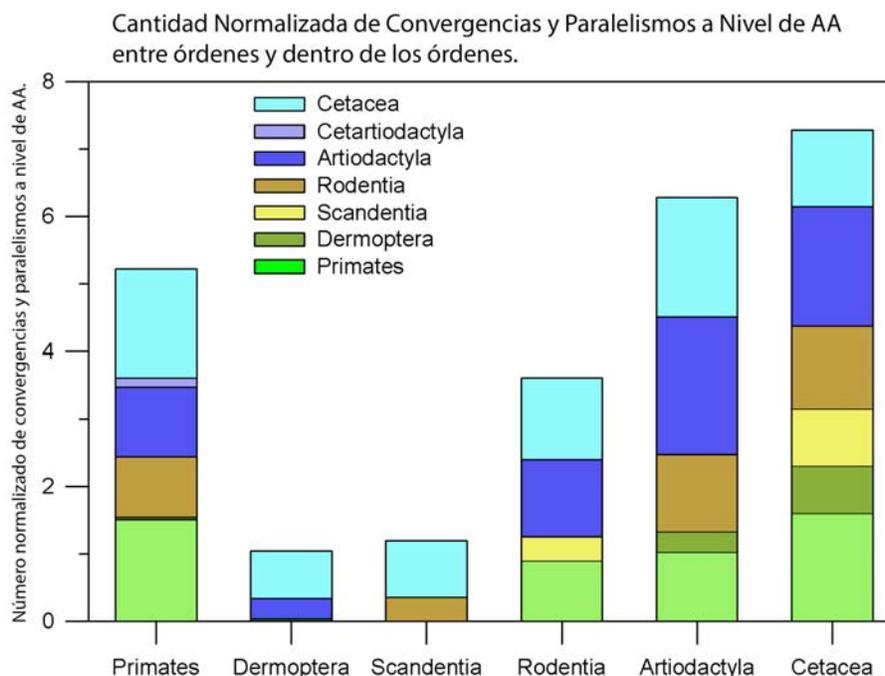
Gráfica 2. Número de convergencias y paralelismos a nivel de aminoácidos entre y dentro de cada Orden.

Debido a que el número de especies y la distancia evolutiva entre cada especie dentro de cada Orden es diferente y muy variable (Primates 27 especies y Scandentia 1 especie) se hizo una normalización a los datos que tomara en cuenta el número de sitios variables de cada gen dentro de cada Orden y la cantidad de millones de años muestreados en las ramas de cada Orden. Esto se hizo con la siguiente ecuación:

$$RC_{AB} = \frac{CP_{AB}}{SV_{AB} \cdot MA_{AB}} \cdot 10^5$$

Ecuación 1. La Tasa de Convergencia (RC) entre dos órdenes A y B equivale al número de convergencias y paralelismos (CP) entre los órdenes A y B respecto a la suma de los sitios variables (SV) dentro del Orden A y dentro del Orden B, y a los millones de años (MA) muestreados en todas las ramas de cada Orden (A y B).

A partir de la Ecuación 1. se elaboró la Gráfica 3.:



Gráfica 3. Número de convergencias y paralelismos a nivel de aminoácidos entre y dentro de cada Orden normalizado con la tasa de convergencia.

La baja cantidad de convergencias y paralelismos de Dermoptera y Scandentia parece deberse a las pocas secuencias y número de especies utilizadas en este trabajo.

La ausencia de convergencias y paralelismos dentro de Rodentia (convergencias y paralelismos intraorden) se debe a que sólo se utilizaron dos especies en este trabajo y es necesario tener 3 especies o más para poder detectar cambios paralelos o convergentes ya que se requiere que al menos un clado funja como grupo externo en la determinación del carácter ancestral (ver Harvey & Pagel, 1991 o *1.4 Convergencia* pp. 58 en esta tesis).

La mayoría de las convergencias y paralelismos aparecen en 4 grupos divisibles en dos bloques:

#### Bloque I. *Convergencias y paralelismos entre órdenes*

##### 1. Convergencias y paralelismos entre Primates y Cetacea:

Las convergencias y paralelismos que ocurren entre Primates y Cetacea tienen dos explicaciones:

- A) *Muestreo taxonómico*: Se trata de los órdenes con mayor cobertura en número de especies y en diversidad de Familias (7 Familias con 27 especies en Primates y 4 Familias con 5 especies en Cetacea). La mayor cobertura filogenética aumenta la posibilidad de encontrar paralelismos y convergencias entre diferentes ramas.
- B) *Convergencia evolutiva*: el número alto de convergencias y paralelismos entre ambos órdenes podría indicar que en efecto ocurre una convergencia evolutiva a nivel molecular que refleja la convergencia conductual entre los dos Órdenes.

Es necesario explorar el número y la relevancia de los paralelismos y convergencias en cada rama para poder dilucidar si se trata de un artefacto como consecuencia del muestreo y las tasas de mutación de los clados o si en efecto se trata de cambios con valor convergente funcional, si es el último caso, los cambios deberán de distribuirse de diferente manera dentro de cada orden, así como deberá existir una diferencia entre las ramas que corresponden a una especie o a las ramas ancestrales que corresponden a Superfamilias, Familias, Géneros o Infraórdenes, estos cambios indicarían cambios más graduales y patrones generales y no casualidades específicas.

##### 2. Convergencias y paralelismos entre Artiodactyla y Cetacea:

Los paralelismos y convergencias que ocurren entre Artiodactyla y Cetacea posiblemente tienen la misma causa que los paralelismos y convergencias que ocurren dentro de los artiodáctilos; la topología del árbol es un reflejo de los tiempos de diversificación rápida y ancestral (hace ca. 50 MA) ocasionando que existan 4 grandes clados dentro de

Cetartiodactyla; Tylopoda, Suina, Rumiantia y Cetacea. Además de que Physeteridae y Balaenopteridae también tienen una longitud de alrededor de 25-30 MA por lo que se presentan 6 ramas de longitud considerable.

Debido a estos tiempos de diversificación es posible que existan muchos cambios paralelos entre las ramas, resultado de constricciones de desarrollo que afectan la evolvabilidad de los genes utilizados. La cercanía taxonómica posiblemente es una limitante en las capacidades de cambio molecular, en especial si se trata de cambios con valor funcional.

Además, es más fácil que ocurran cambios paralelos entre ramas más cercanas filogenéticamente debido a: 1) la conservación filogenética por nicho (phylogenetic niche conservatism) donde los organismos se adaptan con más facilidad a nuevos ambientes similares a su ambiente anterior, 2) el lapso de tiempo filogenético donde mientras mayor sea éste las fuerzas evolutivas actúan en mayor medida y a que 3) los fenotipos similares evolucionan respuestas similares a presiones evolutivas similares (Harvey & Pagel, 1991).

Bloque II. Convergencias y paralelismos dentro del orden.

3. Convergencias y paralelismos dentro de Primates y 4. Convergencias y paralelismos dentro de Artiodactyla.

El alto número de convergencias y paralelismos dentro de estos dos órdenes probablemente se debe a la topología del árbol, resultado de los tiempos de diversificación rápida y ancestral dentro de los grupos utilizados, es decir, Primates involucra al menos 4 ramas con longitud de más de 50 MA y Artiodactyla involucra 3 ramas con longitudes de 53 MA. Probablemente las constricciones del desarrollo y la evolvabilidad génica ocasionan que se detecten un gran número de paralelismos y convergencias dentro de estos dos órdenes.

No hay que descartar la posibilidad de la existencia de paralelismos y convergencias con valor funcional que pudieran estar relacionados con la emergencia de altas capacidades cognitivas entre tres diferentes grupos de primates: Cercopithecidae, Hominidae y Cebidae (Reader *et al.* 2011). En Artiodactyla puede estar relacionado a que en los grandes clados, a pesar de estar adaptados a diferentes ambientes y nichos ecológicos, siguen ocupando una posición en la red trófica similar (consumidores primarios con excepciones) lo cual involucra la evolución de conductas, sociedades y capacidades sensoriales similares que pueden haber surgido más de una vez y estén relacionados con el alto nivel de convergencias y paralelismos dentro del clado encontrados en este análisis.

### *Análisis a nivel de rama del AFO*

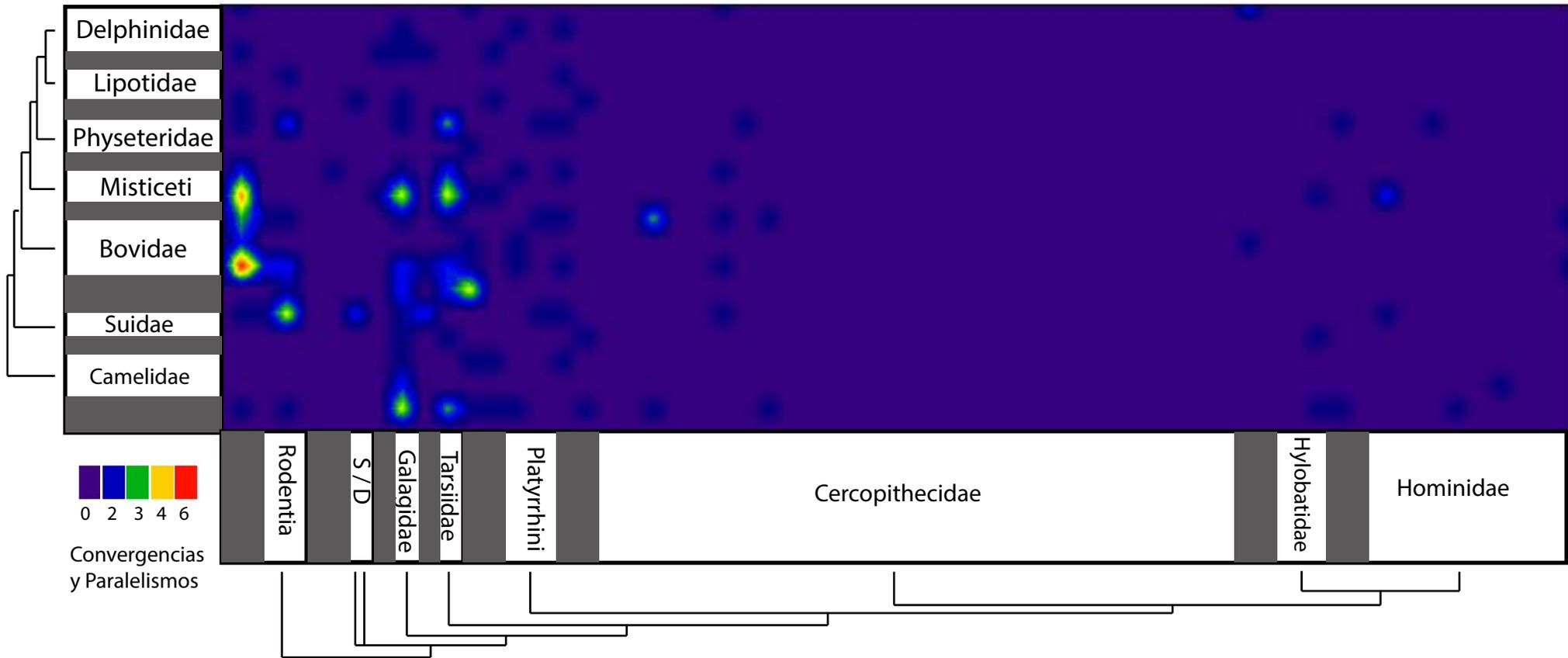
Para conocer en qué rama dentro de cada orden ocurre cada paralelismo o convergencia se hizo una gráfica donde se comparan solamente los paralelismos y convergencias a nivel de aminoácido que ocurren entre las ramas de los árboles de los dos grandes clados utilizados en este trabajo: Euarchontoglires (ordenes Primates, Dermoptera, Scandentia y Rodentia) y Cetartiodactyla (ordenes Cetacea y Artiodactyla), así como dentro de los dos grandes clados.

Los resultados en la Gráfica 4. y Gráfica 5. sugieren dos distribuciones de los paralelismos y convergencias:

1. La gran mayoría de los paralelismos y convergencias ocurren en las ramas basales de los clados, a nivel de Supraorden, Orden o Familia (e.g. Cetartiodactyla, Primates, Bovidae), siendo en muchos casos ramas con gran longitud (e.g. Galagidae).
2. Existen algunos paralelismos y convergencias en Familias y especies con capacidades cognitivas altas (e.g. Cercopithecidae, Hominidae, Physeteridae y Delphinidae), sugiriendo alguna importancia adaptativa en estos cambios detectados.

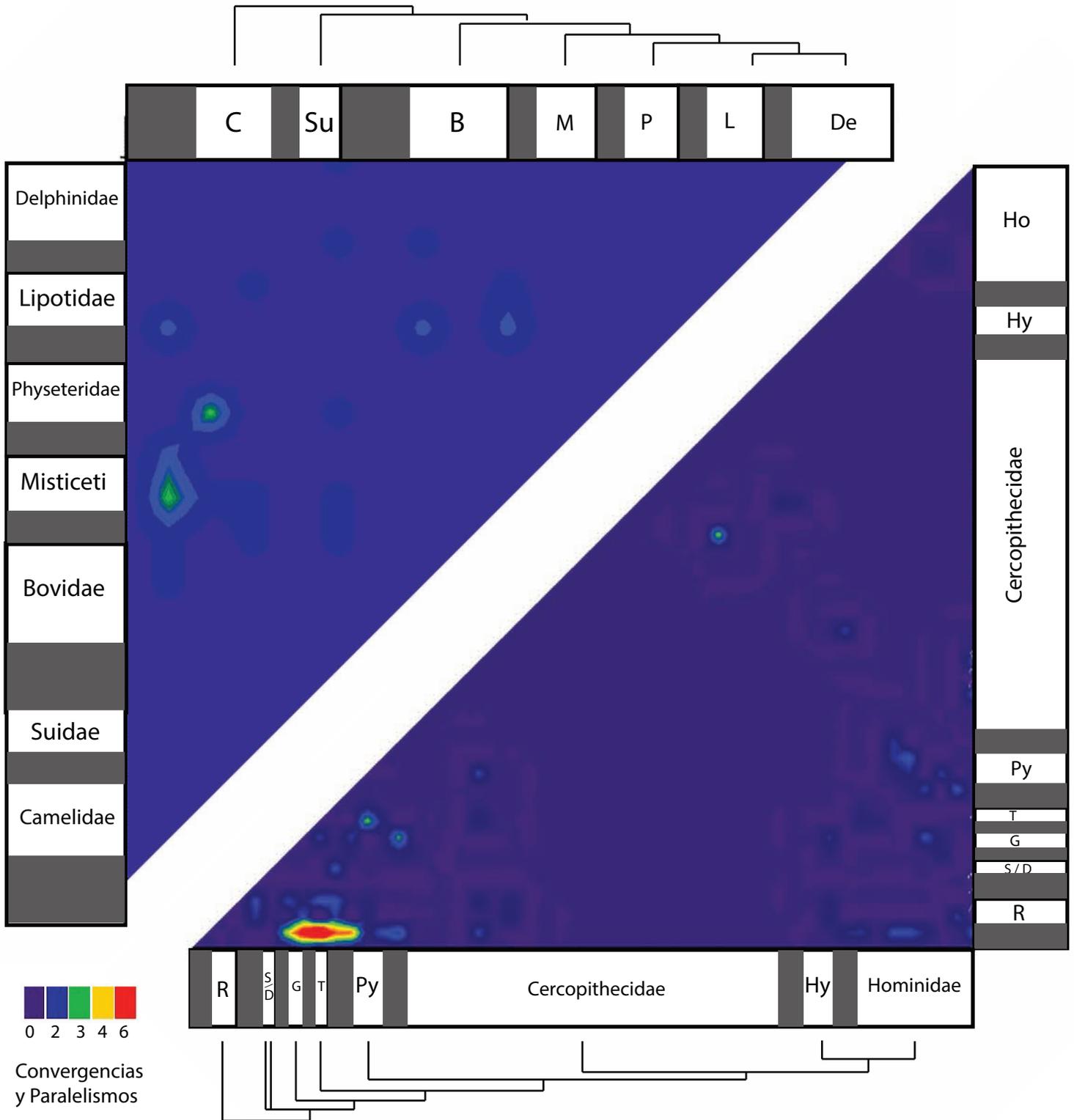
Debido a que en cada gen hay diferencias en la cantidad de especies representadas y el número de secuencias por especie utilizadas, así como las diferencias en las tasas de mutación de cada clado y los millones de años muestreados, es necesario realizar también una normalización a estos datos para evitar interpretar artefactos.

## Paralelismos y convergencias entre Cetartiodactyla y Euarchontoglires



**Gráfica 4.** Paralelismos y convergencias entre Euarchontoglires y Cetartiodactyla. Las bandas grises de cada clado corresponden a las ramas que incluyen al resto de los clados siguientes (e.g. Banda gris debajo de Lipotidae corresponde a la rama Delphina, la cual incluye a Lipotidae y Delphinidae). **S:** Scandentia. **D:** Dermoptera

Paralelismos y convergencias dentro de Cetartiodactyla y dentro de Euarchontoglires



**Gráfica 5.** Paralelismos y convergencias dentro de Euarchontoglires y dentro Cetartiodactyla. Las bandas grises de cada clado corresponden a las ramas que incluyen al resto de los clados siguientes (e.g. Banda gris debajo de Lipotidae corresponde a la rama Delphina, la cual incluye a Lipotidae y Delphinidae). **C:** Camelidae. **Su:** Suidae. **B:** Bovidae. **M:** Mysticeti. **P:** Physeteridae. **L:** Lipotidae. **De:** Delphinidae. **R:** Rodentia. **S:** Scandentia. **D:** Dermoptera. **G:** Galagidae. **T:** Tarsiidae. **Py:** Platyrrhini. **Hy:** Hylobatidae. **Ho:** Hominidae.

Se hizo una normalización a los datos a partir de una adaptación de la Ecuación 1.:

$$RC_{ABx} = \frac{CP_{ABx}}{SV_{ABx} \cdot MA_{ABx}}$$

Ecuación 2. La tasa de convergencia (RC) entre dos ramas mapeadas en el gen  $x$  equivale al número de convergencias y paralelismos (CP) que ocurren en el gen  $x$  respecto a la longitud de las ramas muestreadas en millones de años (MA) en el gen  $x$  y el número de cambios nucleotídicos mapeados (SV) en el AFO con MacClade 4.0 en las ramas A y B con el gen  $x$ .

Debido a que en algunos casos las convergencias y paralelismos entre dos ramas ocurrían en más de un gen, se modificó la ecuación a una sumatoria:

$$RGC_{ABx} = \sum_X \frac{CP_{ABx}}{SV_{ABx} \cdot MA_{ABx}}$$

Ecuación 3. La tasa global de convergencia (RGC) entre dos ramas equivale a la sumatoria de las tasas de convergencia en cada gen (1 al 15).

A partir de la normalización se construyeron las siguientes gráficas taxonómicas normalizadas; Gráfica 6 y Gráfica 7. Los puntos más altos de las gráficas normalizadas (Gráfica 6 y 7) se resumen en la Tabla 12.

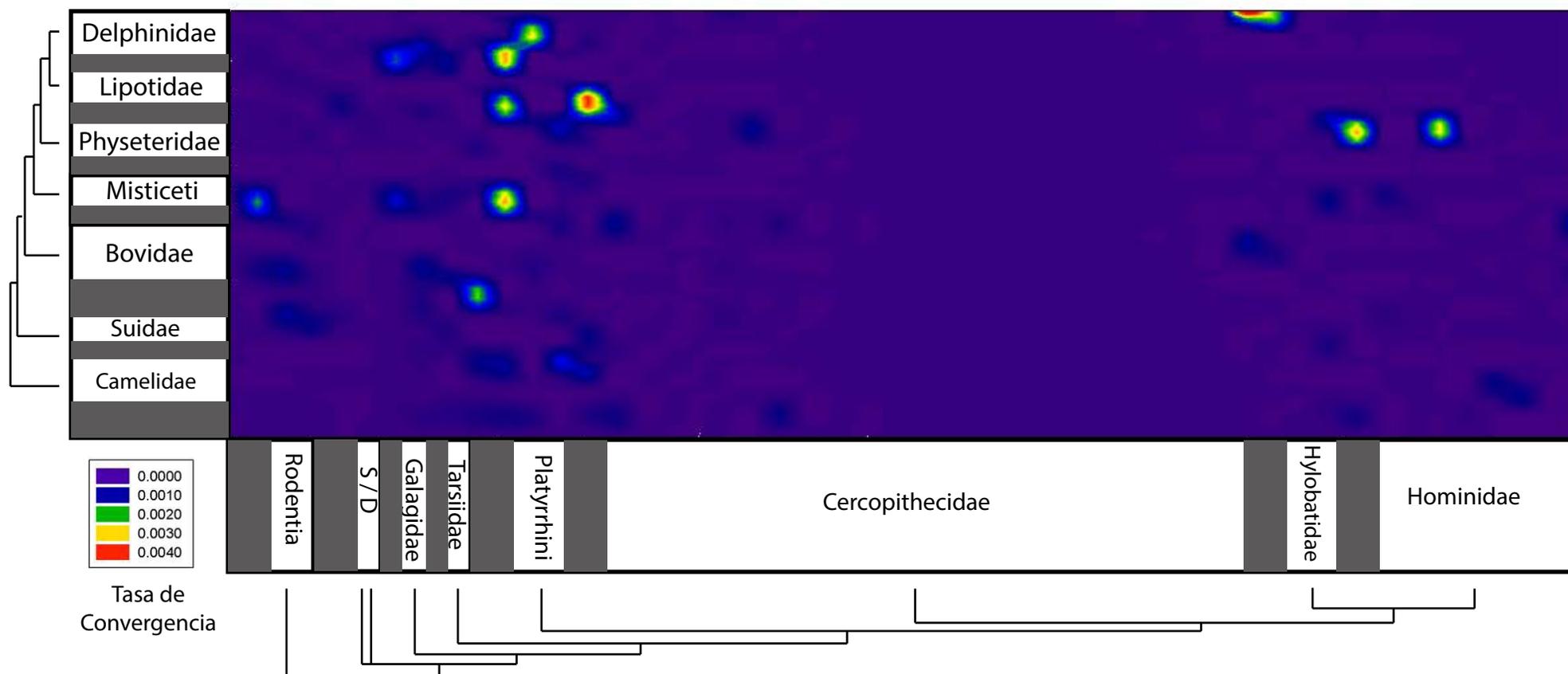
Posteriormente se mapearon en un AFO general todas las convergencias y los paralelismos normalizados (Figura 8). Éstas se dividieron en dos grupos: *cambios relevantes* y *cambios no relevantes*. Las *cambios relevantes* se dividieron en dos subgrupos: *cambios relevantes por tasa de convergencia* y *cambios relevantes por tipo de cambio*.

El grupo de *cambios no relevantes* contiene 1 paralelismo con una alta tasa global de convergencia (ver cambio entre *V. pacos* y *Delphinida* en *COMT* en Tabla 12.) y el resto de las convergencias que aparentemente no ocurren entre ramas con capacidades cognitivas de interés ( ver 8 convergencias en *COMT*, *GABRA2*, *GSK3A* y *NOTCH4* en Tabla 9.), y que además ocurren en ramas con una baja tasa global de convergencia.

El subgrupo *cambios relevantes por tasa de convergencia* corresponde a aquellos cambios que presentan los valores más altos en la tasa global de convergencia (ver Tabla. 12).

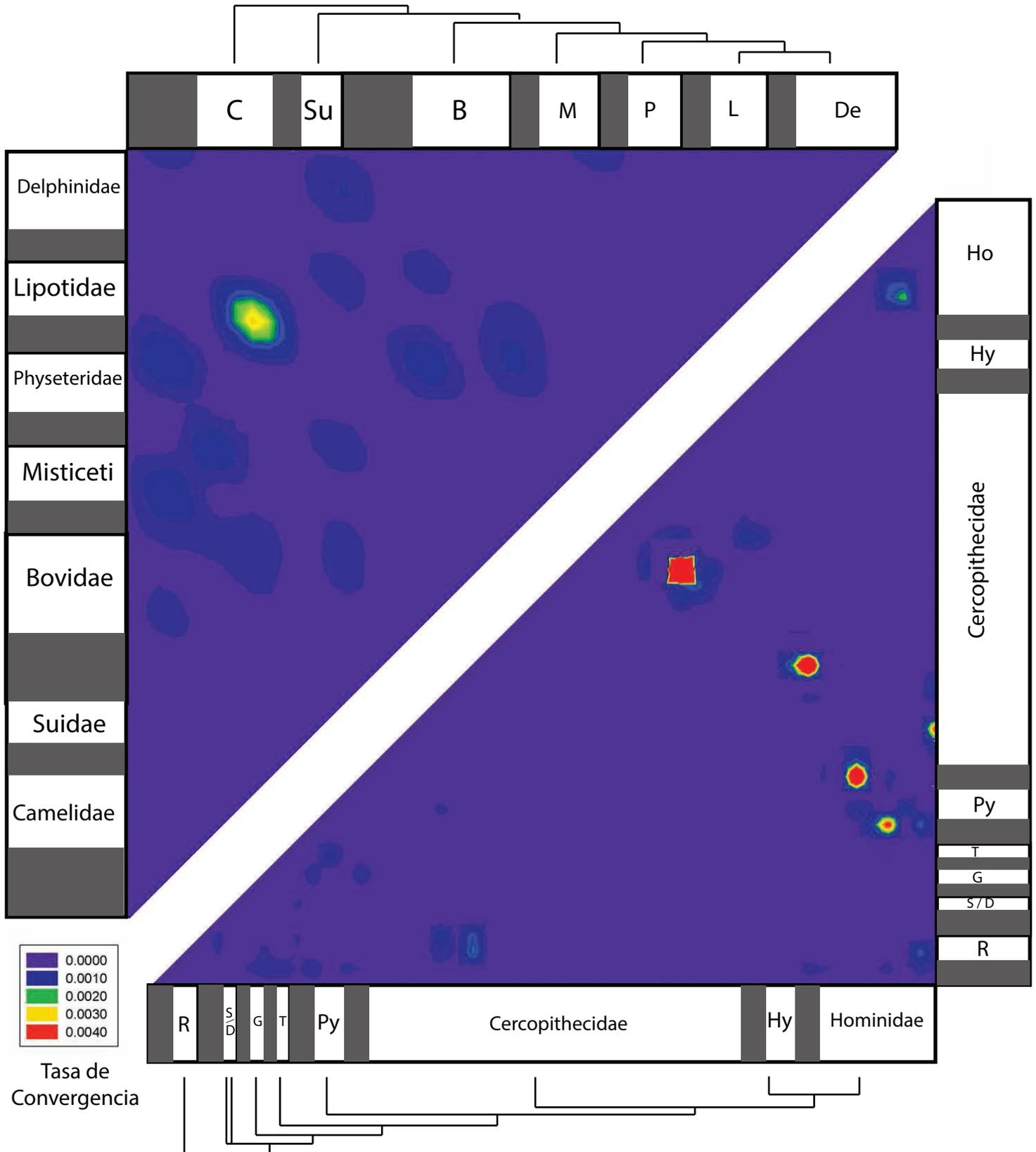
El segundo subgrupo, *cambios relevantes por tipo de cambio*, corresponde únicamente a 5 convergencias a nivel de aminoácido que ocurren entre ramas de especies con altas capacidades cognitivas. Este grupo se generó porque las convergencias tienen una baja ocurrencia (ver *Resultados*) y además, a partir de la normalización con la tasa global de convergencia, también ocurren en ramas que presentan una baja tasa. De cualquier forma, resulta de interés analizar el posible papel adaptativo de este tipo particular de cambio. De no crear este grupo sólo 1 convergencia, 106 Ser/Phe → Leu (Hominoidea – *O. orca*) en *NOTCH4*, se analizaría respecto al tipo y fuerza de selección, así como posibles efectos en la estructura y función proteica (ver *Análisis 3.*). En la Figura 9. se hizo un resumen de los *cambios relevantes* a nivel de Familia.

## Paralelismos y convergencias normalizados entre Cetartiodactyla y Euarchontoglires



**Gráfica 6.** Paralelismos y convergencias normalizados entre Euarchontoglires y Cetartiodactyla. Las bandas grises de cada clado corresponden a las ramas que incluyen al resto de los clados siguientes (e.g. Banda gris debajo de Lipotidae corresponde a la rama Delphina, la cual incluye a Lipotidae y Delphinidae). **S:** Scandentia. **D:** Dermoptera

Paralelismos y convergencias normalizados dentro de Cetartiodactyla y dentro de Euarchontoglires



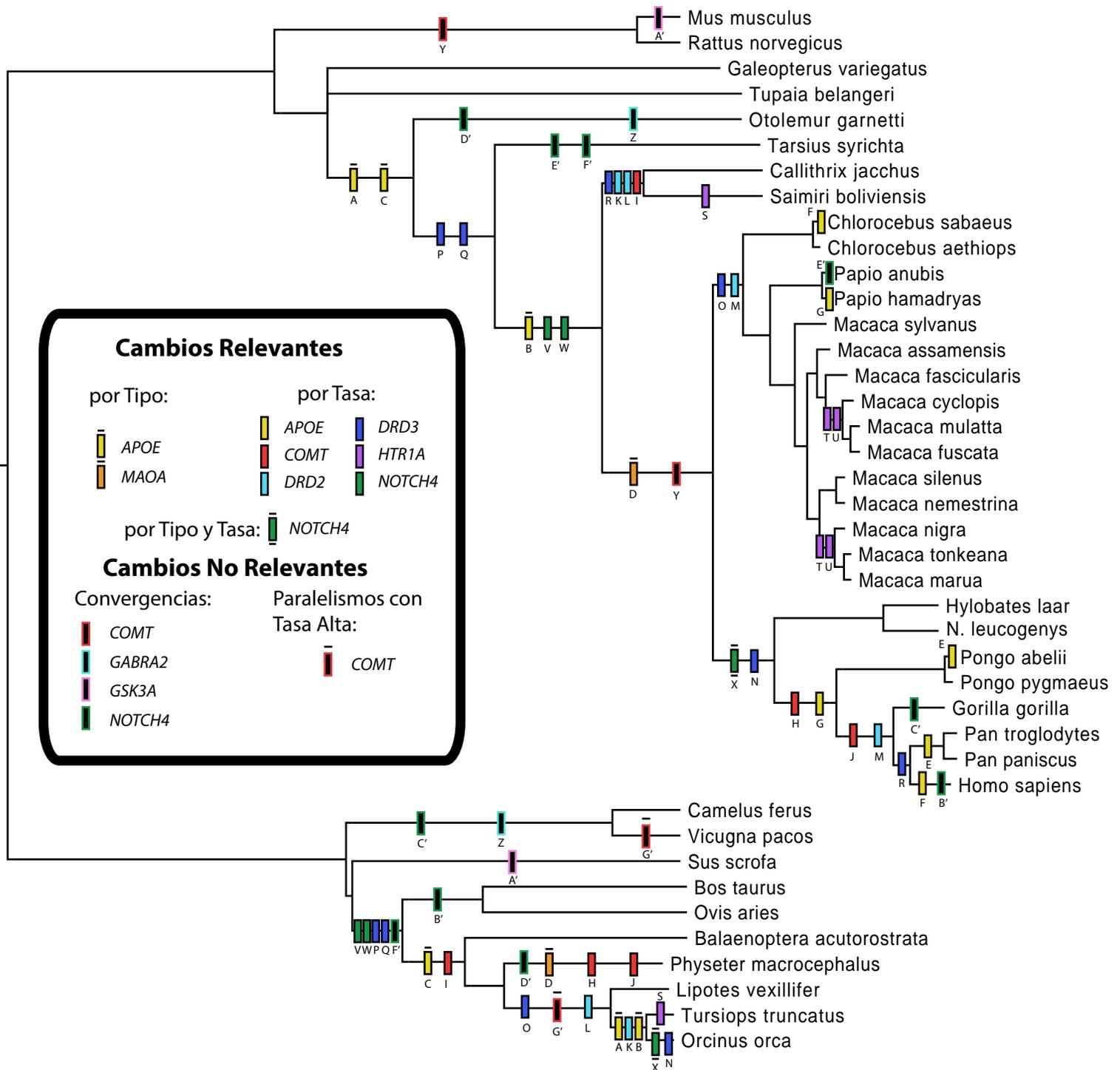
**Gráfica 7.** Paralelismos y convergencias normalizados dentro de Euarchontoglires y dentro de Cetartiodactyla. Las bandas grises de cada clado corresponden a las ramas que incluyen al resto de los clados siguientes (e.g. Banda gris debajo de Lipotidae corresponde a la rama Delphina, la cual incluye a Lipotidae y Delphinidae). **C:** Camelidae. **Su:** Suidae. **B:** Bovidae. **M:** Mysticeti. **P:** Physeteridae. **L:** Lipotidae. **De:** Delphinidae. **R:** Rodentia. **S:** Scandentia. **D:** Dermoptera. **G:** Galagidae. **T:** Tarsiidae. **Py:** Platyrrhini. **Hy:** Hylobatidae. **Ho:** Hominidae.

Tabla 12. Posición y número de convergencias y/o paralelismos con tasa de convergencia global más alta.

Paralelismos y Convergencias	Genes dónde ocurren	Tasa Convergencias	Rama a	Rama b
<b>Euarchontoglires – Cetartiodactyla</b>				
2	<i>DRD3</i> (1-0) <i>NOTCH4</i> (0-1)	0.00863	Hominoidea	<i>Orcinus orca</i>
1	<i>DRD3</i>	0.00498	Cercopithecidae	Delphinida
1	<i>COMT</i>	0.00412	Hominidae	<i>Physeter macrocephalus</i>
1	<i>DRD2</i>	0.00356	Platyrrhini	Delphinidae
1	<i>COMT</i>	0.00338	Platyrrhini	Cetacea
1	<i>HTR1A</i>	0.00324	<i>Saimiri boliviensis</i>	<i>Tursiops truncatus</i>
1	<i>COMT</i>	0.00295	Homininae	<i>Physeter macrocephalus</i>
1	<i>DRD2</i>	0.00285	Platyrrhini	Delphinida
4	<i>DRD3</i> (2) <i>NOTCH4</i> (2)	0.00248	Simiiformes	Cetaruminiantia
<b>Euarchontoglires – Euarchontoglires</b>				
2	<i>HTR1A</i>	0.04167	<i>M.nigra + M.tonkeana + M.maura</i>	<i>M.cyclopis + M.mulatta + M.fuscata</i>
1	<i>DRD2</i>	0.01033	Homininae	Cercopithecidae
1	<i>APOE</i>	0.00992	<i>Pan sp.</i>	<i>Pongo pygmaeus</i>
1	<i>DRD3</i>	0.00614	Hominini	Platyrrhini
1	<i>APOE</i>	0.00502	<i>Homo sapiens</i>	<i>Chlorocebus sabaues</i>
1	<i>APOE</i>	0.00397	Hominidae	<i>Papio hamadryas</i>
<b>Cetartiodactyla – Cetartiodactyla</b>				
1	<i>COMT</i>	0.00306	<i>Vicugna pacos</i>	Delphinida

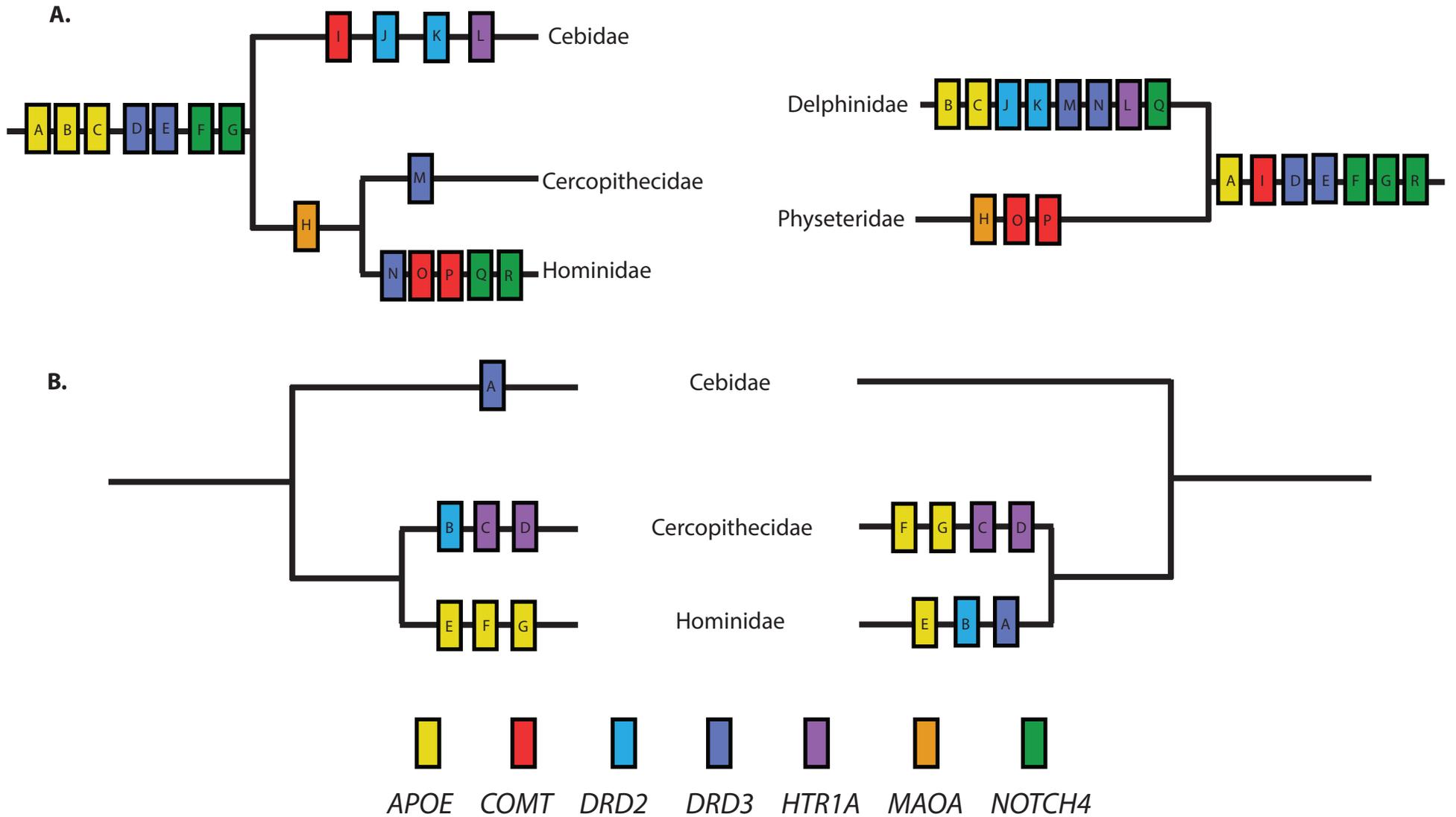
Los números dentro del paréntesis (columna *Genes dónde ocurren*) indican: (paralelismos-convergencias) o (paralelismos).

# Mapeo de los cambios relevantes y algunos cambios no relevantes entre y dentro Cetartiodactyla y Euarchontoglires



**Figura 8.** Mapeo en un AFO consenso de los cambios relevantes por tipo y/o tasa y algunos cambios no relevantes: convergencias y paralelismos con tasa alta.

Cambios Relevantes por tasa y/o por tipo en Cetartiodactyla y Euarchontoglires.



**Figura 9.** Resumen del mapeo de las convergencias y paralelismos relevantes por tasa y/o por tipo a nivel de Familia. **A.** Entre Euarchontoglires y Cetartiodactyla. **B.** Dentro de Euarchontoglires.

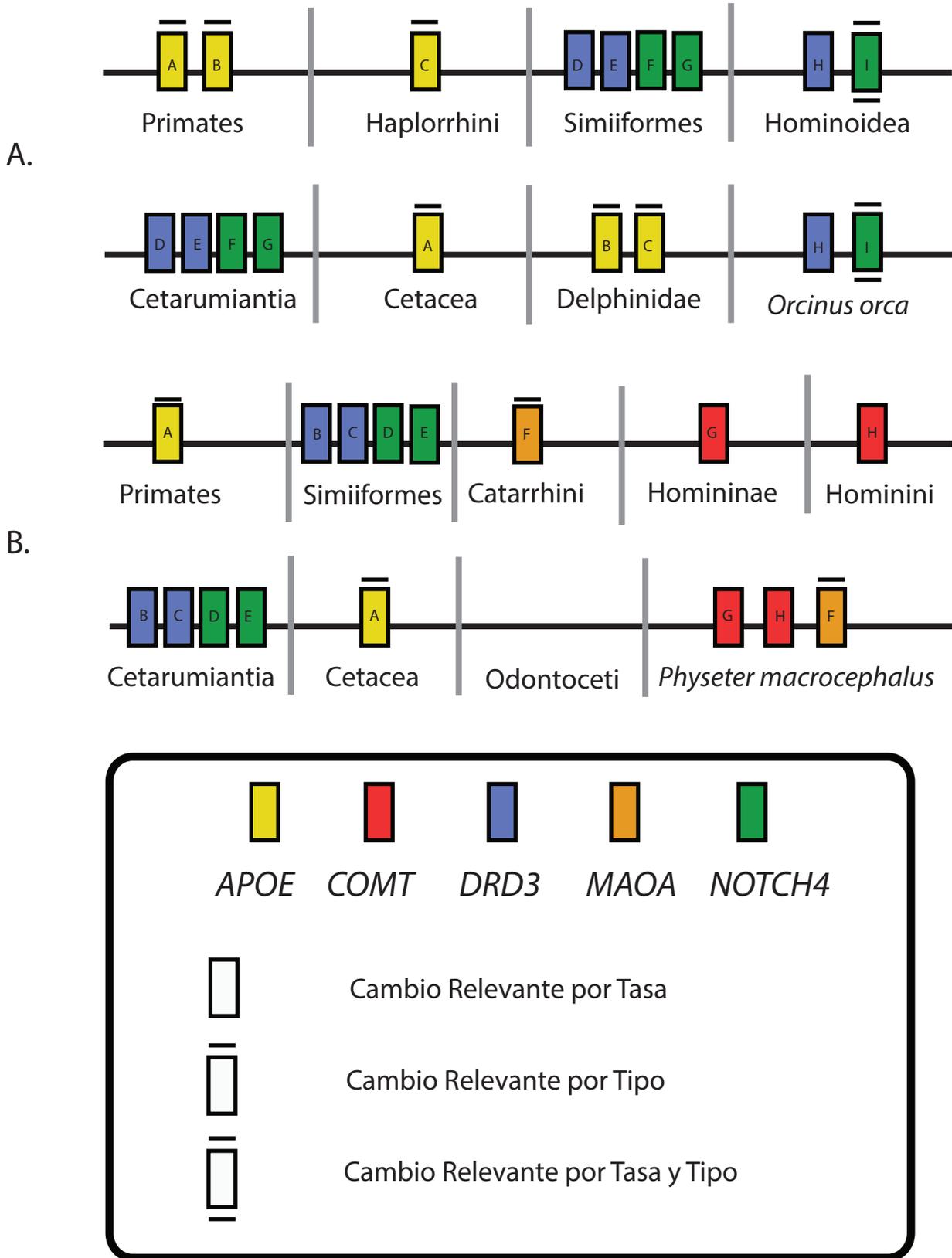
El número de *cambios relevantes* que corresponden a convergencias y/o paralelismos ya sea por tasa y/o por tipo en Euarchontoglires es de 32 y en Cetartiodactyla de 18, en comparación, los *cambios no relevantes* corresponden a 10 para Euarchontoglires y 8 para Cetartiodactyla. Las 3 familias de primates y las dos familias de cetáceos con altas capacidades cognitivas que se utilizaron en este estudio presentan el mayor número de cambios relevantes y no relevantes a través de su línea filogenética, esto es la serie de ramas filogenéticas incluyendo la raíz hasta los taxones terminales que corresponden al clado. Cebidae presenta 12 cambios en su línea filogenética, Cercopithecidae presenta 18 cambios, Hominidae presenta 20 cambios, Physeteridae presenta 12 cambio y Delphinidae 17 cambios (Ver Figura 9). En comparación Lipotidae tiene 11 cambios y Balenopteridae 8 cambios, siendo ninguno de éstos exclusivo en alguna de las dos familias y Camelidae, Suidae y Bovidae presentan 4, 2 y 6 cambios, respectivamente. Dentro de los primates; Galagidae 4 cambios, Tarsiidae tiene 6 cambios, Callitrichidae 11 e Hylobatidae 9 cambios, siendo ningún cambio exclusivo a los gibones o a los títes.

Los cambios en estas 5 familias con capacidades cognitivas altas indican que: a) los cambios han sido graduales a través de decenas de millones de años, existiendo una tendencia general de los órdenes (Primates y Cetacea tienen 7 cambios convergentes o paralelos basales) y b) hay cambios adicionales a la tendencia general que ocurren en las ramas de las 5 familias antes mencionadas y que no ocurren en las ramas de las familias que aparentemente no tienen capacidades cognitivas altas (e.g. Hylobatidae, Balenopteridae), estos son los *cambios relevantes* por tasa y/o por tipo.

Debido a que las 5 familias con altas capacidades cognitivas (Cebidae, Cercopithecidae, Delphinidae, Hominidae y Physeteridae) presentan la mayor cantidad de cambios en su línea filogenética, y se distinguen por tener cambios exclusivos dentro de ella, se profundizó en el mapeo de los *cambios relevantes* para buscar posibles rutas evolutivas moleculares con relevancia cognitiva (REMoRC) que puedan existir entre clados o entre grupos de genes ( e.g. ruta de cambios entre Hominidae y Physeteridae u ocurrencia de cambios en receptores de neurotransmisores en Cebidae).

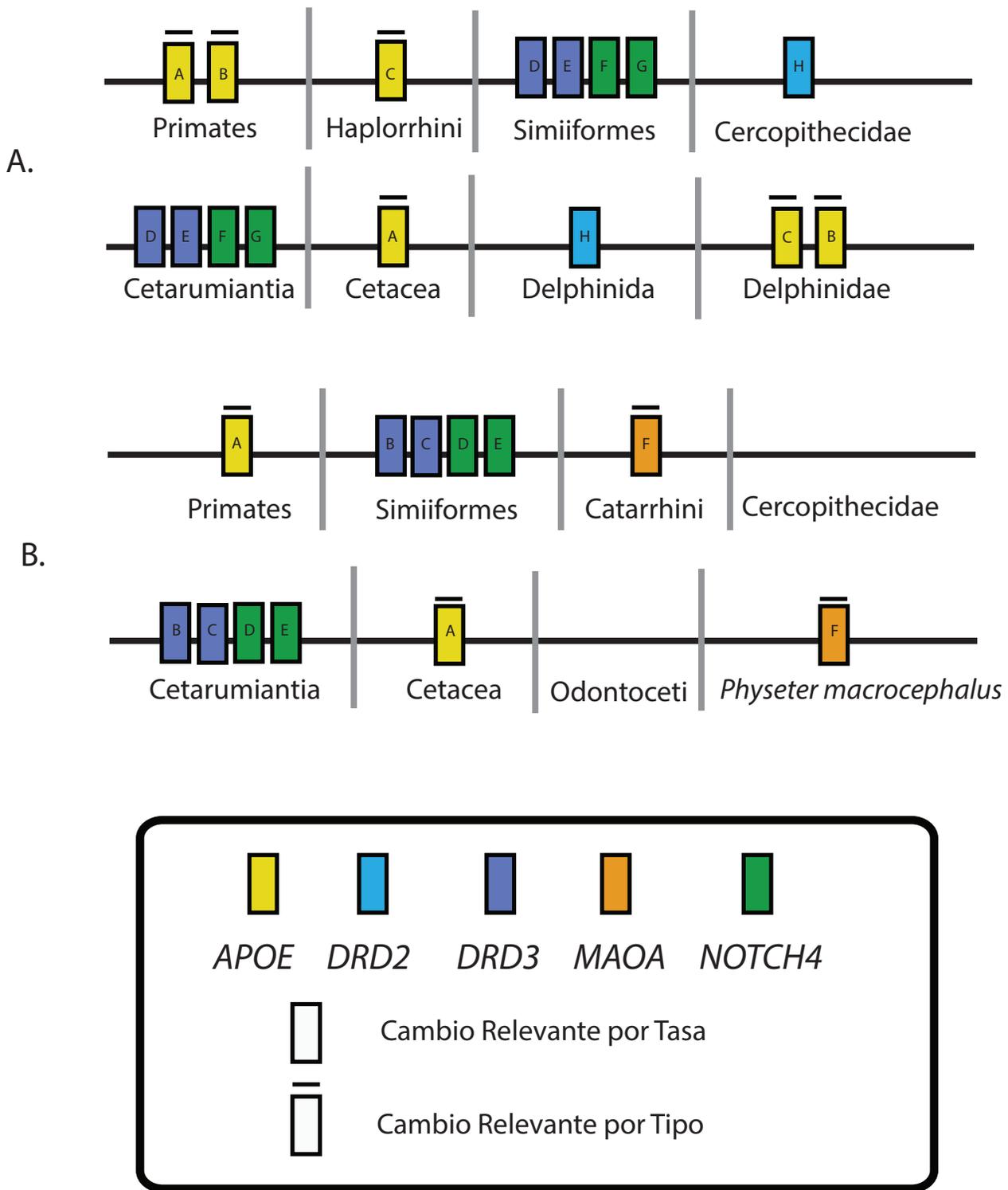
Se encontraron cuatro posibles REMoRC asociadas a diferentes líneas filogenéticas entre dos clados: Hominidae- *Orcinus orca* con 9 cambios en 3 genes (ver Figura 10), Hominidae – Physeteridae con 8 cambios en 5 genes (ver Figura 10), Cercopithecidae – Delphinidae con 8 cambios en 4 genes (ver Figura 11) y *Saimiri boliviensis* – *Tursiops truncatus* (correspondiendo a Cebidae - Delphinidae) con 11 cambios en 6 genes (ver Figura 12). Estas posibles rutas requieren de mayor exploración a partir de una mejor resolución taxonómica y mayor número de genes.

Cambios relevantes mapeados en las líneas filogenéticas de Homínidae y Cetacea



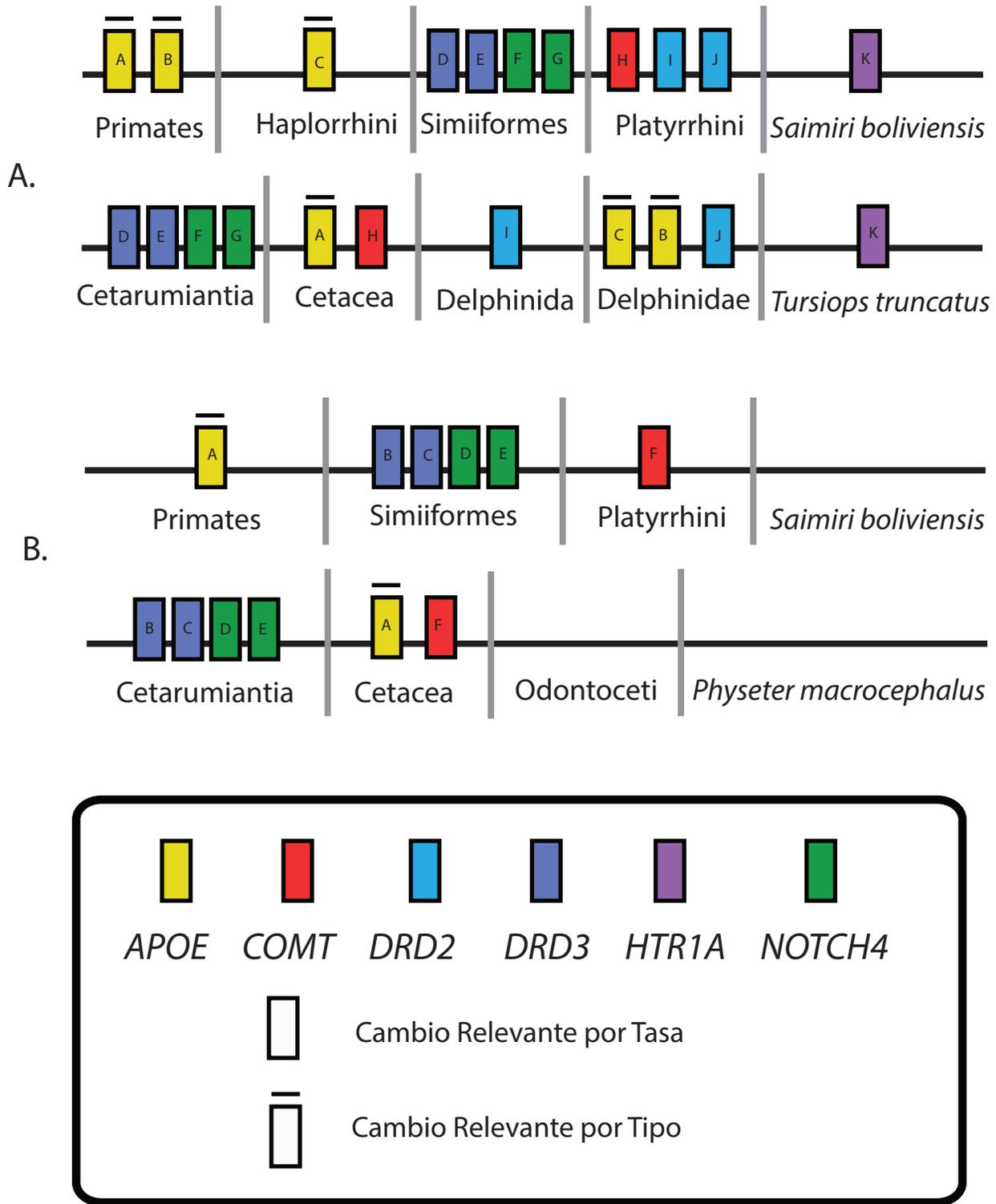
**Figura 10.** Cambios relevantes que ocurren entre dos familias de Primates y Cetacea con capacidades cognitivas relevantes. **A.** Entre Homínidae - Delphinidae . **B.** Entre Homínidae - Physeteridae.

# Cambios relevantes mapeados en las líneas filogenéticas de Cercopithecidae y Cetacea



**Figura 11.** Cambios relevantes que ocurren entre dos familias de Primates y Cetacea con capacidades cognitivas relevantes. **A.** Entre Cercopithecidae - Delphinidae . **B.** Entre Cercopithecidae - Physeteridae.

Cambios relevantes mapeados en las líneas filogenéticas de Cebidae y Cetacea



**Figura 12.** Cambios relevantes que ocurren entre dos familias de Primates y Cetacea con capacidades cognitivas relevantes. **A.** Entre Cebidae - Delphinidae . **B.** Entre Cebidae - Physeteridae.

### **Análisis 3. Ubicación y análisis de selección de los cambios paralelos o convergentes de secuencia en el gen y su correspondencia con la estructura y función proteica.**

Para profundizar en el posible papel funcional que pueden tener los *cambios relevantes* (5 convergencias y 19 paralelismos) en las proteínas que codifican los genes examinados se realizaron e integraron los siguientes análisis:

- A) Análisis de Selección Natural por Codón: se obtuvo el dN/dS del linaje de Primates y Cetacea involucrado en la convergencia o paralelismo (alrededor de 5 secuencias por clado). El análisis de Selección se realizó en MrBayes 3.2 con todos los valores predeterminados excepto omega, que se modificó a Ny98 para distinguir entre selección positiva, selección conservadora o una posición neutral.

El análisis de Selección en MrBayes 3.2, aparte de dar los valores de dN/dS (omega[codónX]), también genera la probabilidad que tiene cada sitio de estar bajo selección positiva (pr+[codónX]), por lo que la evidencia más fuerte de que algún sitio esté bajo selección positiva es cuando  $pr+ \approx 1$  y  $\omega > 1$ .

Se realizaron 1,000,000 de generaciones para la cadena de Markov-Montecarlo (MCMC). Todos los análisis realizados cumplieron con el requisito de tamaño de muestra efectivo (ESS por sus siglas en inglés) con valores entre 100 y 200 y el factor de reducción de escala potencial (PSRF por sus siglas en inglés) con valores muy cercanos a 1 (indicando poca heterogeneidad en las cadenas) (Manual MrBayes, Ronquist *et al.* 2011).

- B) Análisis de Predicción de Estructura Secundaria: Se realizó la predicción de la estructura secundaria de la proteína a partir de la secuencia perteneciente a cada clado analizado (e.g. para Cetacea se predijo la estructura secundaria de *Orcinus orca*). El programa que se utilizó para realizar la predicción fue Garnier2 (1998, 2005) desarrollado por Luis Medrano González. El programa estima la estructura secundaria de una proteína basándose en el método de Garnier *et al.* (1978).

A esos dos análisis se añadió información funcional sobre la proteína en su versión homóloga en *Homo sapiens* a partir de la sección Reviewed (Swiss-Prot) de la base de datos UniProtKB; ésta base de datos se construye manualmente y contiene información extraída de la literatura y curada y evaluada con análisis computacionales (UniProt).

Esta información sólo se obtuvo para los 7 genes donde se encontraron *cambios relevantes* (ver Análisis 2. *Distribución filogenética de los cambios paralelos o convergentes de secuencia y sus rutas entre Primates y Cetacea.*)

Los Análisis de Selección Natural por Codón y Análisis de Predicción de Estructura Secundaria se graficaron en SigmaPlot 10. Posteriormente se integraron esas gráficas junto con la información de UniProtKB y la posición de las convergencias relevantes y paralelismos normalizados relevantes en una sola gráfica en el programa Adobe Illustrator CS6.

También se obtuvo el porcentaje de sitios que presentan cada categoría de selección natural analizada (positiva, neutral y conservadora). Este análisis nos permite tener información respecto al comportamiento general del gen respecto a la fuerza y modo en el que la selección natural está actuando netamente sobre el gen.

En la Tabla 13. se puede observar que los genes en ambos clados están bajo un patrón de selección conservadora, donde más del 75% de los sitios pertenecen a esta categoría. Sin embargo, dos análisis resaltan: *APOE* (Cetacea) y *MAOA* (Cetacea), el primero presenta el menor porcentaje de sitios bajo selección conservadora (79.33%) y el segundo presenta el mayor porcentaje de sitios bajo selección positiva (12.43 %). Aunado a esos resultados, cuando comparamos los porcentajes entre ambos clados de esos dos genes (Ecuación 4.), se encuentra la mayor diferencia porcentual en cada categoría de selección (Tabla 14).

Tabla 13. Porcentaje de la ocurrencia de las tres categorías de selección analizadas en los dos clados de los 7 genes que presentan *cambios relevantes*. % **pi** (+) es el porcentaje de ocurrencia de sitios posiblemente bajo selección positiva. % **pi** (N) es el porcentaje de ocurrencia de sitios que posiblemente presentan evolución neutral. % **pi** (-) es el porcentaje de ocurrencia de sitios posiblemente bajo selección conservadora.

Gen	<i>APOE</i>		<i>COMT</i>		<i>DRD2</i>		<i>DRD3</i>	
	Cetacea	Simiiformes	Cetacea	Hominidae	Cetacea	Cercopithecoidea Platyrrhini	Cetacea	Simiiformes
% <b>pi</b> (+)	8.5	4.58	4.11	4.3	1.81	1.89	2.23	2.77
% <b>pi</b> (N)	12.15	7.04	5.54	6.18	3.07	2.47	3.54	4.54
% <b>pi</b> (-)	79.33	88.37	90.33	89.52	95.12	95.64	94.23	92.7

Gen	<i>HTR1A</i>		<i>MAOA</i>		<i>NOTCH4</i>	
Clado	Cetacea	Platyrrhini <i>Macaca sp.</i>	Cetacea	Hominidae	Cetacea	Simiiformes
% pi (+)	3.64	4.53	12.43	3.52	7.18	6.49
% pi (N)	4.92	4.92	3.96	4.93	9.89	9.88
% pi (-)	91.44	90.55	83.6	91.54	82.92	83.63

Ecuación 4. Cálculo de la diferencia porcentual en cada categoría de selección entre los dos clados de cada gen.

$$\text{Diferencia \% pi (x)} = [\% \text{ pi (x) Clado A (Cetacea)}] - [\% \text{ pi (x) Clado B (Primates)}]$$

Tabla 14. Diferencia, entre los dos clados de cada gen, del porcentaje de ocurrencia de la tres categorías analizadas. % pi (+) es el porcentaje de ocurrencia de sitios posiblemente bajo selección positiva. % pi (N) es el porcentaje de ocurrencia de sitios que posiblemente presentan evolución neutral. % pi (-) es el porcentaje de ocurrencia de sitios posiblemente bajo selección conservadora.

	<i>APOE</i>	<i>COMT</i>	<i>DRD2</i>	<i>DRD3</i>	<i>HTR1A</i>	<i>MAOA</i>	<i>NOTCH4</i>
Diferencia % pi (+)	3.92	-0.19	-0.08	-0.54	-0.89	8.91	0.69
Diferencia % pi (N)	5.11	-0.64	0.6	-1	0	-0.97	0.01
Diferencia % pi (-)	-9.04	0.81	-0.52	1.53	0.89	-7.94	-0.71

Encontrar una diferencia entre los dos clados dentro de los genes *APOE* y *MAOA* indica que la fuerza de selección en esos genes es ligeramente diferente en cada clado, en comparación con el resto de los genes que aparentemente se comportan de manera muy similar. A pesar de las diferencias, todos los análisis indican que los genes se encuentran bajo selección conservadora.

### *APOE*

El gen *APOE* cuenta con 3 paralelismos normalizados relevantes y 3 convergencias relevantes (Gráfica 8). Ninguno de los 6 cambios ocurre en las dos posiciones polimórficas dentro de *Homo sapiens*, las cuales han sido asociadas con variaciones de afinidad de unión a receptores LDL, con consecuencias en el desarrollo de hipolipoproteinemia Tipo III (Hatters *et al.* 2006).

Los cambios paralelos encontrados ocurren en el inicio de la cadena peptídica (extremo amino) y ocurren entre y dentro de especies de las Familias Cercopithecidae y Hominidae. Sin embargo, estos paralelismos aparentemente no ocurren en una región estructural o funcional relevante de la proteína (Hatters *et al.* 2006). Los cambios en 31 Ala->Val (*P. pygmaeus* - *Pan sp.*) y 46 Ala->Thr (*C. Sabaeus* - *H. sapiens*) no conllevan cambios de polaridad, tamaño o carga (Betts & Russell, 2003), sugiriendo tener poco o nulo valor funcional. El cambio 34 Pro->Thr (*P. hamadryas* - *Hominidae*) sí involucra un cambio de polaridad y la pérdida de la prolina puede tener relevancia estructural, debido a las interacciones que puede tener con otros residuos dentro de la proteína o entre diferentes proteínas, sin embargo el hecho de estar en una región poco relevante dentro de la proteína también sugiere poco valor funcional.

Respecto a las 3 convergencias relevantes, estas ocurren a nivel de Orden, Infraorden y Familia, siendo Haplorrhini y Delphinidae las categorías más basales. Estas tres convergencias ocurren en el segundo dominio de plegamiento estructural, compuesto principalmente por hélices  $\alpha$ . Para que el primer dominio pueda unirse a un receptor LDL es necesario que el segundo dominio se asocie con lipoproteínas o fosfolípidos. La región principal de unión a lípidos de *APOE* es en las posiciones 244 a 272 (Hatters *et al.* 2006), correspondiendo a las posiciones 252 a 280 en el alineamiento de este análisis. De las tres convergencias, ninguna ocurre en esta región por lo que de existir un efecto funcional por estos cambios es muy posible que no esté asociado a la relación de *APOE* con los lípidos.

Una de las 3 convergencias, 247 Leu/Val->Met entre Haplorrhini y Delphinidae ocurre en el Sitio de Unión a la Heparina (UniprotKB) así como el sitio de unión a péptido *beta*-amiloidé o péptido  $\beta$ A (Strittmatter *et al.* 1993). Las convergencias 218 Leu/Ala ->Val (Primates-Delphinidae) y 229 Ala/Gly->Ser (Primates-Cetacea) involucran cambios de residuos que posiblemente no modifican funcional o estructuralmente la región donde ocurren.

La heparina es un polisacárido sulfatado, puede tener diferentes dimensiones a partir del número de monosacáridos que componen la molécula y por lo tanto varía el número y tipo de interacciones que puede tener; está involucrada en transducción de señales y es altamente utilizada como agente terapéutico (Faham *et al.* 1996). La heparina inhibe la afinidad de interacción entre ApoE y el péptido  $\beta$ A; las heparinas de peso molecular bajo reducen por tres veces la afinidad de esta interacción (Shuvaev & Siest, 2000). La interacción de ApoE con el péptido  $\beta$ A es fundamental para la degradación del péptido  $\beta$ A soluble del cerebro (Jiang *et al.* 2008).

El péptido  $\beta$ A se puede presentar en diversas formas: 1-42, py3-42 y py11-42, la cantidad neta y de cada una de estas formas se relaciona con la severidad del desarrollo temprano de

la enfermedad de Alzheimer; individuos sanos presentan cantidades de péptido  $\beta A$  en la corteza frontal a 2 ng/g de tejido e individuos con enfermedad de Alzheimer presentan 1.5  $\mu\text{g/g}$  en tejido, cuando el péptido  $\beta A$  no es degradado se desarrollan fibrillas resistentes a proteasas a partir de la polimerización del péptido. Estas fibrillas son un paso significativo en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (Tabaton & Piccini, 2005 y Tjerenberg *et al.* 1999).

Siendo que la convergencia entre Haplorrhini y Delphinidae ocurre en el sitio de unión de la heparina y de péptido  $\beta A$  es muy posible que tenga un papel en la función de la interacción y por lo tanto ésta convergencia esté relacionada con los procesos cognitivos que realizan los organismos pertenecientes a ambos clados. Así mismo, aparentemente los cambios proteicos internos de Met->Leu, a pesar de ser un cambio que mantiene residuos hidrofóbicos y alifáticos, aumentan la estabilidad proteica (Lipscomb *et al.* 1998), por lo que un cambio inverso, como el que ocurre en Haplorrhini en la posición 247, podría reducir la estabilidad proteica, particularmente afectar la interacción de ApoE con las otras dos moléculas.

La convergencia 247 Leu/Val->Met (Haplorrhini – Delphinidae) es aún más relevante por el hecho de que el análisis de selección sugiere que esa posición y sus alrededores están bajo selección conservadora (ver Tabla 15.). La selección conservadora no favorece la variación por lo que de existir un cambio, este tiene menor posibilidad de conservarse a menos de que tenga implicaciones funcionales.

Tabla 15. Valores del análisis de selección por sitio en el segmento 245-249

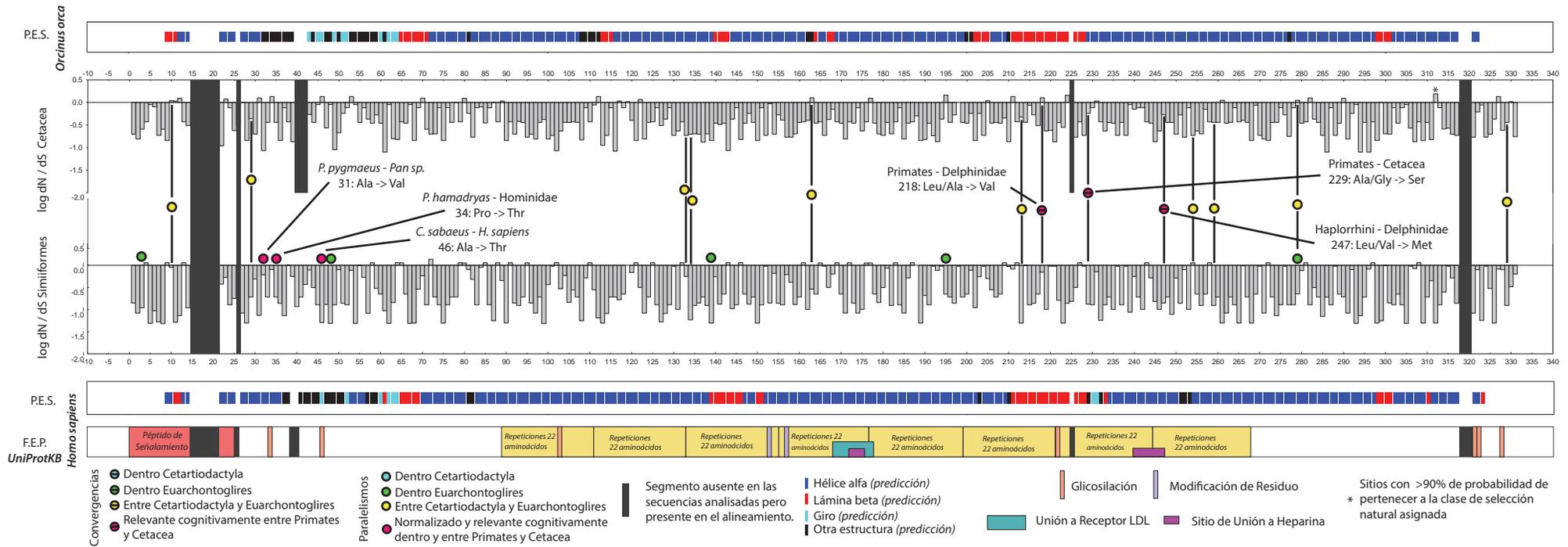
<b>Posición Alineamiento</b>	<b>245</b>	<b>246</b>	<b>247</b>	<b>248</b>	<b>249</b>
<b>log dN/dS Cetacea</b>	-0.866	-0.630	-0.271	-0.441	-0.441
<b>log dN/dS Simiiformes</b>	-0.816	-0.997	-0.851	-0.717	-1.107

### **COMT**

El gen *COMT* cuenta con 3 paralelismos relevantes entre Primates y Cetacea, dos de ellos ocurren entre homínidos y el cachalote, el tercero entre platirrininos y cetáceos (Gráfica 9.).

La enzima para la que codifica este gen es importante en el sistema nervioso: metaboliza dopamina, adrenalina, noradrenalina y otras catecolaminas xenobióticas. Ésta enzima es monomérica y cataliza la transferencia de un grupo metilo (proveniente de S-adenosilmetionina o SAM) al oxígeno libre de una catecolamina (Kahn & Bruice, 2000)

## APOE Apolipoproteína E



Gráfica 8. Análisis de Selección Natural por Sitio, predicción de estructura secundaria (P.E.S.) y funcionamiento y estructura proteica (F.E.P.) respecto a la ubicación de los paralelismos y convergencias en Euarchontoglires y Cetartiodactyla.

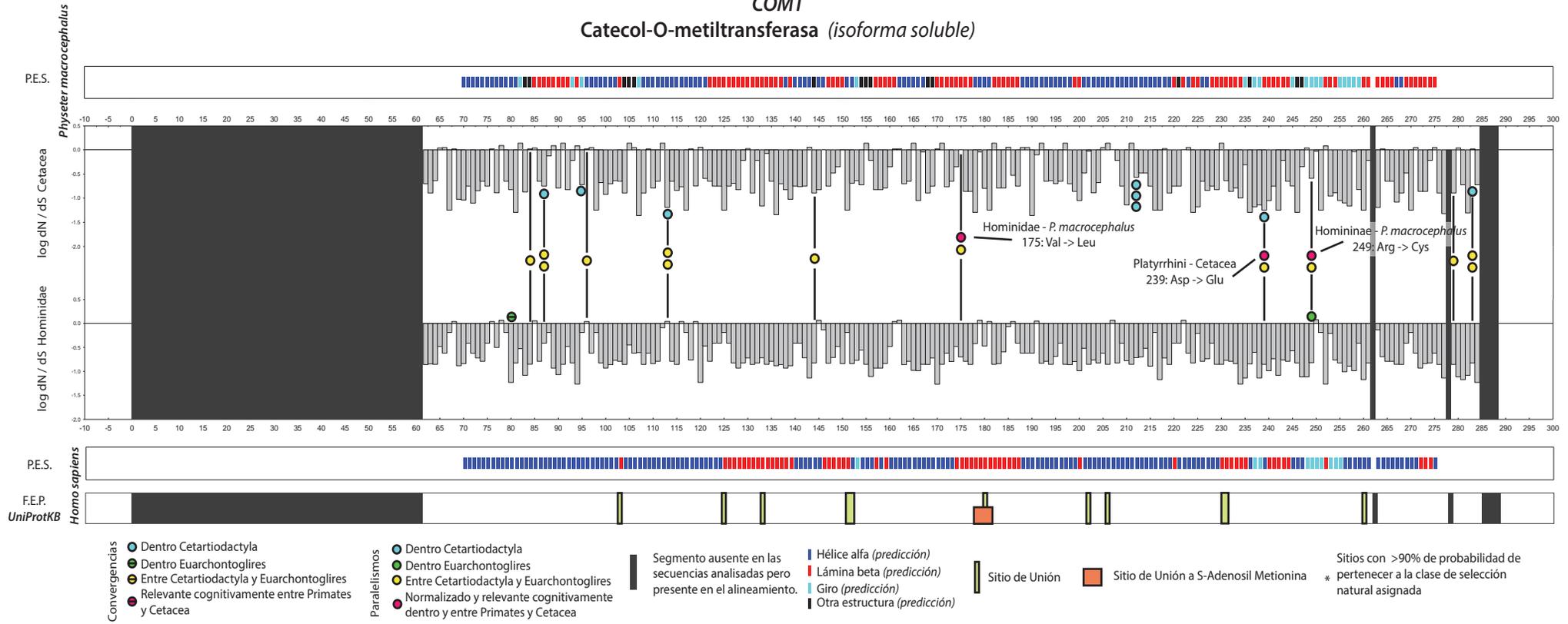
con la ayuda de agua y Mg<sup>2+</sup> (Männistö & Kaakkola, 1999). Esta proteína tiene dos isoformas claramente descritas: la forma soluble (S-COMT) y la forma de unión a membrana (MB-COMT), aparentemente ésta última es la forma común encontrada en el cerebro y se encuentra en el espacio extracelular donde inactiva la dopamina sináptica y extrasináptica de la superficie de neuronas presinápticas y postsinápticas (Chen *et al.* 2011), sin embargo, la forma MB-COMT presenta menor capacidad catalítica que la forma S-COMT, a pesar de tener mayor afinidad a sustrato y el mismo mecanismo catalítico (Masjost, 2000).

El paralelismo 175 Val->Leu (Hominidae - *Physeter macrocephalus*) se encuentra a dos posiciones del sitio de unión de SAM, molécula fundamental para la actividad enzimática de COMT. En ambos grupos esa posición corresponde a una lámina beta (predicha por el análisis de estructura secundaria). Sin embargo, también análisis predice para el sitio de unión a SAM lámina beta en *H. sapiens* y hélice alfa en *P. macrocephalus*, sugiriendo diferente comportamiento catalítico y probablemente un sitio poco importante para la estructura proteica.

COMT tiene un sitio activo cercano a la superficie de la enzima que se compone por los siguientes aminoácidos; 3 interactúan con Mg<sup>2+</sup>: Asp141 (202 en nuestro alineamiento), Asp 169 (230) y Asn170 (231), el Trp38 (99), Trp143 (204) y Pro174 (235) componen un muro hidrofóbico que delimita la selectividad de COMT. Finalmente está el sitio Lys144 (205), el cual acepta protones (Männistö & Kaakkola, 1999). El paralelismo 239 Asp->Glu (Platyrrhini- Cetacea) corresponde a una región hidrofóbica (compuesta por lámina beta) que se encuentra a 4 posiciones de la Pro174 (235), componente hidrofóbico del sitio activo, a partir del análisis de predicción de estructura secundaria el paralelismo 239 Asp->Glu (Platyrrhini- Cetacea) corresponde a la misma zona de lámina beta-giro por lo que podría tener algún papel estructural o funcional en la delimitación de la selectividad de COMT.

Existen varias posiciones de la secuencia en humanos con alto valor funcional, destaca el SNP Val158Met (Nackley *et al.* 2006, Turnbridge *et al.* 2006, Malhotra *et al.* 2002). También se han descrito 4 haplotipos, asociados a respuesta al dolor, que consisten en variaciones en 4 SNPs; uno en la región control de S-COMT y 3 en la región codificante de ambas isoformas. Estos 3 SNPs son His62His (C/T), Leu136Leu (C/G) y Val158Met (A/G), estos polimorfismos tienen efecto en la estructura secundaria del mRNA y en la tasa de degradación de éste (Nackley *et al.* 2006), el SNP Val158Met está relacionado con abundancia proteica y actividad enzimática (Chen *et al.* 2004). Sin embargo, ninguno de los tres paralelismos se encuentra en o cerca de las posiciones que corresponden a los SNPs antes mencionados.

**COMT**  
Catecol-O-metiltransferasa (isoforma soluble)



Gráfica 9. Análisis de Selección Natural por Sitio, predicción de estructura secundaria (P.E.S.) y funcionamiento y estructura proteica (F.E.P.) respecto a la ubicación de los paralelismos y convergencias en Euarchontoglires y Cetartiodactyla

Los cambios de residuo en los paralelismos 175 Val->Leu (Hominidae - *Physeter macrocephalus*) y 239 Asp->Glu (Platyrrhini - Cetacea) ocurren dentro del mismo grupo de aminoácidos por lo que deben de tener poco valor respecto a cambios estructurales o funcionales (Val-Leu, Asp-Glu). En comparación, el paralelismo 248 Arg->Cys (Homininae-*P-macrocephalus*) puede tener implicaciones estructurales fuertes debido a la capacidad de la cisteína para formar puentes disulfuro.

Los tres paralelismos normalizados y relevantes aparentemente se encuentran bajo selección conservadora excepto la posición 175 Val->Leu la cual aparentemente está bajo evolución neutral en *P. macrocephalus*.

### **DRD2 y DRD3**

Los receptores de dopamina pertenecen al grupo receptores acoplados a proteínas G (GPCR por sus siglas en inglés) y se han clasificado en 5 tipos: D1, D2, D3, D4 y D5 pertenecientes a dos subfamilias: D1 y similares (D1 y D5) y D2 y similares (D2, D3 y D4); cada receptor tiene distribuciones y propiedades farmacológicas diferentes dentro del cerebro (Chien *et al.* 2010, Missale *et al.* 1998 y Vallone *et al.* 2000).

La diferencia fundamental en las dos subfamilias radica en que la D1 regula positivamente los niveles de AMPc lo cual permite la liberación de neurotransmisores. En contraste, la familia D2 es un inhibidor intracelular de la adenil ciclasa y AMPc; esta regulación afecta el flujo de Ca<sup>2+</sup> y K<sup>+</sup> (Vallone *et al.* 2000). La subfamilia D2 también se distingue de la primera por tener intrones en su región codificante, donde el receptor D2 contiene 6 intrones y el D3 5 intrones; estos intrones permiten que existan variantes de transcripción y por ende isoformas. (Missale *et al.* 1998 y Vallone *et al.* 2000).

Los receptores D2 y D3 tienen dos isoformas en la tercer asa intracelular o tercer dominio citoplásmico (las isoformas del D3 sólo se han encontrado en *Mus musculus*) (Missale *et al.* 1998 y Vallone *et al.* 2000). Esta región aparentemente tiene un papel fundamental en el acoplamiento del receptor con la proteína G, por lo que un polimorfismo posiblemente implica diversidad funcional, especialmente en el D2 donde la isoforma corta se transcribe menos, tiene mayor afinidad, posible acoplamiento a diferentes subunidades de proteína G y modos de regulación; aunque también comparten un perfil farmacológico y distribución (Missale *et al.* 1998).

Los receptores de dopamina contienen 7 dominios transmembranales muy conservados; el D2 y el D3 comparten 75% de su identidad, es en estos dominios donde ocurre la unión a dopamina, la dopamina es fundamental en las funciones motrices y cognitivas (Missale *et al.* 1998).

El gen *DRD2* cuenta con 3 paralelismos; 2 entre Platyrrhini y Delphinidae/Delphinida y 1 dentro de Primates, entre Cercopithecidae y Homininae (Gráfica 10.).

Los paralelismos 337 Lys->Arg (Platyrrhini-Delphinidae) y 359 Met->Ileu (Platyrrhini-Delphinida) ocurren en el tercer dominio citoplásmico. Los receptores de la subfamilia D2 se acoplan con la proteína G heterotrimérica  $G\alpha_{i/o}$ , de este grupo,  $G\alpha_{i2}$ ,  $G\alpha_{i3}$ ,  $G\alpha_o$  y  $G\alpha_z$  son los tipos que se acoplan al D2, aunque no existe un consenso sobre qué proteína G interactúa en cada una de las isoformas (Neve *et al.* 2004); de igual manera, no se conocen los mecanismos estructurales de interacción de residuos entre D2 y proteína G. Dentro del tercer dominio citoplásmico se han encontrado en humano dos mutaciones con efecto funcional: Ser310Pro y Cys311Ser (Cravchik *et al.* 1996). Ninguno de los dos paralelismos se encuentra cerca de esas posiciones.

El paralelismo 337 Lys->Arg (Platyrrhini-Delphinidae) involucra un cambio de aminoácidos polares, ambos involucrados en formación de puentes de hidrógeno y se distinguen porque la lisina en algunos casos está involucrada en procesos catalíticos (Ingram & Wood, 1965 y Chen *et al.* 1993). Este cambio aparentemente no tiene implicaciones funcionales debido a que el tercer dominio citoplásmico tiene que ser hidrofílico compuesto por hélices alfa; estructura sustentada con el análisis de predicción de estructura secundaria. Sin embargo, la posible pérdida de un punto de reacción con proteínas G (Lys->Arg) podría tener implicaciones funcionales importantes.

El paralelismo 359 Met->Ileu (Platyrrhini - Delphinida) aparentemente funciona de manera inversa al paralelismo 337 Lys->Arg (Platyrrhini - Delphinidae). Este cambio involucra la sustitución de un residuo no polar por otro igual, siendo formadores de lámina beta y otorgando hidrofobicidad a la zona, la cual, a partir del análisis de predicción de estructura secundaria, se compone de lámina beta.

Estos dos paralelismos ocurren en una posición donde se presentan otros paralelismos sugiriendo ser posiciones muy cambiantes; sin embargo, el análisis de selección sugiere que en ambos clados se trata de posiciones con una fuerte selección conservadora, a excepción de 337Arg en Delphinidae, la cual aparentemente está bajo selección positiva, posición que no se encuentra respaldada por el análisis de probabilidad de pertenecer a esa categoría de selección.

El paralelismo 177 Thr->Ala (Homininae - Cercopithecidae) ocurre en el tercer dominio topológico extracelular, el cual aparentemente no tiene ningún valor estructural o funcional más que ser la región de unión de dos dominios citoplásmicos. A pesar de involucrar un cambio en polaridad, ambos son aminoácidos pequeños y posiblemente no tiene efectos estructurales relevantes ya que la alanina es un aminoácido hidrofóbico débil (Betts & Russell, 2003).

El gen *DRD3* cuenta con 5 paralelismos; 1 dentro de Primates (Hominini - Platyrrhini), 2 entre Cetacea y Primates (Cercopithecidae - Delphinida y Homininae - *O. orca*) y 2 entre Cetaruminantia y Simiiformes. De estos 5 paralelismos 3 ocurren en dominios transmembranales (Cercopithecidae - Delphinda en TH4, Homininae - *O. orca* en TH6 y Cetaruminantia - Simiiformes en TH7) (Gráfica 11.).

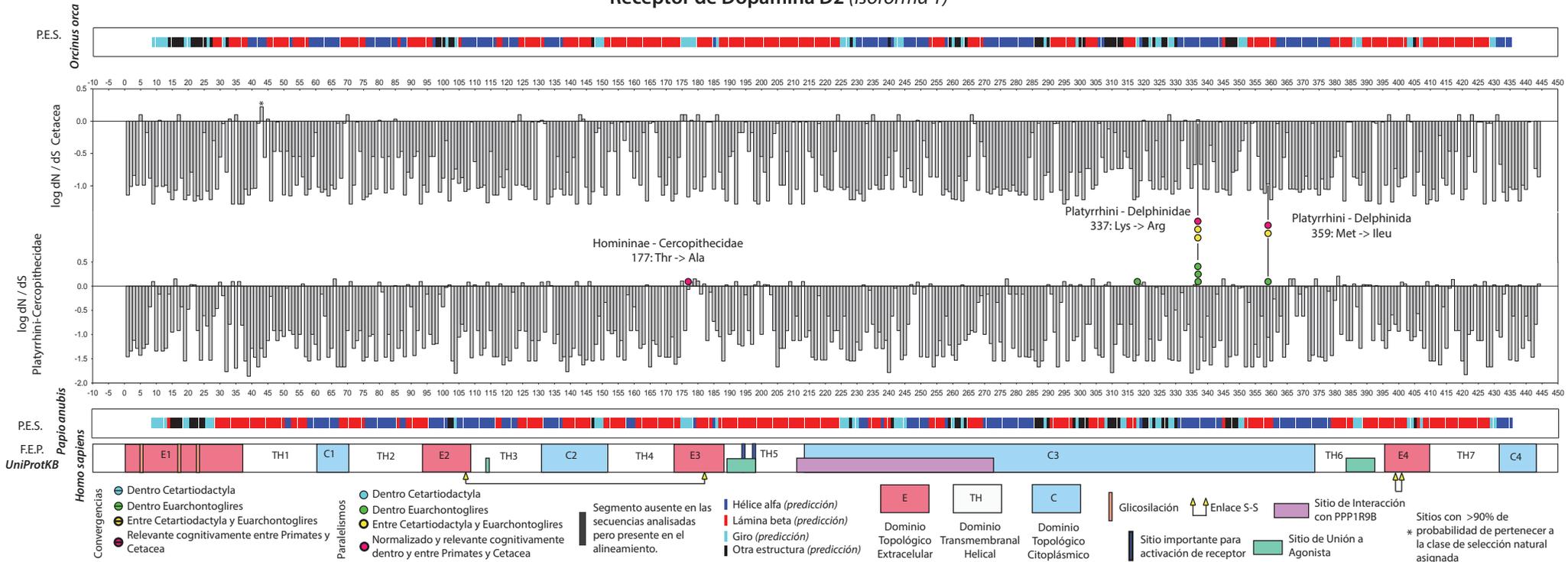
Existen 4 residuos en los dominios transmembranales importantes para la unión a dopamina: Asp116 en TH3, Ser193 y Ser196 en TH5 y Phe391 en TH6 (Missale *et al.* 1998), además los dominios transmembranales tienen residuos conservados (Pro, Asp, Val, Leu, Ileu, Ala, Trp, Tyr y Phe) que se distinguen por ser disruptivos de hélices alfa (Hibert *et al.* 1991).

De los 3 paralelismos en los dominios transmembranales, el 151 Ala->Thr (Cercopithecidae-Delphinda) ocurre 2 posiciones lejos de la región conservada de TH4 (Hibert *et al.* 1991) e involucra el cambio de un aminoácido no polar (Alanina) a un aminoácido polar (Treonina) (Betts & Russell, 2003) sugiriendo una posible implicación funcional y estructural en el dominio transmembranal 4.

El paralelismo 328 Arg->Lys (Homininae - *O. orca*) ocurre 63 posiciones lejos de el residuo Phe391, importante para la unión a dopamina, así como 48 sitios distantes de la región conservada del TH6 (Hibert *et al.* 1991). Estos dos aminoácidos no figuran en la lista de aminoácidos que interrumpen hélices alfa, ambos son aminoácidos polares. Posiblemente este cambio no tiene relevancia funcional o estructural.

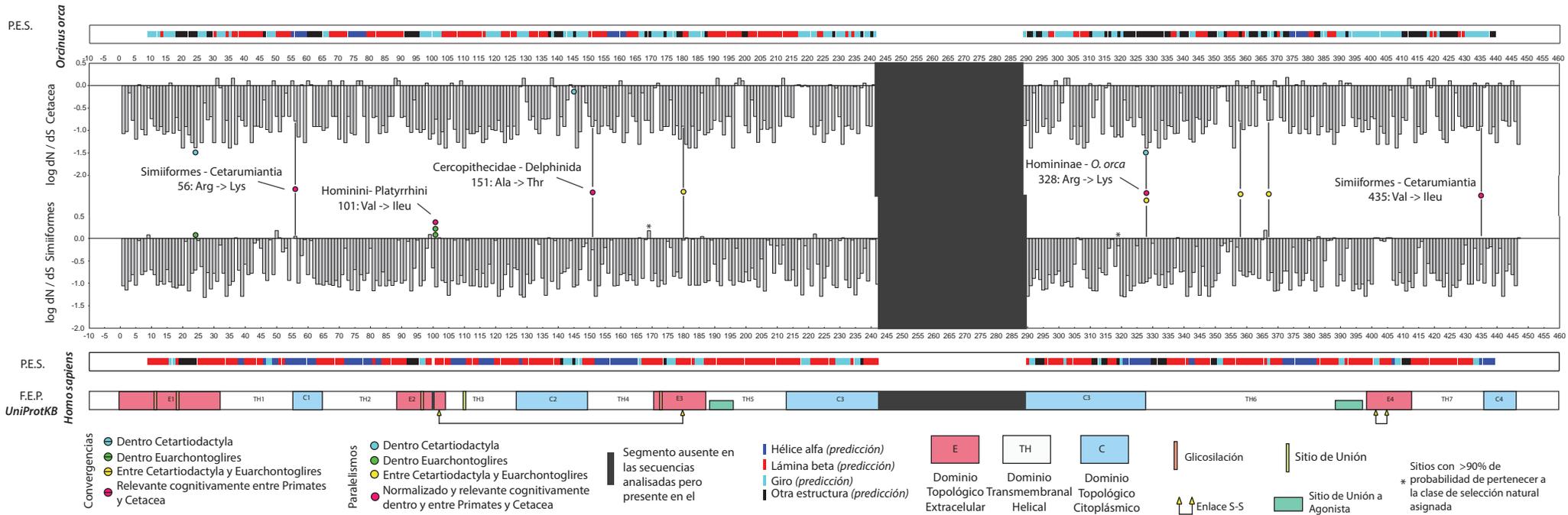
El paralelismo 435 Val->Ileu (Cetaruminantia - Simiiformes) ocurre 15 posiciones lejos de la región conservada de TH7. Ambos aminoácidos son hidrofóbicos alifáticos, sugiriendo que participan en la formación de lámina beta y confieren a ese dominio su hidrofobicidad (Betts & Russell, 2003). Sin embargo, en la predicción de estructura secundaria, aparentemente ese cambio ocurre en una zona de giro (*Orcinus orca*) y hélice alfa (*H. sapiens*) sugiriendo que el cambio no ocurre en el TH7, sino en el último dominio citoplásmico. A pesar de que este dominio citoplásmico tiene importancia en la estructura cuaternaria de D3, aparentemente el cambio no ocurre en las posiciones más importantes para esta función (441,442 y 443) (Marsango *et al.* 2015), lo mismo ocurre con los paralelismos 56 Arg->Lys (Simiiformes - Cetaruminantia) y 101 Val->Ileu (Hominini - Platyrrhini).

## DRD2 Receptor de Dopamina D2 (isoforma 1)



Gráfica 10. Análisis de Selección Natural por Sitio, predicción de estructura secundaria (P.E.S.) y funcionamiento y estructura proteica (F.E.P.) respecto a la ubicación de los paralelismos y convergencias en Euarchontoglires y Cetartiodactyla

**DRD3**  
Receptor de Dopamina D3 (isoforma 1)



Gráfica 11. Análisis de Selección Natural por Sitio, predicción de estructura secundaria (P.E.S.) y funcionamiento y estructura proteica (F.E.P.) respecto a la ubicación de los paralelismos y convergencias en Euarchontoglires y Cetartiodactyla

## ***HTR1A***

*HTR1A* es un gen carente de intrones perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteínas G y codifica para un receptor de serotonina. Perteneciente a un grupo de receptores de serotonina se compone de al menos 14 miembros y representan una de las familias más complejas de receptores de neurotransmisores (Kobilka *et al.* 1987, Raymond *et al.* 1999 y Hoyer *et al.* 2002).

La clase 5-HT1 se compone de 5 subtipos de receptores: 5-HT1A (codificado por el gen *HTR1A*), 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E y 5-HT1F. 5-HT1A comparte 49-53% de su secuencia con el resto de la clase. Estos receptores normalmente se acoplan a  $G_{i/o}$  (con una gran diversidad de afinidades) para inhibir AMPc, inhibir adenil ciclasa y regular canales de  $K^+$ ,  $Cl^-$  y  $Ca^{2+}$  (Hoyer *et al.* 2002 y Raymond *et al.* 1999). En resumen, 5-HT1A contribuye a la regulación inhibitoria de la serotonina afectando la cognición y la emoción, además de estar relacionado con procesos de neurodesarrollo (Albert *et al.* 1996 y Savitz *et al.* 2010).

5-HT1A se compone de 7 dominios transmembranales y 3 dominios extracelulares y 3 citoplásmicos. Existen varios residuos en la secuencia en humanos asociados a su función: Asn386 unión a pindodol (bloqueador de adrenocéptores beta), las posiciones Asp82, Asp116 y Ser199 son fundamentales para la afinidad a serotonina y Thr200 es importante para la unión a pindodol y serotonina; los residuos Thr229, Ser253 y Thr343 están involucrados en la interacción con PKC. Las posiciones Thr149 y Thr229 están involucradas en la transducción de señal y regulación de  $Ca^{2+}$  y se ha encontrado que las regiones Asp133-Arg153 del TH2 y Ala331-Leu347 del TH3 son fundamentales para el acoplamiento con proteínas G (Raymond *et al.* 1999).

Existen 3 paralelismos en *HTR1A*, dos ocurren dentro de Primates entre dos clados del género *Macaca sp.* (Cercopithecidae) y uno entre *Saimiri boliviensis* y *Tursiops truncatus* (Gráfica 12.).

Los dos cambios paralelos dentro de *Macaca sp.* resultan interesantes por ser diferentes al resto de los cambios; ocurren en dos ramas muy cercanas y en especies pertenecientes al mismo género.

Siendo *HTR1A* un gen muy conservado no es de sorprenderse que presente muy pocos cambios en su secuencia dentro del género *Macaca sp.* (19 cambios nucleotídicos y una inserción de un codón, así como 6 cambios aminoácidos y 1 inserción); esto se refleja en la construcción de la filogenia del gen *HTR1A* por métodos Bayesianos donde la Familia Cercopithecidae se presenta como un clado monofilético pero el género *Macaca sp.* aparece como 1) un clado parafilético: con los géneros *Chlorocebus sp.* y *Papio sp.* dentro del clado

del género y 2) un árbol con ramas poco resueltas : donde dos grandes clados con especies entremezcladas del género forman dos peines que no reflejan la filogenia organísmica (ver Anexo 1).

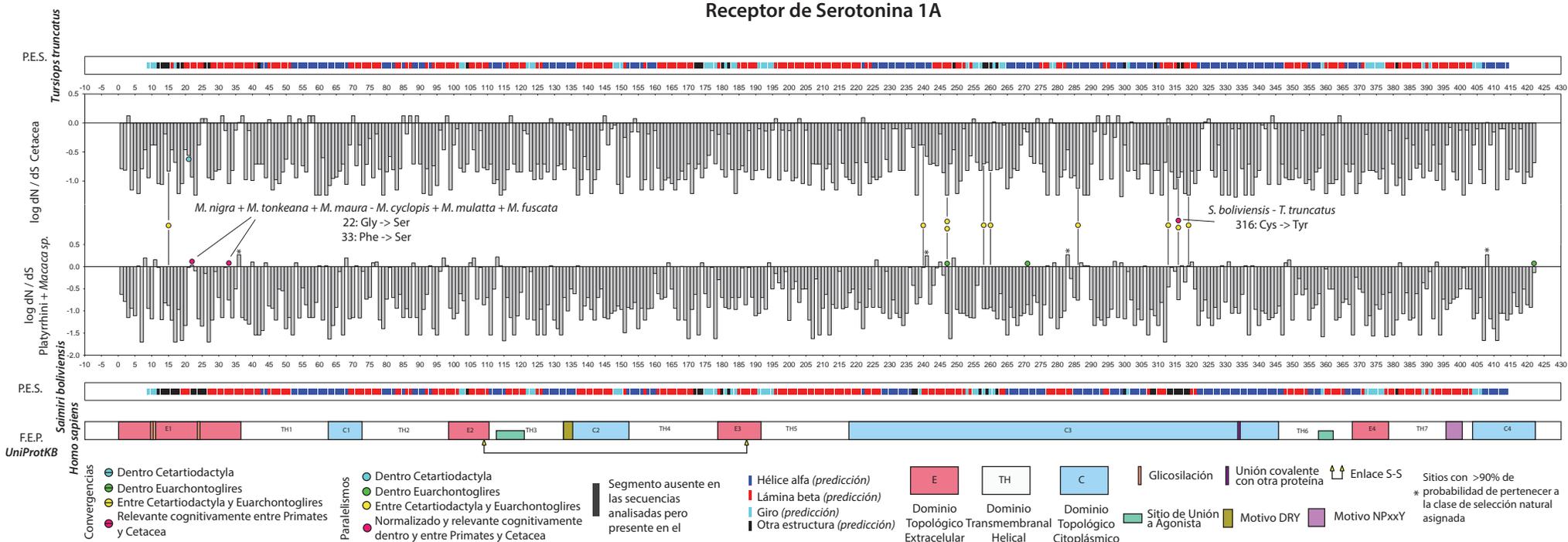
El primer clado (*Macaca maura*, *M. nigra* y *M. tonkeana*) se distribuye en la isla de Sulawesi, Indonesia e islas aledañas. El segundo clado se compone de *M. mulatta* con una distribución en el centro y sureste de Asia (Afganistán, Bangladesh, Bhutan, India, China, Vietnam, Laos, Myanmar, Nepal, Pakistán y Tailandia), de *M. cyclopis*; endémica de Taiwan y de *M. fuscata* ; endémica de Japón (IUCN Red List of Threatened Species, 2015). A pesar de tener distribuciones cercanas, sólo se ha encontrado hibridación entre *M. maura* y *M. tonkeana* (Evans *et al.* 2001) y entre *M. mulatta* y *M. fascicularis* (Kanthaswamy *et al.* 2008), apoyando la idea de que este paralelismo sí ocurre entre dos ramas estrechamente relacionadas.

El hecho de mapear el alineamiento dentro de la filogenia organísmica y no dentro de la filogenia de *HTRIA* nos permite detectar cambios en la secuencia a pesar de que las especies se encuentren evolutiva o geográficamente cercanas.

Estos dos cambios ocurren en el dominio extracelular 1 (E1), el cual aparentemente no se encuentra asociado con la función del receptor. Sin embargo, los dos cambios son a serina (22 Gly->Ser y 29 Phe->Ser), involucrando en el primer caso un cambio de tamaño de residuo y en ambos casos un cambio a un residuo polar o hidrofílico (Betts & Russell, 2003). Estos cambios podrían estar involucrados en dos procesos: 1) la unión a glicoproteínas y neuropéptidos que son demasiado grandes para interactuar con los dominios transmembranales, siendo el segmento N-terminal y el dominio extracelular 2 (que une los dominios transmembranales 2 y 3) importantes para ligandos proteicos, o 2) el segmento N-terminal cuenta con motivos para glicosilación lo cual influencia el tráfico de los receptores a través de la membrana plasmática así como cisteínas que afectan el plegamiento proteico y su funcionamiento en la superficie celular (Baldwin,1994 y Tuteja, 2009).

El otro paralelismo que ocurre en *HTRIA* es 316 Cys->Tyr (*Saimiri boliviensis* -*Tursiops truncatus*). Este paralelismo es parte del 75% de los paralelismos del gen que ocurren en el tercer dominio citoplásmico, el cual tiene la función de acoplarse a la proteína G. El paralelismo 316 Cys->Tyr (*Saimiri boliviensis* -*Tursiops truncatus*) se encuentra dentro de las zonas importantes para esta interacción (Raymond *et al.* 1999). Es posible que la pérdida de una cisteína en esa región sea relevante para procesos estructurales o funcionales en el acoplamiento con proteínas G, sin embargo no todas las cisteínas aparentemente tienen un rol funcional o estructural en los receptores acoplados a proteínas G (Savarese *et al.* 1992). Aunado a la pérdida de la cisteína, el cambio a un aminoácido hidrofóbico (Tirosina) puede también afectar la carga y estructura del tercer dominio citoplásmico.

## HTR1A Receptor de Serotonina 1A



Gráfica 12. Análisis de Selección Natural por Sitio, predicción de estructura secundaria (P.E.S.) y funcionamiento y estructura proteica (F.E.P.) respecto a la ubicación de los paralelismos y convergencias en Euarchontoglires y Cetartiodactyla

## **MAOA**

MAOA y MAOB son dos enzimas muy similares (70% de identidad compartida) que se unen a la membrana mitocondrial y catalizan la oxidación de aminas, hormonas y neurotransmisores como serotonina, triptamina, dopamina, norepinefrina, epinefrina, etc. donde MAOA tiene afinidad por serotonina, norepinefrina y dopamina. A pesar de su afinidad ambas enzimas tienen diferente expresión y diferente farmacología (Bortolato *et al.* 2009). Ambos genes se encuentran en el cromosoma X (Grimbsby *et al.* 1991).

MAO forma parte de una de las rutas fundamentales en la transmisión dopaminérgica y por ende es un mecanismo clave en la modulación del estado de ánimo, la emoción, el control motor y las capacidades cognitivas, siendo uno de los genes candidatos para relacionar genética y conducta (Bortolato *et al.* 2009 y Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

El Análisis de Selección sugiere un patrón de selección diferente entre ambos clados a pesar de estar bajo una selección conservadora; el clado de Cetacea presenta varias posiciones bajo selección positiva, las cuales se encuentran confirmadas por el análisis de probabilidad. Existe evidencia de que MAOA en humanos está bajo una fuerte selección positiva, la cual ha sido imposible de detectar en un análisis dN/dS (Andrés *et al.* 2004). Las posiciones bajo selección positiva en el clado Cetacea podrían ser evidencia de una convergencia evolutiva molecular de forma (*Ver Antecedentes, 1.4 Convergencia*), debido a un patrón de selección similar entre *Homo sapiens* y Cetacea, o incluso dentro del Orden. Se requiere de un análisis de selección más fino y mayor cobertura taxonómica para poder profundizar en esta idea.

MAOA ha sido objetivo de muchas investigaciones, se han encontrado dos mutaciones que reducen su función en los sitios 374 y 406 siendo Cys374 posiblemente importante para la actividad catalítica. (Wu *et al.* 1993). La secuencia SGGGCY es fundamental para la unión al cofactor FAD (Bortolato *et al.* 2009) correspondiendo a las posiciones 451-455 del alineamiento.

Apostolov *et al.* (2009) a partir de analizar la estructura cristalográfica de MAOA encontraron 3 dominios importantes (Dominio de Unión a cofactor FAD, Dominio de Unión a Membrana (*M*) y Dominio de Unión a Sustrato (*S*)), además de una asa importante y la región transmembranal de anclaje de la enzima. Estos autores, delimitan el sitio catalítico de la enzima a partir de residuos que contengan un átomo a 6 Å del inhibidor en la estructura cristalográfica correspondiendo a residuos en el Dominio S: 97, 198, 305,

323-325,335-337,350 y 352 y en el Dominio M: 66-69, 197, 207-210, 215, 406 y 444. Existen también dos túneles que conectan el exterior con el sitio activo que posiblemente

permiten el flujo de sustratos. El primer túnel (túnel mayor) se forma con los residuos Val93, Gly110, Ala111, Phe208, Ser209, Val210, Thr211, Asn212 y Gln215, éste túnel es funcional en las dos isoformas. El segundo túnel (túnel menor) se conforma por los residuo Ile180, Asn181, Val182, Thr183, Glu188, Gly301, Ala302, Val303, Leu354, Ala355 y Arg356.

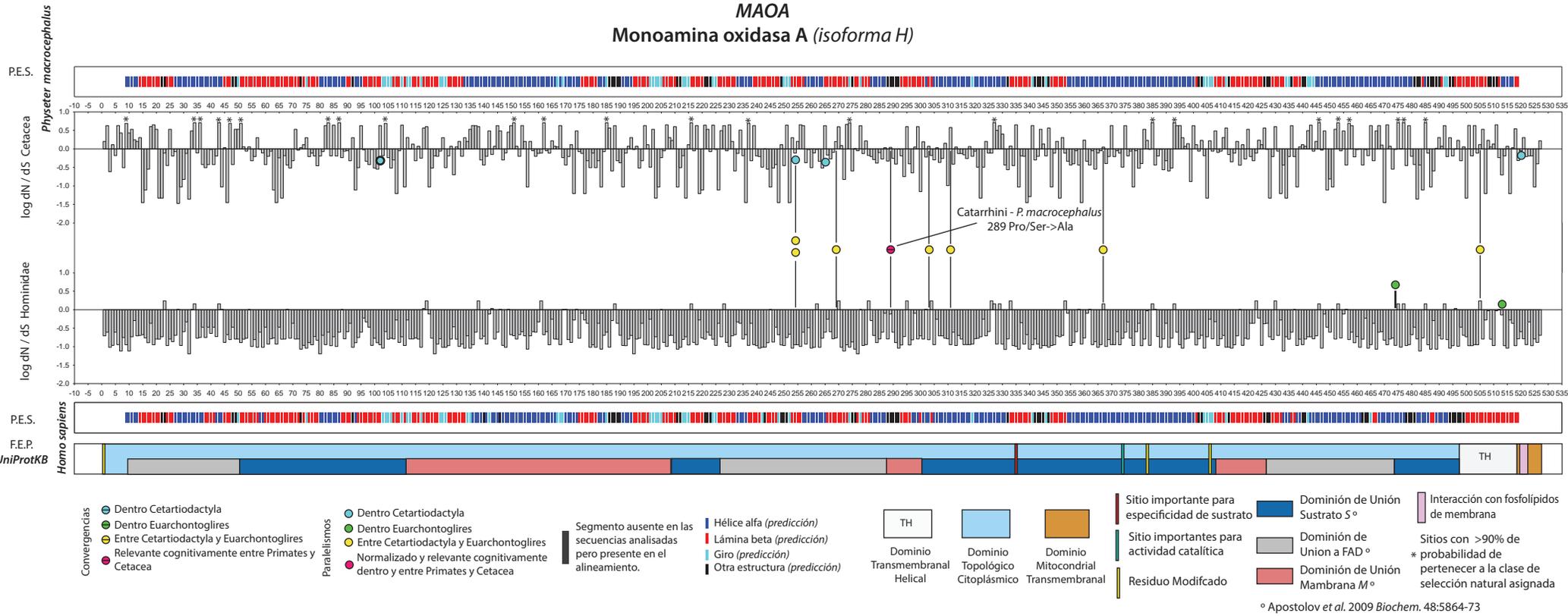
Existe una convergencia relevante dentro de *MAOA* que corresponde a 289 Pro/Ser->Ala (Catarrhini - *P. macrocephalus*) (Gráfica 13.). La alanina es un aminoácido chico levemente hidrofóbico y no polar, siendo normalmente no reactivo. El cambio de serina a alanina probablemente debe tener poca significancia funcional, ya que la serina es también un aminoácido pequeño, a pesar de ser polar. Sin embargo, la serina si puede estar involucrada en procesos funcionales debido a la reactividad de su grupo hidroxilo. En el caso de la prolina, es posible que se sustituya por aminoácidos pequeños, como la alanina, a pesar de tener capacidades funcionales en reconocimiento molecular o giros considerables dentro de la estructura proteica (Betts & Russell, 2003).

Los efectos funcionales de la convergencia 289 Pro/Ser->Ala (Catarrhini - *P. macrocephalus*) posiblemente no tienen valor ya que la convergencia ocurre en una región que no corresponde al sitio activo, a los dos túneles para flujo de sustrato, ni a la secuencia clave para unión de cofactor FAD o cualquier otro residuo en el que se ha demostrado valor funcional, la única posibilidad que tiene esta convergencia es jugar un papel en el anclaje a membrana, debido a que pertenece al Dominio M pero las características de los residuos que involucra sugieren lo contrario.

#### ***NOTCH4***

Los familia NOTCH se conforma por 4 genes que conservan gran similitud entre ellos y entre especies (incluidos los filos Nematoda, Arthropoda y Vertebrata). La proteína se divide en tres grandes dominios que varían ligeramente en sus componentes. Notch4 cuenta con: 1) dominio topológico extracelular (DTE); compuesto por 29 repeticiones EGF-like (Epidermal Growth Factor), que corresponden al tipo hEGF los cuales se distinguen porque el enlace entre su quinta y sexta cisteína cuenta con una glicina interna y en muchos casos el asa es de menor longitud a las repeticiones cEGF, 2) dominio topológico citoplásmico (DTC); compuesto por 1 dominio RAM, 6 repeticiones ANK, 1 NLS (nuclear localization sequence) y 1 dominio PEST y 3) dominio topológico transmembranal; compuesto por 20 aminoácidos. Los DTE y DTC son dos unidades funcionales diferentes: el DTE aparentemente es una región reguladora de unión a ligandos, encargada de interactuar con otras proteínas con grandes dominios extracelulares (Jagged 1 y 2 y Delta 1,2,3 y 4) y el DTC es una región que puede liberarse (a partir del complejo enzimático  $\gamma$  – secretease) e interactuar con varios factores de transcripción (CSLs y Mam) que regulan la ruta de Notch

**MAOA**  
Monoamina oxidasa A (isoforma H)



Gráfica 13. Análisis de Selección Natural por Sitio, predicción de estructura secundaria (P.E.S.) y funcionamiento y estructura proteica (F.E.P.) respecto a la ubicación de los paralelismos y convergencias en Euarchontoglires y Cetartiodactyla

y los genes HES-1, entre otros. Ésta regulación tiene efectos en neurogénesis de tres maneras: a) determina pequeñas diferencias en poblaciones celulares equivalentes, b) genera fronteras organizadas entre dos poblaciones celulares y c) produce herencia asimétrica de reguladores Notch, afectando el destino celular de dos células descendientes (Kojika & Griffin, 2001; Flemming, 1998; Wouters *et al.* 2005 y Bray, 2006).

Debido a que NOTCH4 es un gen que codifica para un receptor de una longitud de 2003 aminoácidos en el humano la información se dividió en 3 gráficas que muestran los alrededores de cada una de las convergencias o paralelismos; segmentos de 100 a.a. Dos de estos cambios ocurren en el dominio topológico extracelular y 1 en el dominio topológico citoplásmico.

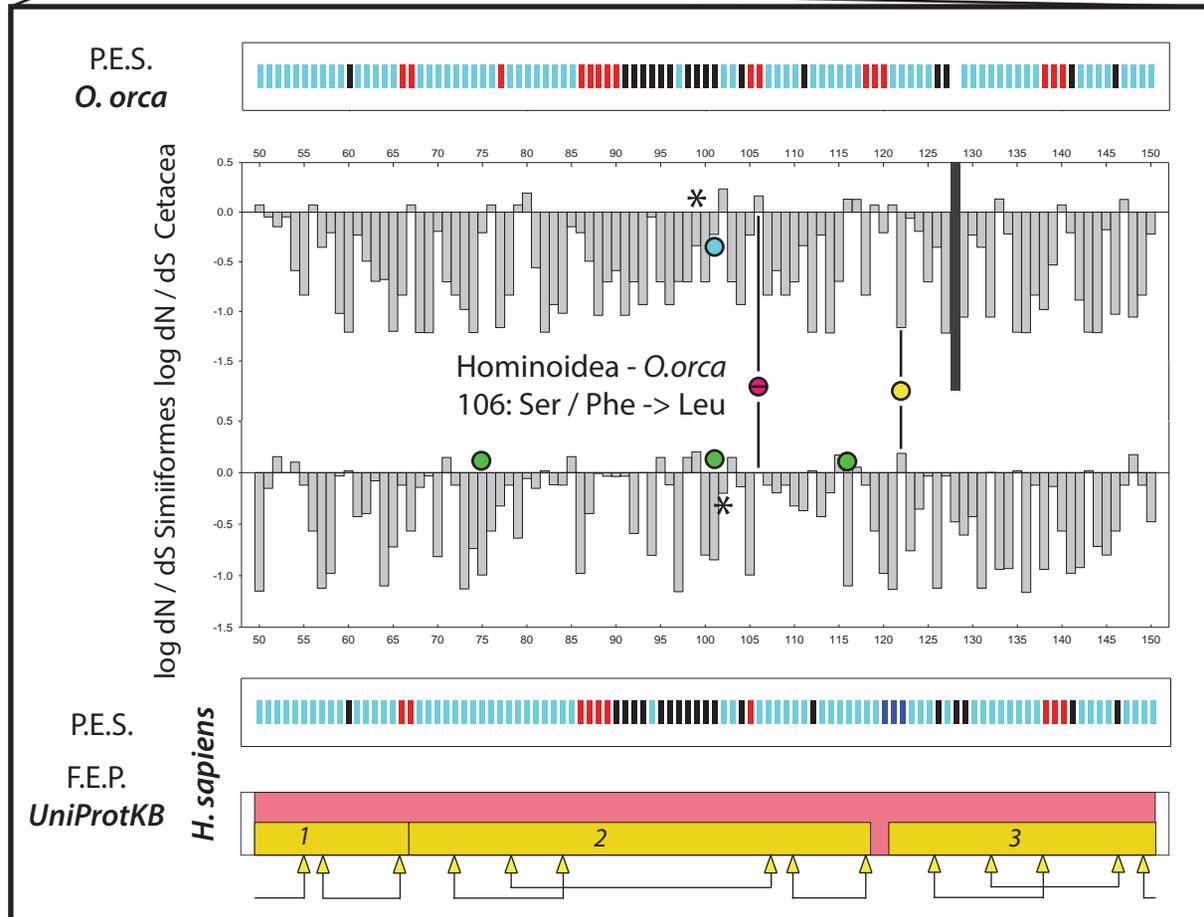
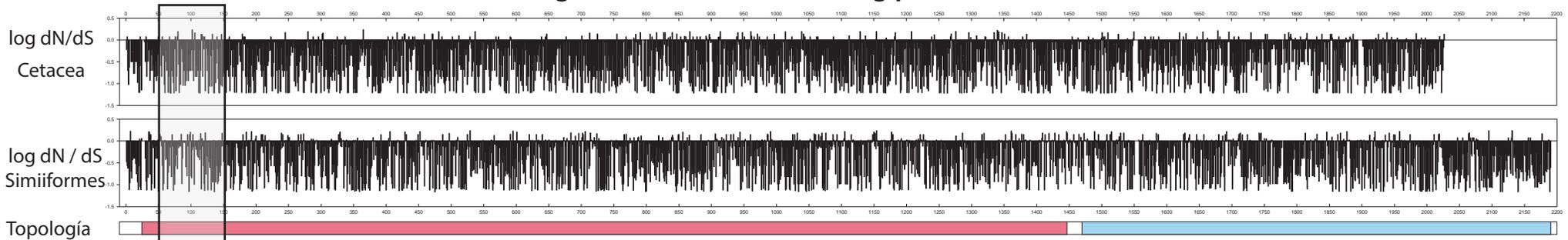
*Segmento del residuo 50 al residuo 150. (Gráfica 14.)*

Existe una convergencia relevante en este segmento del DTE, 106 Ser/Phe->Leu (Hominoidea - *O. orca*). La convergencia ocurre en la segunda repetición o dominio EGF-like, de las 29 repeticiones en Notch4, sólo la 11 y 12 tienen una función clara: sirven para anclarse con el ligando Delta y lesiones en las repeticiones 24 a 29 ocasionan hiperactividad del receptor, el resto de las repeticiones EGF-like no tiene una función descrita (Flemming, 1998), aunque hay ciertos dominios EGF-like que tienen residuos consensos que sirven para unión a calcio (Handford *et al.* 1991), el segundo dominio EGF-like de Notch4 no presenta esos residuos, probablemente su función es otra; Sakamoto *et al.* (2005) encontraron que Notch1 forma homodímeros gracias a interacciones entre sus dominios EGF-like, los cuales también sirven de protección ante proteasas.

El análisis de selección indica que en Cetacea la posición 106 se encuentra bajo selección positiva, sin embargo no cuenta con el respaldo de probabilidad de pertenecer a esa categoría. A diferencia de Cetacea, la posición 106 en Primates aparentemente se encuentra bajo un proceso de evolución neutral. Tanto la selección positiva o balanceadora como la evolución neutral son fuerzas que generan variación, haciendo mucho más posible la ocurrencia de una convergencia, restándole valor funcional potencial. Sin embargo, el cambio de serina a leucina en Hominoidea es un cambio de polaridad (polar a no polar) y el cambio de Prolina a Leucina es una limitante al tipo de plegamientos y estructuras proteicas que se pueden formar (Deber *et al.* 2001 y Betts & Russell, 2003); estos cambios pueden estar afectando la estructura y las interacciones del segundo dominio EGF-like, en especial porque la posición 106 se encuentra junto a 107Cys y a 109Cys, las cuales corresponden a las cuarta y quinta cisteínas, encargadas de los enlaces disulfuros en las repeticiones EGF-like tipo hEGF (Wouters *et al.* 2005).

# NOTCH4

## Neurogenic locus notch homolog protein 4 (isoforma 1)



- Predicción de Estructura Secundaria
- Hélice alfa (predicción)
  - Lámina beta (predicción)
  - Giro (predicción)
  - Otra estructura (predicción)
- P.E.S.
- Convergencias
- Dentro Cetartiodactyla
  - Dentro Euarchontoglires
  - Entre Cetartiodactyla y Euarchontoglires
  - Relevante cognitivamente entre Primates y Cetacea
- Paralelismos
- Dentro Cetartiodactyla
  - Dentro Euarchontoglires
  - Entre Cetartiodactyla y Euarchontoglires
  - Normalizado y relevante cognitivamente dentro y entre Primates y Cetacea
- Segmento ausente en las secuencias analizadas pero presente en el alineamiento
- \* Sitios con >90% de probabilidad de pertenecer a la clase de selección natural
- ↑↑ Enlace disulfuro
- Repetición EGF-like
- Dominio Topológico Extracelular

Gráfica 14. Análisis de Selección Natural por Sitio, predicción de estructura secundaria (P.E.S.) y funcionamiento y estructura proteica (F.E.P.) respecto a la ubicación de los paralelismos y convergencias en Euarchontoglires y Cetartiodactyla.

*Segmento del residuo 750 al residuo 850. (Gráfica 15.)*

Existe poca información sobre las repeticiones LNR, mutaciones en el segmento LNR pueden causar inactividad del receptor (deleciones en LNG-2) o hiperactividad del receptor (mutaciones puntuales en LNG2- y LNG-3), sugiriendo que las tres repeticiones LNR conforman un dominio de regulación negativa del receptor (Kodoyianni, 1992; Kimble & Simpson, 1997 y Moore *et al.* 2001). Estas regiones también son ricas en cisteína y conforman varios enlaces disulfuro (UniProt, 2015).

1193 Gly->Ser (Simiiformes-Cetaruminantia) es un paralelismo en la repetición LNR-1. Este paralelismo se encuentra entre la segunda cisteína 1189Cys y la tercera 1198 Cys. Todo el LNR-1 es una región rica en glicina y el cambio de una por serina aparentemente no tiene implicaciones funcionales fuertes ya que ambos son aminoácidos chicos y polares (Betts & Russell, 2003), ambos residuos adecuados para la formación de hélices alfa y medios extracelulares, ambas características presentes en la región LNR-1. Respecto al análisis de selección, la posición 1193 se encuentra bajo selección conservadora, que se mantenga este cambio probablemente se debe a su poco potencial funcional.

*Segmento del residuo 1150 al residuo 1250. (Gráfica 16.)*

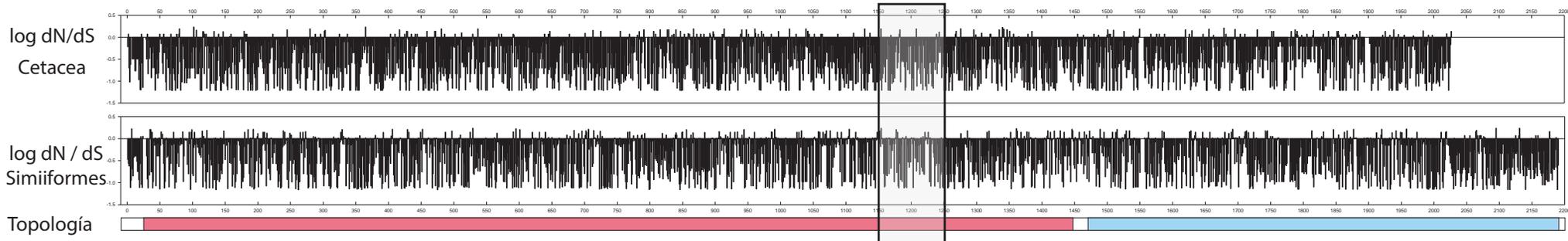
El receptor Notch4 contiene 5 repeticiones de Ankirina (repeticiones ANK), Notch1 tiene 6. Las repeticiones ANK se presentan en gran variedad de proteínas de bacterias, arqueas y eucariontes. Tienen una estructura básica: hélice alfa - lámina beta/giro - hélice alfa. Muchas de las repeticiones ANK tienen un motivo TPLH en las posiciones 4 a 7, donde la prolina y la histidina forman un puente de hidrógeno. Además, la treonina de la lámina beta es necesaria para la conformación en “L” que tiene tradicionalmente esta repetición (Voronin & Kiseleva, 2007) . De las 5 repeticiones ANK que presenta Notch4, sólo ANK-1 y ANK-2 cumplen con este arreglo. El resto, ANK-3, ANK-4 y ANK-5, carecen de 7His o de una treonina en el resto de la repetición.

ANK-3 cuenta con un paralelismo relevante: 1742 Arg->Gln (Simiiformes-Cetaruminantia). ANK-3 presenta una modificación al motivo TPLH, tienen metionina en vez de histidina, evitando que el puente de hidrógeno ocurra. Por otro lado, también carece de treoninas y en su lugar presenta aspartato, el cual podría comportarse de manera similar y sí permitir una conformación “L” típica de las repeticiones ANK (Voronin & Kiseleva, 2007).

Respecto al funcionamiento de las repeticiones ANK, éstas carecen de propiedades enzimáticas y más bien son partícipes en uniones proteicas, similar a las repeticiones EGF-like. Algo característico de las repeticiones ANK es que presentan pocos sitios conservados

# NOTCH4

## Neurogenic locus notch homolog protein 4 (isoforma 1)



Predicción de Estructura Secundaria

- Hélice alfa (predicción)
- Lámina beta (predicción)
- Giro (predicción)
- Otra estructura (predicción)

Convergencias

- Dentro Cetartiodactyla
- Dentro Euarchontoglires
- Entre Cetartiodactyla y Euarchontoglires
- Relevante cognitivamente entre Primates y Cetacea

Paralelismos

- Dentro Cetartiodactyla
- Dentro Euarchontoglires
- Entre Cetartiodactyla y Euarchontoglires
- Normalizado y relevante cognitivamente dentro y entre Primates y Cetacea

■ Segmento ausente en las secuencias analizadas pero presente en el alineamiento

\* Sitios con >90% de probabilidad de pertenecer a la clase de selección natural

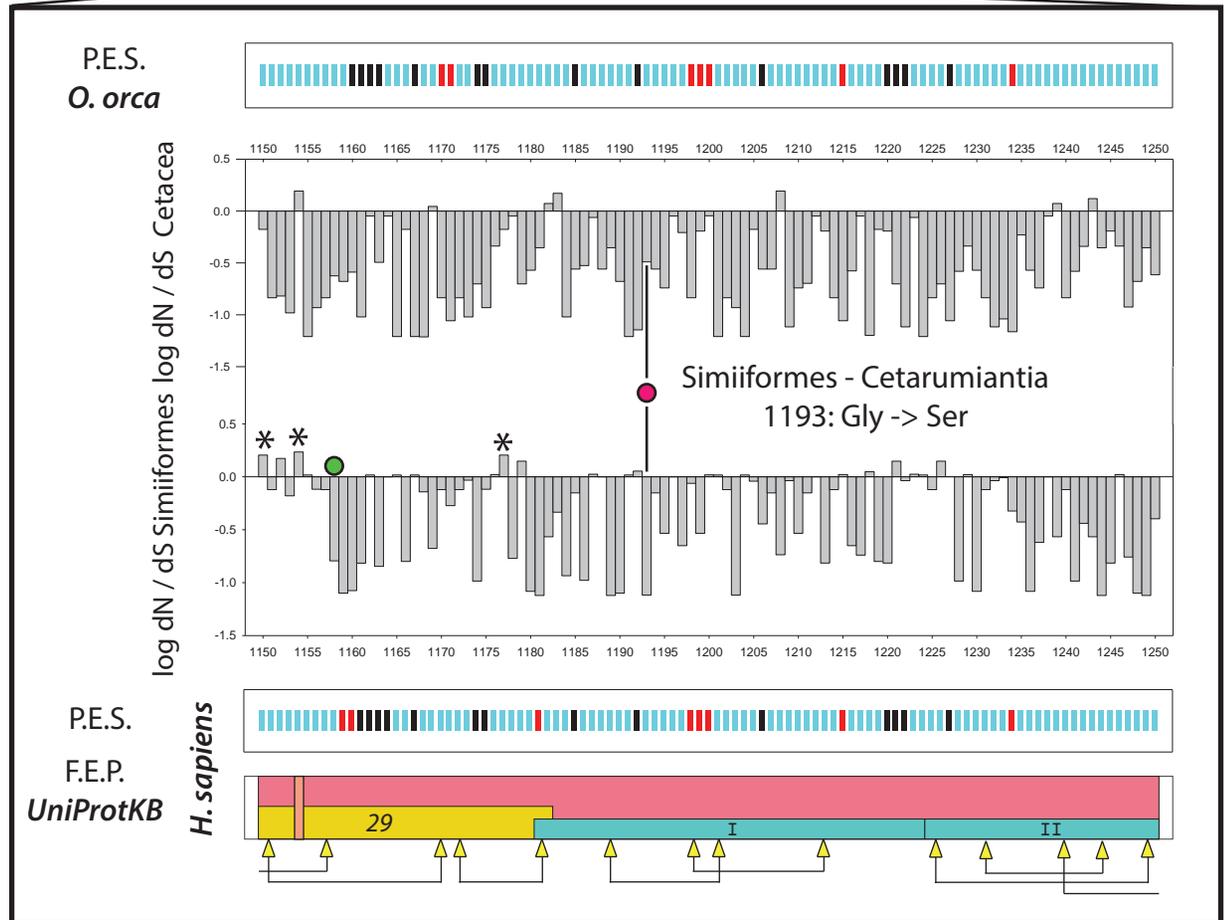
▲ Enlace disulfuro

▲ Glicosilación

■ Dominio EGF-like

■ Dominio Topológico Extracelular

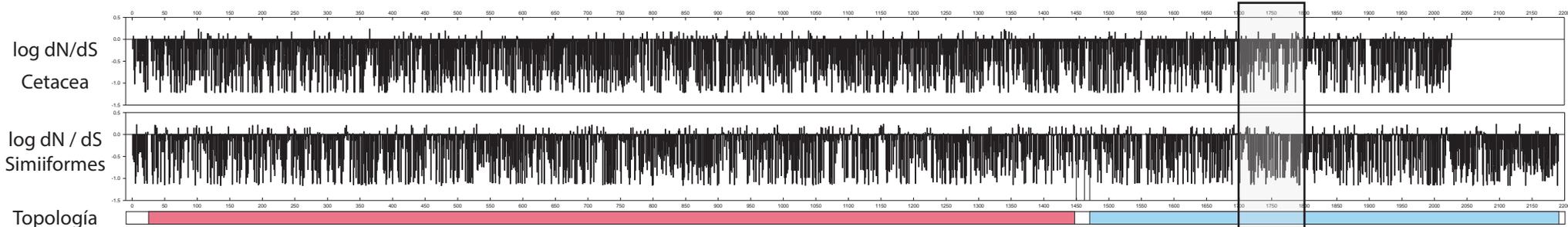
■ Repetición LNR



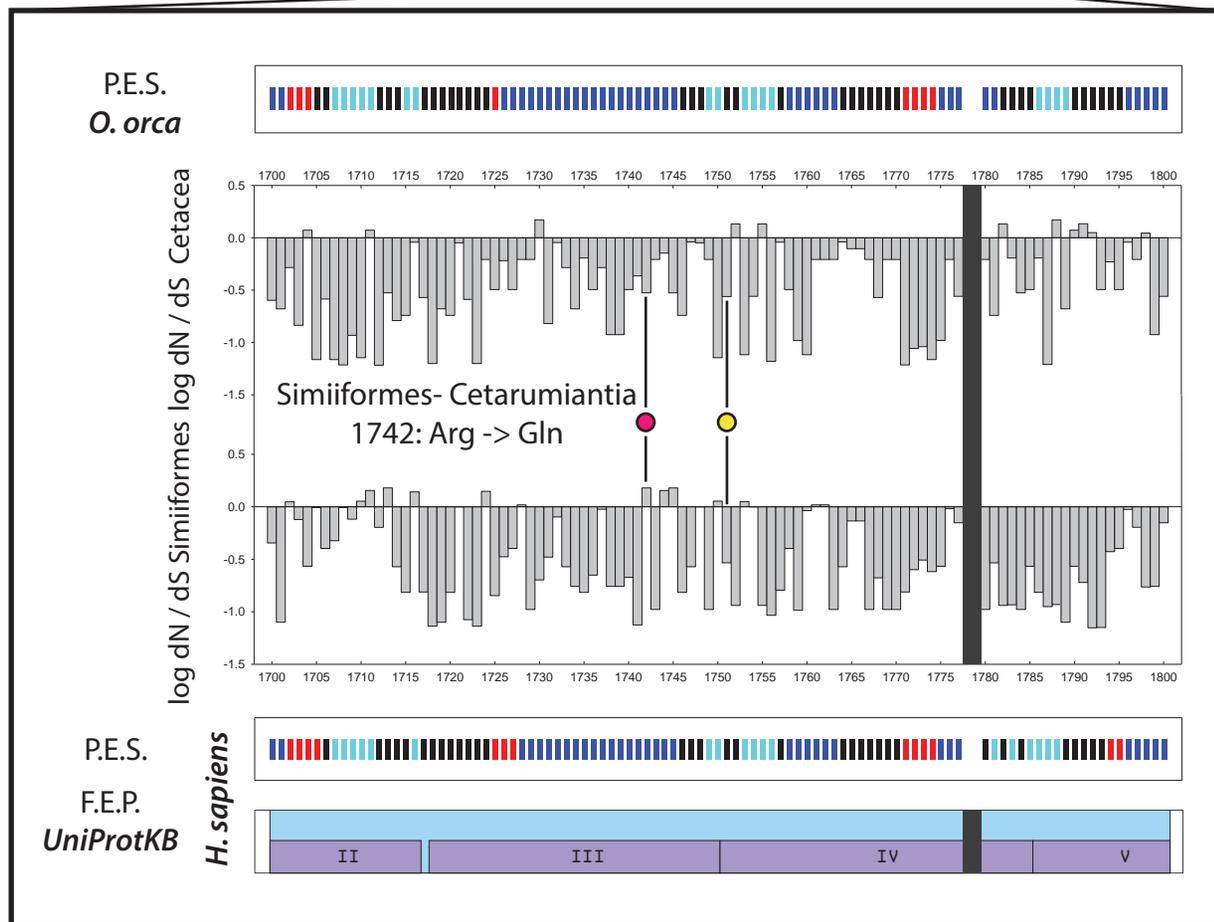
Gráfica 15. Análisis de Selección Natural por Sitio, predicción de estructura secundaria (P.E.S.) y funcionamiento y estructura proteica (F.E.P.) respecto a la ubicación de los paralelismos y convergencias en Euarchontoglires y Cetartiodactyla.

# NOTCH4

## Neurogenic locus notch homolog protein 4 (isoforma 1)



- Predicción de Estructura Secundaria**
- Hélice alfa (predicción)
  - Lámina beta (predicción)
  - Giro (predicción)
  - Otra estructura (predicción)
- P.E.S.**
- Convergencias**
- Dentro Cetartiodactyla
  - Dentro Euarchontoglires
  - Entre Cetartiodactyla y Euarchontoglires
  - Relevante cognitivamente entre Primates y Cetacea
- Paralelismos**
- Dentro Cetartiodactyla
  - Dentro Euarchontoglires
  - Entre Cetartiodactyla y Euarchontoglires
  - Normalizado y relevante cognitivamente dentro y entre Primates y Cetacea
- Segmento ausente en las secuencias analizadas pero presente en el alineamiento
- \* Sitios con >90% de probabilidad de pertenecer a la clase de selección natural
- Dominio Topológico Citoplasmico
- Repetición ANK



Gráfica 16. Análisis de Selección Natural por Sitio, predicción de estructura secundaria (P.E.S.) y funcionamiento y estructura proteica (F.E.P.) respecto a la ubicación de los paralelismos y convergencias en Euarchontoglires y Cetartiodactyla.

y el resto varía considerablemente entre diferentes tipos de repeticiones ANK permitiendo que ésta tenga una capacidad de interactuar con un gran número de proteínas (Sedgwick & Smerdon, 1999).

El paralelismo que se encuentra en ANK-3 posiblemente no tiene efectos estructurales considerables ya que no presenta un cambio de polaridad, carga o tamaño (Betts & Russell, 2003). Aunado a esto, la posición 1742 se encuentra lejos de la lámina beta que permite el giro, y es parte de una hélice alfa. Respecto a su rol en la interacción con otras proteínas, el hecho de que sea un cambio que no involucre polaridad, carga o tamaño nuevamente sugiere tener nulo o poco efecto funcional; sin embargo no hay que descartar la capacidad de variación de las repeticiones ANK y sus efectos potenciales en la función del receptor, en especial porque cada repetición ANK contribuye a la estabilidad de todas las repeticiones y del receptor en general (Mosavi *et al.* 2004).

En la siguiente tabla se resume la información analizada y la importancia potencial que tienen los *cambios relevantes* en la estructura y función proteica y sus posibles implicaciones en la cognición.

Tabla 16. Resumen y valoración de los *cambios relevantes* respecto a su posible importancia funcional y/o estructural y sus posibles implicaciones en la cognición. **AA**: valoración respecto a la importancia del cambio de residuo respecto a polaridad, carga, tamaño y características especiales (e.g. estabilidad proteica, etc.). **S.N.**: categoría obtenida a partir del análisis de selección donde **C** es selección conservadora, **P** selección positiva o balanceadora y **N** es evolución neutral. **C.F.**: si el cambio ocurre en una región funcional o estructural importante delimitada y definida (e.g. sitio activo). **Cognición**: el cambio ocurre en una posición asociada a fenómenos de cognición o relacionados a procesos cognitivos o enfermedades mentales. **Importancia Potencial**: valoración final de la importancia funcional y estructural que tiene cada cambio y su posible relevancia en cognición.

Gen	Convergencia o Paralelismo	Ubicación en Proteína	A.A.	S.N.	C.F.	Cognición	Importancia Potencial
APOE	31 Ala->Val <i>P. pygmaeus</i> - <i>Pan sp.</i>	Región N-terminal	Bajo	C	no	no	Baja
	34 Pro->Thr <i>P. hamadryas</i> - Hominidae	Región N-terminal	Bajo	C	no	no	Baja
	46 Ala->Thr <i>C. sabaues</i> - <i>H. sapiens</i>	Región N-terminal	Medio	C	no	no	Baja

Gen	Convergencia o Paralelismo	Ubicación en Proteína	A.A.	S.N.	C.F.	Cognición	Importancia Potencial
APOE	218 Leu/Ala->Val Primates - Delphinidae	Segundo Dominio para Unión a Lípidos	Bajo	C/P	no	no	Baja
	229 Ala/Gly->Ser Primates - Cetacea	Segundo Dominio para Unión a Lípidos	Bajo	C	no	no	Baja
	247 Leu/Val->Met Haplorrhini - Delphinidae	Sitio de Unión a Heparina y péptido $\beta$ A	Medio	C	sí	sí	Alta
COMT	175 Val->Leu Hominidae- <i>P.macrocephalus</i>	Próximo a Sitio de Unión a SAM	Bajo	C/N	no	no	Baja
	239 Asp->Glu Platyrrhini - Cetacea	Próximo a Residuo de Sitio Activo	Bajo	C	no	no	Baja
	249 Arg->Cys Homininae- <i>P.macrocephalus</i>	Región C-terminal	Alto	C	no	no	Baja
DRD2	177 Thr->Ala Homininae - Cercopithecidae	DTE3	Medio	C/P	no	no	Baja
	337 Lys->Arg Platyrrhini - Delphinidae	DTC3, acoplamiento prot-G.	Bajo	C/P	sí	no	Media
	359 Met->Ileu Platyrrhini - Delphinida	DTC3, acoplamiento prot-G.	Bajo	C	sí	no	Media
DRD3	56 Arg->Lys Simiiformes - Cetaruminantia	DTC1	Bajo	P/C	no	no	Baja
	101 Val->Ileu Hominini - Platyrrhini	DTE2	Bajo	C	no	no	Baja
	151 Ala->Thr Cercopithecidae - Delphinida	TH4	Medio	C	no	no	Baja
	328 Arg->Lys Hominoidea - <i>O. orca</i>	TH6	Bajo	C	no	no	Baja
	435 Val->Ileu Simiiformes - Cetaruminantia	TH7	Bajo	C	no	no	Baja

Gen	Convergencia o Paralelismo	Ubicación en Proteína	A.A.	S.N.	C.F.	Cognición	Importancia Potencial
HTR1A	22 Gly->Ser <i>Macaca sp. - Macaca sp.</i>	DTE1	Medio	P	sí	no	Baja
	33 Phe-> Ser <i>Macaca sp. - Macaca sp.</i>	DTE1	Medio	C	sí	no	Baja
	316 Cys->Tyr <i>S. boliviensis - T. truncatus</i>	DTC3	Alto	C	sí	no	Media
MAOA	690 Pro/Ser->Ala <i>Catarrhini-P. macrocephalus</i>	Dominio M	Bajo	C/P	no	no	Baja
NOTCH4	106 Ser/Phe->Leu Hominoidea - <i>O. orca</i>	EGF-2	Alto	N/P	no	no	Baja
	1193 Gly->Ser Simiiformes - Cetaruminantia	LNR-2	Bajo	C	no	no	Baja
	1742 Arg->Gln Simiiformes - Cetaruminantia	ANK-3	Bajo	P/C	no	no	Baja

A partir de la importancia funcional y estructural, del modo de selección actuando y el cambio de aminoácido que ocurre en los paralelismos y convergencias, dentro de 3 genes existe 1 convergencia y 3 paralelismos potencialmente importantes para considerar una posible convergencia evolutiva molecular de la cognición entre Primates y Cetacea:

1. *APOE*; 247 Leu/Val->Met (Haplorrhini - Delphinidae)
2. *DRD2*; 337 Lys->Arg (Platyrrhini - Delphinidae)
3. *DRD2*; 359 Met->Ileu (Platyrrhini - Delphinida)
4. *HTR1A*; 316 Cys->Tyr (*S. boliviensis* - *T. truncatus*)

Los 4 cambios ocurren en *Tursiops truncatus* y *Saimiri boliviensis*. Sobre las capacidades cognitivas de *T. truncatus* existe una extensa investigación (Ver Antecedentes, 1.2 Cognición a nivel Individuo), en el caso de *S. boliviensis*, sabemos que su estructura social es matrilineal donde las hembras cooperan para defensa y obtención de alimento, así como en el cuidado de las crías. En contraste con el resto de las especies de *Saimiri sp.*, los machos de *S. boliviensis* se mantienen en la periferia de las tropas y son el único sexo que migra y también forma alianzas para defensa (Boinski *et al.* 2002; Boinski, 2005 y

Williams *et al.* 1994), esta estructura social es muy similar a la de *P. macrocephalus* (Whitehead, 2003). Hopper *et al.* (2013) demostraron la existencia de aprendizaje social en la especie y encontraron que la facilitación social (ver a conspecíficos realizar algo) y la recreación de movimiento sobre objetos son los modos de aprendizaje social más comunes de esta especie, y probablemente de los platirrinos. Aunado a estos escasos resultados sobre la cognición de *S. boliviensis*.

Reader *et al.* (2011) encontraron 4 linajes de Primates donde la evolución ha favorecido el desarrollo de la inteligencia<sup>11</sup>, *Saimiri sp.* no pertenece a estos 4 linajes además de que *S. boliviensis* no fue utilizada debido a la falta de datos conductuales y cerebrales; sin embargo *Cebus sp.*, otro miembro de la Familia Cebidae y único género de la Cebidae utilizado en el estudio sí presenta altos valores de inteligencia.

Este resultado contrastante se puede deber a 3 posibles razones: 1) No se ha realizado una investigación adecuada sobre la sociabilidad, cultura y cognición de *S. boliviensis* y/o 2) la escasa evidencia molecular de la convergencia cognitiva de *S. boliviensis* es vestigio de un proceso evolutivo que dio origen a la inteligencia en *Cebus sp.* pero que no se seleccionó ni desarrolló por completo en *S. boliviensis* y/o 3) *S. boliviensis* cuenta con los cambios moleculares necesarios para la adquisición de altas capacidades cognitivas y cultura, sin embargo, carece de los mecanismos, procesos y situaciones de desarrollo, factores ambientales, estructura social, etc. que se requieren para desarrollar cultura y altas capacidades cognitivas.

---

<sup>11</sup> Reader *et al.* 2003 definen inteligencia, a partir de Deary (2001), como una habilidad mental general que involucra la habilidad para razonar, planear, resolver problemas, desarrollar pensamiento abstracto, comprender ideas complejas y presentar un aprendizaje rápido por medio de la experiencia.

## VI. Conclusiones y Perspectivas

“Genes do not code for behaviors, nor do they code for cognitive functions, and not even directly for particular brain areas: they only code for proteins.”

*Frank Ramus (2006)*

### *Conclusiones respecto a la ocurrencia de paralelismos y convergencias*

1. En 15 genes asociados con procesos cognitivos y/o asociados con enfermedades mentales y/o pertenecientes a la ruta sináptica de la dopamina entre y dentro de los órdenes Primates, Cetartiodactyla, Rodentia, Scandentia y Dermoptera se encontraron 1350 paralelismos y 38 convergencias a nivel nucleotídico y 266 paralelismos y 13 convergencias a nivel de aminoácidos.
2. La ocurrencia de los paralelismos es mayor a la ocurrencia de las convergencias y ninguna de éstas ocurre continua a otra, es decir, las convergencias y paralelismos encontrados ocurren en posiciones independientes y aisladas.
3. La longitud de secuencia aparentemente es una limitante principal en las capacidades de convergir en los genes; *NOTCH4* y *PLP1* son los genes de mayor y menor longitud respectivamente y presentan el mayor y menor número de convergencias y paralelismos a nivel de nucleótidos y de aminoácidos. Aunado a esta limitante, la estructura y función proteica, y su relación con la longitud génica, deben de jugar un papel fundamental en las posibilidades del gen para presentar paralelismos y especialmente convergencias<sup>12</sup>.

### *Conclusiones respecto a la variación e identidad génica*

1. Se identificaron 4 grupos génicos funcionales definidos por el número de sustituciones nucleotídicas respecto a su correspondencia con paralelismos y convergencias a nivel de aminoácidos. Los 4 grupos funcionales y evolutivos son: 1) Genes de proteínas de neuroreceptores y un agonista de receptores G , 2) Genes de enzimas relacionadas con la transmisión dopaminérgica, 3) Genes de proteínas

---

<sup>12</sup> Ver Arendt & Reznick (2007) para una breve discusión entorno a la clasificación de los paralelismos como simples constricciones genéticas o verdaderos cambios adaptativos y ver 1.5 Convergencia (página 66) para un ejemplo del efecto de la longitud de secuencia y la estructura y función proteica en las posibilidades de presentar cambios convergentes y/o paralelos en Mirceta *et al.* (2013).

de unión celular y 4) Genes de proteínas con funciones diversas asociadas a lípidos y membranas.

2. Estos 4 grupos génicos funcionales responden a la historia evolutiva de los genes que las conforman (e.g. receptores de neurotransmisores acoplados a proteínas G) y en otros casos, responden al tipo de interacciones y relaciones que tienen dentro del metabolismo, siendo compuestos por la función del gen en vez de por su parentesco (e.g. agonista de receptores acoplados a proteínas G).

#### *Conclusiones respecto a la distribución filogenética de los paralelismos y convergencias*

1. La mayoría de los paralelismos y convergencias aminoácidos ocurren en las ramas basales de los clados, a nivel de Supraorden, Orden o Familia.
2. Tras la normalización, con el cálculo de un tasa de convergencia, 20 paralelismos y 1 convergencia obtuvieron ocurrencias altas. Estos cambios ocurren en 6 genes: *APOE*, *COMT*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR1A* y *NOTCH4*. De los 21 cambios, 20 ocurren en ramas de especies con capacidades cognitivas altas.
3. Si añadimos a los paralelismos y convergencias normalizados relevantes el resto de las convergencias relevantes (3 convergencias de *APOE* y 1 convergencia de *MAOA*), las Familias Cebidae (12 cambios), Cercopithecidae (19 cambios), Hominidae (22 cambios), Physeteridae (12 cambios) y Delphinidae (17 cambios) son las que presentan mayor número de convergencias relevantes y paralelismos y convergencias normalizadas relevantes, además de ser Familias que presentan cambios exclusivos en sus ramas.
4. Se encontraron 4 posibles rutas de cambios convergentes y paralelos moleculares asociados a las Familias cognitivamente relevantes: 1) Hominidae- *Orcinus orca* con 9 cambios en 3 genes, 2) Hominidae – Physeteridae con 8 cambios en 5 genes, 3) Cercopithecidae – Delphinidae con 8 cambios en 4 genes y 4) *Saimiri boliviensis* – *Tursiops truncatus* (correspondiendo a Cebidae - Delphinidae) con 11 cambios en 6 genes.

#### *Conclusiones respecto a la ubicación de las convergencias y paralelismos relevantes y su relación con la estructura y función proteica*

1. Los 7 genes con posibles convergencias y paralelismos relevantes (*APOE*, *COMT*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR1A*, *MAOA* y *NOTCH4*) se encuentran bajo selección conservadora en ambos clados.

2. De los 19 paralelismos y 5 convergencias pertenecientes a 7 genes sólo 1 convergencia y 3 paralelismos en 3 genes conllevan sustituciones que involucran cambios en las propiedades del residuo y ocurren en regiones claramente importantes para la función o estructura proteica:

**APOE**; 247 Leu/Val->Met (Haplorrhini - Delphinidae) en el Sitio de Unión a Heparina y péptido  $\beta$ A

**DRD2**; 337 Lys->Arg (Platyrrhini - Delphinidae) en el Dominio Topológico Citoplásmico 3 encargado del acoplamiento con proteínas G.

**DRD2**; 359 Met->Ileu (Platyrrhini - Delphinida) en el Dominio Topológico Citoplásmico 3 encargado del acoplamiento con proteínas G.

**HTRIA**; 316 Cys->Tyr (*S. boliviensis* - *T. truncatus*) en el Dominio Topológico Citoplásmico 3 encargado del acoplamiento con proteínas G.

3. La convergencia **APOE**; 247 Leu/Val->Met (Haplorrhini-Delphinidae) en el Sitio de Unión a Heparina y el péptido  $\beta$ A es el cambio con mayor potencial de asociación a procesos cognitivos; la heparina reduce la afinidad de ApoE al péptido  $\beta$ A y la degradación de éste con ayuda de ApoE es fundamental para evitar el desarrollo de fibrillas en el cerebro las cuales son parte de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y por ende, sugiriendo una estrecha relación con los procesos cognitivos.
4. Sólo dos especies de este análisis exhiben los 4 paralelismos y convergencias relevantes que posiblemente afectan la estructura y/o función proteica: *Tursiops truncatus* y *Saimiri boliviensis*. El resultado en *S. boliviensis* llama la atención por ser una especie que, en comparación con otros miembros del Orden Primates, no cuenta con referencias en la literatura que sustenten una cognición notable dentro de los primates.
5. El valor adaptativo de una posición que presente una convergencia o paralelismo dependerá del régimen de selección en el que se encuentre: una convergencia o paralelismo que presenta selección conservadora sugiere que el cambio es menos probable de ocurrir, y que de presentarse debe tener un papel importante en la estructura o función de la proteína. En cambio, si esta posición presenta selección positiva indica que está generando homoplasias y la ocurrencia de paralelismos y convergencias es más probable que bajo selección conservadora. La existencia de selección natural positiva no significa que una posición no tenga valor adaptativo, indica que de existir una convergencia ésta tiene más posibilidades de ser un cambio asarozo, donde la deriva génica puede tener un papel importante.

## *Perspectivas Generales*

1. Este trabajo es un primer acercamiento que busca evidencia molecular de una convergencia cognitiva en dos linajes animales que han evolucionado independientemente procesos cognitivos sobresalientes. Debido a la complejidad de este proceso (desarrollo y evolución de la cognición), el analizar sólo 15 genes es superficial, en especial si se considera que 13,992 genes se expresan en la corteza frontal del cerebro humano (Sjösted *et al.* 2015) y 589 genes tienen expresión exclusiva en la corteza cerebral (Fagerberg *et al.* 2014).
2. Este trabajo sólo utilizó cDNA de 15 genes<sup>13</sup> por lo que se desconoce si existen otros elementos moleculares involucrados en una convergencia evolutiva molecular entre Primates y Cetacea. Promotores, variantes de transcripción, epigenética, etc. no deben descartarse en la búsqueda de una convergencia evolutiva molecular.
3. Para profundizar el posible efecto de la longitud de secuencia en la posibilidad de presentar cambios convergentes y/o paralelos y si en su mayoría representan cambios adaptativos o son el resultado de constricciones génicas es necesario comparar genes dentro y entre familias génicas, con funciones, longitudes e historias evolutivas similares y diferentes.

## *Perspectivas respecto a la variación e identidad génica*

1. Para corroborar la identificación de los 4 grupos funcionales y evolutivos génicos y buscar nuevos grupos funcionales y evolutivos génicos es necesario aumentar el número y diversidad de los genes analizados. Esto permitirá construir un *mapa de convergencia* que permita sustentar qué tipo de genes conforman qué grupos, cómo convergen esos grupos y tener más evidencia para entender el porqué de este comportamiento.
2. Es importante explorar taxonómicamente los grupos funcionales y evolutivos de genes y analizar el modo de convergencia en clados con diferentes tasas evolutivas, diferentes consumos metabólicos, diferentes nichos ecológicos o relaciones filogenéticas.

---

<sup>13</sup> Se utilizaron solamente 15 genes en este trabajo por dos razones: 1) la poca cobertura taxonómica de los genes dentro de los ordenes de interés, particularmente Cetacea y 2) la capacidad de trabajo necesaria para realizar búsqueda y análisis de más genes.

*Perspectivas respecto a la distribución filogenética de los paralelismos y convergencias*

1. Es necesario desaparecer los huecos taxonómicos debido a escasez de secuencias en GenBank y mejorar el muestreo de especies para tener clados equiparables en número de especies, número de secuencias y distancias evolutivas. Lograr esto permitirá reducir las normalizaciones, mejorar la calidad de los resultados y mapear con mejor definición las convergencias y paralelismos.
2. Incluir otros grupos cognitivamente interesantes como Proboscidea, Corvidae o Psittaciformes para contrastar la distancia evolutiva y el número de convergencias y paralelismos. Estos clados son idóneos debido a su cercanía con clados que aparentemente no son cognitivamente relevantes (e.g. Sirenia, otras familias de Corvoidea).

*Perspectivas respecto a la ubicación de las convergencias y paralelismos relevantes y su relación con la estructura y función proteica*

1. Además de ubicar cada convergencia o paralelismo en la secuencia y asociarlo con la estructura y/o función de la proteína, se debe modelar la estructura terciaria en los clados donde ocurre y comparar tridimensionalmente el cambio. Si ocurre en clados como Orden o Suborden realizar modelaciones pertenecientes a cada Familia involucrada y rastrear filogenéticamente la convergencia y los cambios estructurales y funcionales que involucra<sup>14</sup>.
2. Un análisis de selección más profundo, que involucre mayor número de secuencias de la misma especie, así como un mejor muestreo en clados supraespecíficos nos dará información respecto al tiempo, fuerza y tipo de selección natural actuando. Un análisis de selección natural por clados (e.g. Ogawa & Valender (2014)) o por ramas (e.g. Xu *et al.* 2013) puede generar información al respecto.
3. Debido a que éste análisis depende de resultados de investigaciones en otras ramas experimentales de la biología molecular, el desarrollo y profundización en la estructura y, principalmente, la función de las proteínas cuyos genes se analizan en este trabajo permitirá dilucidar con mayor claridad el posible efecto de las convergencias y paralelismos encontrados. Particularmente conocer los residuos de interacción del tercer loop citoplásmico de los receptores acoplados

---

<sup>14</sup> Rosseta ([www.rosettacommons.org](http://www.rosettacommons.org)) puede realizar modelación comparativa con proteínas con similitud mayor al 50% siempre y cuando exista la estructura terciaria de una de las proteínas, como en la mayoría de los casos con *Homo sapiens*.

a proteínas G (*DRD2* y *HTR1A*) con sus respectivas proteínas G permitirá tener una aproximación más completa sobre los cambios que ocurren entre los monos del nuevo mundo (*Platyrrhini*) y los delfines (*Delphinida*).

En la Tabla. 17 en el Anexo 4. se resumen los resultados generales y resultados de cada análisis, complementados con información cognitiva de las especies.

Cada gen presenta una historia particular, donde aparentemente la historia evolutiva (particularmente la longitud génica) y la función proteica restringen y facilitan la capacidad para presentar cambios paralelos y convergentes. La cantidad de cambios paralelos y convergentes varía considerablemente siendo que entre aminoácidos y nucleótidos no corresponden por completo: una convergencia a nivel de nucleótidos no necesariamente genera una convergencia a nivel de aminoácidos, por lo que los dos niveles moleculares potencialmente pueden manejar diferente información que refleje diferentes procesos moleculares involucrados en la cognición (e.g. velocidad de transcripción y estructura terciaria de la proteína, respectivamente).

Así como hay variación en las posibilidades de convergir; la ubicación taxonómica de las convergencias y paralelismos no es homogénea. Hay 2 factores relacionados con la detección y ocurrencia de paralelismos y convergencias en cierta rama filogenética: a) la longitud de la rama y el número de ramas dentro de un clado (la capacidad de muestreo y el lapso de tiempo filogenético) y b) los procesos evolutivos, particularmente la selección natural y constricciones del desarrollo (e.g. evolvabilidad) que ocurren en diferentes niveles de organización y en entornos ambientales y sociales particulares, restringen y orientan qué clados presentan mayor o menor número de cambios convergentes y paralelos a nivel de aminoácidos.

Dependiendo de donde ocurren estas convergencias y paralelismos en la secuencia, estos cambios afectan en mayor o menor medida la estructura y función proteica y por ende su efecto en el desarrollo y evolución de los procesos cognitivos. Para que en un cambio convergente o paralelo detectado tengamos mayor claridad respecto a su posible efecto en cognición este debe de: a) ocurrir en un sitio claramente reconocido por su importancia en la estructura y/o función proteica, b) estar asociado a un proceso cognitivo, que puede incluir una alteración cognitiva (e.g. enfermedades mentales), c) involucrar una transición de aminoácido ancestral a actual que incluya una diferencia en carga eléctrica, tamaño y/o hidrofobicidad ya que estos cambios pueden tener efectos en otros niveles de organización como la estructura secundaria o terciaria. Finalmente, d) un cambio ubicado en una región donde aparentemente ocurre un proceso de selección conservadora solo se mantendrá si tiene un función proteica importante; fungiendo como un indicador de adaptación. En cambio, sitios donde se detecte selección positiva o evolución neutral, las cuales favorecen

o permiten la variación, será indicador de paralelismos y/o convergencias que probablemente tienen bajo o nulo valor adaptativo.

La cognición es un fenómeno en el que se transforma información a través de varios niveles de organización y su evolución es un proceso fundamentalmente histórico pero moldeado por diferentes fuerzas evolutivas actuando sobre diferentes restricciones biológicas. Se desconoce gran parte del porqué, cómo y cuándo estas fuerzas evolutivas han actuado ya que la cognición es uno de los fenómenos más complejos y fascinantes para la ciencia así como una de las mayores transiciones en la historia de la vida; la cognición se ha desarrollado en varios linajes poco emparentados en diferentes tiempos y contextos. La investigación en torno a la evolución y desarrollo de la cognición es obligatoria y posiblemente ofrecerá grandes cambios a los paradigmas en ciencia y filosofía respecto a nuestra razón y manera de ser, así como para determinar quiénes seremos y queremos ser como individuos y especie.

“In what manner the mental powers were first developed in the lowest organisms, is as hopeless an enquiry as how life itself first originated. These are problems for the distant future, if they are ever to be solved by man.”

*Charles Darwin – The Descent of Man (1879)*

## VII. Referencias

- Abouheif, E., Favé, M.-J., Ibarrán-Viniegra, A.S., Lesoway, M.P., Matteen Rafiqui, A. & Rajakumar, R. 2014. Eco-Evo-Devo: The time has come en Landry, C.R. & Aubin-Horth, N. (Eds.) 2014. *Ecological Genomics: Ecology and the Evolution of Genes and Genomes*. Springer, E.E.U.U. pp. 107-126
- Aguirre-Samudio, A.J., Cruz-Fuentes, C.S., González-Sobrino, B.S., Gutiérrez-Pérez, V. & Medrano-González, L. 2014. Haplotype and nucleotide variation in the exón 3-VNTR of the *DRD4* gene from indigenous and urban population of Mexico. *American Journal of Human Biology*, 26: 682-689
- Aielo, L.C. & Wheeler, P. 1995. The expensive tissue hypothesis. *Current Anthropology*. 36: 184-193
- Albert, P.R., Lembo, P., Storring, J.M., Charest, A. & Saucier, C. 1996. The 5-HT1A Receptor: Signaling, Desensitization, and Gene Transcription. *Neuropsychopharmacology* 14(1): 19-25
- Allen, J., Weinrich, M., Hoppitt, W. & Rendell, L. 2013. Network-Base Diffusion Analysis Reveals Cultural Transmission of Lobtail Feeding in Humpback Whales. *Science* 340 (6131), 485-488
- American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4<sup>o</sup> Edición). American Psychiatric Publishing. Washington, DC. 915 pp.
- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5<sup>o</sup> Edición). American Psychiatric Publishing. Arlington, VA. 970 pp.
- Amoutzias, G.D., Robertson, D., Oliver, S.G. & Bronberg-Bauer, E. 2004. Convergent evolution of gene networks by single-gen duplications in higher eukaryotes. *EMBO reports* 5(3): 274-279
- Andrés, A.M., Soldevila, M., Navarro, A., Kidd, K.K., Oliva, B. & Bertranpetit, J. 2004. Positive selection in MAOA gene is human exclusive: determination of the putative amino acid change in the human lineage. *Human. Genet.* 115: 377-386
- Apostolov, R., Yonezawa, Y., Standley, D.M., Kikugawa, G., Takano, Y. & Nakamura, H. 2009. Membrane attachment facilitates ligand access to the active site in Monoamine Oxidase A. *Biochemistry* 48: 5864-5873
- Arendt, J. & Reznick, D. 2007. Convergence and parallelism reconsidered: what have we learned about the genetics of adaptation? *TRENDS in Ecology and Evolution* 23 (1): 26-32
- Ashgari, V., Schoots, O., Van Kats, S., Ohara, K., Jovanovic, V., Guan, H.-C., Bunzow, J.R., Petronis, A. & Van Tol, H.H.M. 1994. Dopamine D4 Receptor Repeat: Analysis of Different Native and Mutant forms of the Human and Rat Genes. *Molecular Pharmacology* 46:364-373
- Avital, E. & Jablonka, E. 2000. Animal Traditions: Behavioral Inheritance in Evolution. *Cambridge University Press*. Pp. 4-5.
- Bäckman, L., Nyberg, L., Lindenberg, U., Li, S-C. & Farde, L. 2006. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: Current status and future prospects. *Neuroscience and biobehavioural Reviews* 30: 791-807
- Baldwin, J.M. 1994. Structure and function of receptors coupled to G proteins. *Cell Biology*, 6:180-190
- Bartra, R. 2013. Cerebro y Libertad Ensayo sobre la moral, el juego y el determinismo. FCE. 173 páginas.
- Bellott, D.W., Skaletsky, H., Pyntikove, T., Mardis, E.R., Graves, T., Kremitzki, C., Brown, L.G., Rozen, S., Warren, W.C., Wilson, R.K. & Page, D.C. 2010. Convergent evolution of chicken Z and human X chromosome by expansion and gene acquisition. *Nature* 466: 612-616
- Beran, M.J., Evans, T.A. & Harris, E.H. 2008. Perception of Food amount by Chimpanzees Based on the Number, Size, Contour Length and Visibility of Items. *Animal Behaviour* 75(5):1793-1802
- Berta, A., Sumich, J.L. & Kovacs, K.M. 2006. 11.4.2.1. Echolocation en Berta, A., Sumich, J.L. & Kovacs, K.M. *Marine Mammals: Evolutionary biology* (2<sup>o</sup> Edición). Academic Press, E.E.U.U. pp. 288-292

- Betts, M.J. & Russell, R.B.. 2003. Amino acid properties and consequences of substitutions en Barnes, M.R. & Gray, I.C. (Eds.) 2003. *Bioinformatics for Geneticists*. John Wiley & Sons Ltd., Inglaterra. pp. 289-314
- Boinski, S. 2005. Dispersal patterns among three species of squirrel monkeys (*Saimiri oerstedii*, *S. boliviensis* and *S. sciureus*): III. Cognition. *Behaviour* 142(5): 679-699
- Boinski, S., Sughrue, K., Selvaggi, L., Quatrone, R., Henry, M. & Cropp, S. 2002. An expanded test of the ecological model of primate social evolution: competitive regimes and female bonding in three species of squirrel monkeys (*Saimiri oerstedii*, *S. boliviensis*, and *S. sciureus*). *Behaviour* 139: 227-261
- Boisseau, R.P., Vogel, D. & Dussutour, A. 2016. Habituation in non-neural organisms: evidence from slime moulds. *Proc. R. Soc. B*, 283: 20160446.
- Bondurianski, R. 2012. Rethinking heredity, again. *Trends in Ecology and Evolution* 27(6): 330-336
- Bork, P., Sander, C. & Valencia, A. 1993. Convergent evolution of similar enzymatic function on different protein folds: The hexokinase, ribokinase, and galactokinase families of sugar kinases. *Protein Science* 2: 31-40
- Bortolato, M., Chen, K. & Shih, J.C. 2008. Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60(13-14): 1527-1533
- Brandon, R. (1982) The Levels of Selection. *PSA: Proceedings of the biennial Meeting of the Philosophy and Science Association* 1: 315-323
- Bray, S.J. 2006. Notch signalling: a simple pathway becomes complex. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology* 7: 678-689
- Bruck, J.N.. 2013. Decades-long social memory in bottlenose dolphins. *Proc. R. Soc. B*, 280:20131726
- Buckholtz, J.W. & Meyer-Lindenberg, A. 2008. MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neurosciences*. 31(3): 120-129
- Burt, S.A., McGue, M., Iacono, D.C. & MacMurray, J. 2002. An examination of the association between DRD4 and DRD2 polymorphisms and personality traits. *Personality and individual differences* 33, 849-859
- Butti, C., Santos, M., Uppal, N. y Hof, P.R. 2013. Von Economo neurons: Clinical and evolutionary perspectives. *Cortex* 49, 312-326
- Butti, C., Sherwood, C.C., Hakeem, A.Y., Allman, J.M. & Hof, P.R. 2009. Total number and volume of Von Economo Neurons in the cerebral cortex of Cetaceans. *The Journal of Comparative Neurology* 515: 243-259
- Byrne, R.W., Barnard, P.J., Davidson, I., Janik, V.M., McGrew, W.C., Miklósi, Á. & Wiessner, P. 2004. Understanding culture across species. *Trends in Cognitive Sciences* 8(8): 341-346
- Caldwell, M.C., Caldwell, D.K. & Tyack, P.L. 1990. *Review of the signature-whistle hypothesis for the Atlantic bottlenose dolphin* en Leatherwood, S. & Reeves, S.S. (Eds.). 1990. The bottlenose dolphin, Academic, NY. pp. 199-234
- Castoe, T.A., de Koning, A.P.J. & Pollock, D.D. 2010. Adaptive molecular convergence: Molecular evolution versus molecular phylogenetics. *Communicative & Integrative biology* 3:1, 67-69
- Castoe, T.A., de Koning, A.P.J., Kim, H-M, Gu, W., Noonan, B.P., Naylor, G., Jiang, Z.J., Parkinson, C.L. & Pollock, D.D. 2009. Evidence for an ancient adaptive episode of convergent molecular evolution. *PNAS* 106 (22), 8986-8991
- Chen, J., Lipska, B.K., Halim, N., Ma, Q.D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B.S., Hyde, T.M., Herman, M.M., Apud, J., Egan, M.F., Kleinman, J.E. & Weinberg, D.R. 2004. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*): effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *Am. J. Hum. Genet.* 75(5):807-821
- Chen, J., Song, J., Yuan, P., Tian, Q., Ji, Y., Ren-Patterson, R., Liu, G., Sei, Y. & Weinberg, D.R. 2011. Orientation and Cellular Distribution of Membrane-bound Catechol-O-

- methyltransferase in Cortical Neurons IMPLICATIONS FOR DRUG DEVELOPMENT. *Journal of Biological Chemistry*. 286: 34752-34760.
- Chen, Z., Jiang, J.C., Lin, Z.G., Lee, W.R. & Baker, M.E. 1993. Site-specific mutagenesis of *Drosophila* alcohol dehydrogenase: evidence for involvement of tyrosine-152 and lysine-156 in catalysis. *Biochemistry*. 32(13): 3342-3346
- Chien, E.Y.T., Liu, W., Zhao, Q., Katritch, V., Han, G.W., Hanson, M.A., Shi, L., Newman, A.H., Javitch, J.A., Cherezov, V. & Stevens, R.C. 2010. Structure of the human dopamine D3 receptor in complex with a D2/D3 selective antagonist. *Science*. 330(6007):1091-1095
- Christin, P.-A., Weinreich, D.M. & Besnard, G. 2010. Causes and evolutionary significance of genetic convergence. *Trends in Genetics* 26, 400-405
- Clutton-Brock, T.H. & Harvey, P.H. 1980. Primates, brains, and ecology. *Journal of Zoology* 190, 309-323
- Connor, R.C. 2007. Dolphin social intelligence: complex Alliance relationships in bottlenose dolphins and a consideration of selective environments for extreme brain size evolution in mammals. *Phil. Trans. R. Soc. B*. 362: 587-602
- Cravchik, A., Sibley, D.R. & Gejman, P.V. 1996. Functional Analysis of the Human D2 Dopamine Receptor Missense Variants. *Journal of Biological Chemistry*. 271: 26013-26017
- Crockford, C., Herbinger, I., Vigilant, L. & Boesch, C. 2004. Wild chimpanzees produce group-specific calls: a case for vocal learning? *Ethology*. 110:221-243
- Day, R., Kendal, J.R. & Laland, K.N. 2001. Validating cultural transmission in cetaceans en Rendell, L. & Whitehead, H. 2001. Culture in whales and dolphins. *Behavioral and Brain Sciences* 24, 309-382
- de Waal, F.B.M (Ed). 2001. What Primate Behaviour Can Tell Us About Human Social Evolution. *Harvard University Press*, 311 pp.
- Deacon, T.W. 1997. Chapter 1: The human paradox en Deacon, T.W. *The symbolic species: the coevolution of language and the brain*. W.W. Norton & Company, Inc. pp. 21-46
- Deary I. J. 2001. *Intelligence: a very short introduction*. Oxford University Press, UK.
- Deber, C.M., Brodsky, B. & Rath, A. 2010. Proline Residues in Proteins en *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. John Wiley & Sons, Ltd:Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0003014.pub2
- Doolittle, R.F. 1994. Convergent evolution: the need to be explicit. *TIBS*. 19: 15-18
- Duke Han, S., Houston, W.S., Jak, A.J., Eyler, L.T. , Nagel, B.J., Fleisher, A.S., Brown, G.G., Corey-Bloom, J., Salmon, D.P., Thal, L.J. & Bondi, M.W. 2007. Verbal paired-associate learning by APOE genotype in non-demented older adults: fMRI evidence of a right hemispheric compensatory response. *Neurobiol. Aging*, 28(2): 283-247
- Dunbar, R.I.M. 1998. The Social Brain Hypothesis. *Evolutionary Anthropology*. 178-190
- Ehrlich, A., Fobes, J.L. & King, J.E. 1976. Prosimian learning capacities. *Journal of Human Evolution* 5(6): 599-617
- Epstein, R. 2016. The empty brain. *Aeon Magazine* disponible en [aeon.co/essays/your-brain-does-not-process-information-and-it-is-not-a-computer](http://aeon.co/essays/your-brain-does-not-process-information-and-it-is-not-a-computer)
- Eslami-Mossallam, B., Schram, R.D., Tompitak, M., van Noort, J. & Schiessel, H. 2016. Multiplexing Genetic and Nucleosome Positioning Codes: A Computational Approach. *PLoS ONE* 11(6): e0156905. doi:10.1371/journal.pone.0156905
- Evans, B.J., Supriatna, J. & Melnick, D. 2001. Hybridization and population genetics of two macaque species in Sulawesi, Indonesia. *Evolution* 55(8): 1686-1702.
- Fagerberg, L., Hällstrom, B.M., Oksvold, P., Kampf, C., Djureinovic, D., Odeberg, J. *et al*. 2014. Analysis of the Human Tissue-specific expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics* 13: 397-406
- Faham, S., Hileman, R.E., Fromm, J.R., Linhardt, R.J. & Rees, D.C. 1996. Heparin Structure and Interactions with Basic Fibroblast Growth Factor. *Science* 271: 1116-1120

- Fasick, J.I., Cronin, T.W., Hunt, D.M., Robinson, P.R. 1998. The visual pigments of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *Visual Neuroscience* 15 (4):643-651
- Fleming, R.J. 1998. Structural conservation of Notch receptors and ligands. *Cell & Developmental Biology* 9:599-607
- Footo, A.D., Liu, Y., Thomas, G.W.C., Vinar, T., Alföldi, J., Deng, J., Dugan, S., van Elk, C.E., Hunter, M.E., Joshi, V., Khan, Z., Kovar, C., Lee, S.L., Lindblad-Toh, K., Mancina, A., Nielsen, R., Qin, X., Qu, J., Raney, B.J., Vijay, N., Wolf, J.B.W., Hahn, M.W., Muzny, D.M., Worley, K.C., Gilbert, M.T.P. & Gibbs, R.A. 2014. Convergent evolution of the genomes of marine mammals. *Nature Genetics*. (doi:10.1038/ng.3198)
- Fragaszy, D., Izar, P., Visalberghi, E., Ottoni, E.B. & Gomez de Oliveira, M. 2004. Wild Capuchin Monkeys (*Cebus libidinosus*) Use Anvils and Stone Pounding Tools. *American Journal of Primatology* 64: 359-366
- Frankish, K. 2016. The mind isn't locked in the brain but extends far beyond it. *Aeon Magazine* disponible en [aeon.co/ideas/the-mind-isn-t-locked-in-the-brain-but-extends-far-beyond-it](http://aeon.co/ideas/the-mind-isn-t-locked-in-the-brain-but-extends-far-beyond-it)
- Fripp, D., Owen, C., Quintana-Rizzo, E., Shapiro, A., Buckstaff, K., Jankowski, K., Wells, R. & Tyack, P. 2005. Bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) calves appear to model their signature whistles on the signature whistles of community members. *Animal Cognition* 8: 17-26
- Frith, C.D. & Frith, U. 2012. Mechanisms of Social Cognition. *Annu. Rev. Psychol.* 63: 287-313
- Galef, B.G. & Laland, K.N. 2005. Social Learning in Animals: Empirical Studies and Theoretical Models. *BioScience* 55 (6): 489-499
- Galef, B.G. Jr. 1992. THE QUESTION OF ANIMAL CULTURE. *Human Nature*, 3(2): 157-178
- Galef, B.G. Jr. 2003. Social Learning: Promoter or inhibitor of Innovation? En Reader, S.M. & Laland, K.N. (Eds.) *ANIMAL INNOVATION*. Oxford University Press, UK, p:137-152
- Gallup, G.G. Jr. 1970. Chimpanzees: Self-Recognition. *Science* 167, 86-87
- Garnier, J., Osguthorpe, D.J. & Robson, B. 1978. Analysis of the accuracy and implications of simple methods for predicting the secondary structure of globular proteins. *Journal of Molecular Biology*. 120(1):97-120
- Gatesy, J., Geisler, J.H., Chang, J., Buell, C., Berta, A., Meredith, R.W., Springer, M.S. & McGowen, M.R. 2013. A phylogenetic blueprint for a modern whale. *Mol. Phylogenet. Evol.* 66(2).
- GenCards (consultado Octubre 2015) en [www.genecards.org](http://www.genecards.org)  
*APOE*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APOE](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APOE)  
*ARRB2*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ARRB2](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ARRB2)  
*COMT*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=COMT](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=COMT)  
*CLDN5*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CLDN5](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CLDN5)  
*CLOCK*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CLOCK](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CLOCK)  
*DRD2*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD2](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD2)  
*DRD3*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD3](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD3)  
*GABRA2*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GABRA2](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GABRA2)  
*GSK3A*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSK3A](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSK3A)  
*HTR1A*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR1A](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR1A)  
*MAOA*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MAOA](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MAOA)  
*NLGN3*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NLGN3](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NLGN3)  
*NOTCH4*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NOTCH4](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NOTCH4)  
*PICALM*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PICALM](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PICALM)  
*PLP1*: [www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLP1](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLP1)
- Giles, J. 2005. Special Report Internet enciclopedias go head to head. *Nature* 438, 900-901

- Goodman, M., Sterner, K.N., Islam, M., Uddin, M., Sherwood, C.C., Hou, P. Z.-C., Lipovich, L., Grossman, L.I. & Wildman, D.E. 2009. Phylogenetic analyses reveal convergent patterns of adaptive evolution in elephant and human ancestries. *PNAS*. 106 (49):20874-20829
- Griebel, U. & Schmid, A. 2002. SPECTRAL SENSITIVITY AND COLOR VISION IN THE BOTTLENOSE DOLPHIN (*TURSIOPS TRUNCATUS*). *Mar. Fresh, Behav. Physiol.* 35 (3): 129-137
- Grimsby, J., Chen, K., Wang, L.-J., Lan, N.C., & Shih, J.C. 1991. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88: 3637-3641
- Guinet, C. & Bouvier, J. 1995. Development of intentional stranding hunting techniques in killer whale (*Orcinus orca*) calves at Crozet Archipelago. *Canadian Journal of Zoology*, 73: 27-33
- Gygax, L. 2002. Evolution of group size in the superfamily Delphinoidea (Delphinidae, Phocoenidae and Monodontidae): a quantitative comparative analysis. *Mammal. Rev.* 32(4):295-314
- Handford, P.A., Mayhew, M. Baron, M., Winship, P.R., Campbell, I.D. & Brownlee, GG. 1991. Key residues involves in calcium-binding motifs in EGF-like domains. *Nature*, 351: 164-167.
- Harvey, P.H. & Pagel, M.D. 1991. *The Comparative Method in Evolutionary Biology*. Oxford University Press, EEUU, pp. 38-49, 71-77
- Hatters, D.M., Peters-Libeu, C.A. & Weisgraber, K.H. 2006. Apolipoprotein E structure: insights into function. *TRENDS in Biochemical Sciences* 31(8)
- Heithaus, M. 2001. Predators-prey and competitive interactions between sharks (Order Selachii) and dolphins (suborder Odontoceti): a review. *Journal of Zoology* 253, 53-68
- Hibert, M., Trumpp-Kallmeyer, S., Bruinvels, A. & Hoflack, J. 1991. Three-Dimensional Models of Neurotransmitter G-Binding Protein-Coupled Receptors. *Molecular Pharmacology*. 40:8-15
- Herman, L. & Forestell, P. 1985. Reporting presence or absence of named objects by a language-trained dolphin. *Neuroscience & Behavioral Reviews* 9: 667-681
- Herman, L.M., Richards, D.G. & Wolz, J.P. 1984. Comprehension of sentences by bottlenose dolphins. *Cognition*, 16: 129-219
- Hof, P.R., Chanis, R. & Marino, L. 2005. Cortical complexity in cetacean brains. *The Anatomical Record Part A*, 287A: 1142-1152
- Hopper, L.M., Holmes, A.N., Williams, L.E. & Brosnan, S.F. 2013. Dissecting the mechanisms of squirrel monkey (*Saimiri boliviensis*) social learning. *PeerJ*. DOI 10.7717/peerj.13
- Hostetter, A.B., Russell, J.L., Freeman, H. & Hopkins, W.D. 2007. Now you see me, now you don't: evidence that chimpanzees understand the role of eyes in attention. *Anim. Cogn.* 10(1): 55-62
- Hoyer, D., Hannon, J.P. & Martin, G.R. 2002. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 71(4):533-554
- Wikipedia en [en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org) con búsqueda de palabras: [Fitness \(biology\)](#), [memory](#), [attention](#), [perception](#), [language](#) y [learning](#) (consultado 14 de enero de 2016, 13:53 hrs)
- Huang, S.-L., Chou, L.-S., Shih, N.-T. & Ni, I-H. 2011. Implication of life history for prenatal investment in cetaceans. *Marine Mammal Science* 27(1):182-194
- Huffman, M.A. 1984. Stone-play of *Macaca fuscata* in Arashiyama B troop: Transmission of a non-adaptive behavior. *Journal of Human Evolution* 13 (8): 725-735
- Ingram, J.N. & Wood, W.A. The role of lysine residues in the activity of 2-keto-3-deoxy-6-phosphogluconate aldolase. *Journal of Biological Chemistry*. 240:4146-4151
- Inoue-Murayama, M. 2009. Genetic polymorphism as a background of human animal behavior. *Animal Science Journal* 80, 113-120
- Inoue, S. & Matsuzawa, T. 2007. Working memory of numerals in chimpanzees. *Current Biology* 17 (23): pR1004-R1005
- IUCN of Threatened Species (2015):  
*Macaca cyclopis* [dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12550A3355290.en](http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12550A3355290.en)  
*Macaca fuscata* [dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12552A3355997.en](http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12552A3355997.en)  
*Macaca maura* [dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12553A3356200.en](http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12553A3356200.en)

- Macaca mulatta* [dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12554A3356486.en](https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12554A3356486.en)
- Macaca nigra* [dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12556A3357272.en](https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12556A3357272.en)
- Macaca tonkeana* [dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12563A3359793.en](https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T12563A3359793.en)
- Janmaat, K.R.L., Ban, S.D. & Boesch, C. 2013. Chimpanzees use long-term spatial memory to monitor large fruit trees and remember feeding experiences across seasons. *Animal Behaviour*, 86: 1183-1205
- Janmaat, K.R.L., Ban, S.D. & Boesch, C. 2013. Chimpanzees use long-term spatial memory to monitor large fruit trees and remember feeding experiences across seasons. *Animal Behaviour*, 86: 1183-1205
- Jiang, Q., Lee, C.Y.D., Mandrekar, S., Wilkinson, B., Cramer, P., Zelcer, N., Mann, K., Lamb, B., Willson, T.M., Collins, J.L., Richardson, J.C., Smith, J.D., Comery, T.A., Riddell, D., Holtzman, D.M., Tontonoz, P. & Landreth, G.E. 2008. *Neuron* 58 (5):681-693
- Kadakkuzha, B.M. & Puthanvettil, S.V. 2013. Genomics and proteomics in solving brain complexity. *Molecular BioSystematics* 9: 1807-1821
- Kahn, K. & Bruice, T.C. 2000. Transition-State and Ground-State Structures and Their Interaction with the Active-Site Residues in Catechol *O*-Methyltransferase. *J. Am. Chem. Soc.* 122: 46-51
- Kanthaswamy, S., Satkoski, J., George, D., Kou, A., Erickson, B.J.-A. & Smith, D.G. 2008. Interspecies hybridization and the stratification of nuclear genetic variation of Rhesus (*Macaca mulatta*) and long-tailed macaques (*Macaca fascicularis*). *J. Primatol.* 29(5):1295-1311
- Kim, D.S., Wang, Y., Oh, H.J., Lee, K. & Hahn, Y. 2014. Frequent loss and alteration of the *MOXD2* gene in catarrhines and whales: a possible connection with the evolution of olfaction. *PLoS ONE* 9(8): e104085
- Kimble, J. & Simpson, P. 1997. The Lin-12/Notch signaling pathway and its regulation. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 13: 333-361
- Koblika, B.K., Frielle, T., Collins, S. & Caron, M.G. 1987. An intronless gene encoding a potential member of the family of receptors coupled to guanine nucleotides regulatory proteins. *Nature* 329(6134):75-79
- Kodoyianni, V., Maine, E.M. & Kimble, J. 1992. Molecular Basis of Loss-of-Function Mutations in the *glp-1* Gene of *Caenorhabditis elegans*. *Molecular Biology of the Cell*, 3: 1199-1213
- Kojika, S. & Griffin, J.D. 2001. Notch receptors and hematopoiesis. *Experimental Hematology* 29(9):1041-1052
- Kopps, A.M., Ackerman, C.Y., Sherwin, W.B., Allen, S.J., Bejder, L. & Krützen M. 2014. Cultural transmission of tool use combined with habitat specializations leads to fine-scale genetic structure in bottlenose dolphins. *Proc. R. Soc. B*, 281: 20133245
- Kovas, Y. & Plomin, R. 2006. Generalist genes: implications for the cognitive sciences. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 10(5): 198-203
- Kosakovsky Pond, S.L., Frost, S. D. W. & Muse, S.V. 2005. HyPhy: hypothesis testing using phylogenies. *Bioinformatics* 21: 676-679.
- Krützen, M., Mann, J., Heithaus, M.R., Connor, R.C., Bejder, L. & Sherwin, W.B. 2005. Cultural transmission of tool use in bottlenose dolphins. *PNAS*, 102 (25): 8939-8943
- Lefebvre, L. 2000. 17. *Feeding innovations and their cultural transmission in bird populations* en Hayes, C. & Huber, L. (Eds.) *The Evolution of Cognition*, MIT Press, pp. 311-328
- Lewontin, R.C., Rose, S. & Kamin, L.J. 1987. No está en los Genes: racismo, genética e ideología. *Editorial Crística S.L.*, España (Obra original publicada en 1984), 404 páginas.
- Lipscomb, L.A., Gassner, N.C., Snow, S.D., Eldridge, A.M., Baase, W.A., Drew, D.L. & Matthews, B.W. 1998. Context-dependent protein stabilization by methionine-to-leucine substitution shown in T4 lysozyme. *Protein Sci.* 7(3):765-773
- Liu, Y., Cotton, J.A., Shena, B., Han, X., Rossiter, S.J. & Zhang, S. 2010. Convergent sequence evolution between echolocating bats and dolphins. *Current Biology*, 20(2)

- MacLean, E.L. & Hare, B. 2011. Bonobos and chimpanzees infer the target of another's attention. *Anim. Behav.* 83(2): 345-353
- Malhotra, A.K., Kestler, L.J., Mazanti, C., Bates, J.A., Goldberg, T. & Goldman D. 2002. A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *The American Journal of Psychiatry.* 159(4):652-654
- Männistö, P. & Kakkola, S. 1999. Catechol-*O*-methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the New Selective COMT Inhibitors. *Pharmacological Reviews.* 51(4):593-628
- Marino, L., Connor, C.R., Fordyce, R.E., Herman, L.M., Hof, P.R., Lefebvre, L. Lusseau, D., McCowan, B., Nimchinsky, E.A., Pack, A.A., Rendell, L. Reidenberg, J.S., Reiss, D., Uhen, M.D., Van der Gucht, E. & Whitehead, H. 2007. Cetaceans have complex brains for complex cognition. *PLoS Biology* 5(6): e139. doi:10.1371/journal.pbio.0050139
- Marino, L. 2002. Convergence of Complex Cognitive Abilities in Cetaceans and Primates. *Brain, Behaviour and Evolution* 59:21-32
- Marino, L. 1998. A comparison of encephalization between odontocete cetaceans and anthropoid primates. *Brain, Behaviour and Evolution.*
- Martin-Ordas, G., Berntsen, D. & Call, J. 2013. Memory for Distant Past Events in Chimpanzees and Orangutans. *Current Biology* 23: 1438-1441
- Masango, S., Caltabiano, G., Pou, C., Varela Liste, M.J., & Milligan, G. 2015. Analysis of Humane Dopamine Receptor D3 Quaternary Structure. *J. Biol. Chem.* 290(24): 15146-15162
- Masjost, B. 2000. *Structure-based design, synthesis, and in vitro evaluation of bisubstrate inhibitors for catechol-o-methyltransferase (COMT)*. Tesis Doctorado. Swiss Federal Institute of Technology Zurich pp: 3-8
- Mass, A.M. & Supin, A.YA. 2007. Adaptive Features of Aquatic Mammals' Eye. *The Anatomical Record*, 290:701-715
- Matsuzawa, T. 1985. Colour Naming and Clasification in a chimpanzee (*Pan troglodytes*). *Journal of Human Evolution*, 14, 283-291
- McGrew, W.C. 1998. CULTURE IN NONHUMAN PRIMATES? *Annu. Rev. Anthropol.* 27:301-328
- McGrew, W.C. 2001. 9. *The Nature of Culture: Prespects and Pitfalls of Cultural Primatology* en de Waal, F.B.M. (Ed.) What Primate Behaviour Can Tell Us About Human Social Evolution. Harvard University Press, pp: 231-254.
- McKinnon, S. 2012. Genética neoliberal: mitos y moralejas de la psicología evolucionista. (Traducción de Victoria Schussheim). FCE, México (Obra original publicada en 2005), 173 páginas.
- McMillan, F.D. (Ed.) 2005. *Mental Health and Well-Being in Animals*. Blackwell Publishing, Reino Unido. 300 páginas
- Medrano, L. 2009. *La evolución de los cetáceos* en Morrone, J.J.P & Magaña, P. (Eds.) Evolución Biológica: Una visión actualizada de la revista Ciencias, Facultad de Ciencias, UNAM. Pp:572-581
- Mercado III, E. & DeLong, C.M. 2010. Dolphin Cognition: Representations and Processes in Memory and Perception. *International Journal of Comparative Psychology*, 23, 344-378
- Mercado III, E., Uyeyama, R.K., Pack, A.A. & Herman, L.M. 1999. Memory of action events in the bottlenose dolphin. *Anim. Cogn.* 2: 17-25
- Merritt, D., MacLean, E.L., Jaffe, S. & Brannon, E.M. 2007. A comparative analysis of serial ordering in ring-tailed lemurs (*Lemur catta*). *Journal of Comparative Psychology* 121(4): 363-371
- Mirceta, S., Signore, A.V., Burns, J.M., Cossins, A.R., Campbell, K.L. & Berennrink, M. 2013. Evolution of Mammalian Diving Capacity Traced by Myoglobin Net Surface Charge. *Science.* 340 (DOI: 10.1126/science.1234192)

- Missale, C., Nash, R.S., Robinson, S.W., Jaber, M. & Caron, M.G. 1998. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews*. 78(1): 189-225
- Mogensen, L., Kinze, C.C., Werge, T. & Rasmussen, H.B. 2006. Identification and Characterization of Tandem Repeat in Exon III of the Dopamine Receptor D4 (*DRD4*) Gene in Cetaceans. *Journal of Heredity* 3: 279-284
- Moore, M.A.S., Han, W. & Ye, Q. 2001. 28. *Notch signaling during hematopoiesis* en Zion, L.I. (Ed.) 2001. *Hematopoiesis A Developmental Approach*, Oxford University Press, UK, pp. 323.
- Mosavi, L.K., Cammet, T.J., Desrosiers, D.C. & Peng, Z. 2004. The ankyrin repeat as molecular architecture for protein recognition. *Protein Science*. 13(6): 1435-1448
- Müller, G.B. 2007. Evo-devo: extending the evolutionary synthesis. *Nature Reviews in Genetics* pp:1-7
- Nackley, A.G., Shabalina, S.A., Tchivileva, I.E., Satterfield, K., Korchynskyi, O., Makarov, S.S., Maixner, W. & Diatchenko, L. 2006. Human Catechol-*O*-Methyltransferase Haplotypes Modulate Protein Expression by Altering mRNA Secondary Structure. *Science*. 314: 1930-1933
- Nei, M. & Kumar, S. 2000. *Molecular Evolution and Phylogenetics*. Oxford University Press, New York.
- Neve, K.A., Seamans, J.K. & Trantham-Davidson, H. 2004. Dopamine Receptor Signaling. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 24(3): 165-205
- Noad, M.J., Cato, D.H., Bryden, M.M., Jenner, M.-N. & Jenner, K.C.S. 2000. Cultural revolution in whale songs. *Nature* 408, 537 (doi:10.1038/35046199)
- Norton, L.H., Kittles, R.A., Parra, E., McKeigue, P., Mao, X., Cheng, K., Canfield, V.A., Bradley, D.G., McEvoy, B. & shriver, M.D. 2006. Genetiv Evidence for the Convergent Evolution of Light Skin in Europeans and East Asians. *Mol. Biol. Evol.* 24(3): 710-722
- Ochoa, C. & Barahona, A. 2014. *El Jano de la Morfología: de la homología y la homoplasia, historia, debates y evolución*. Universidad Nacional Autónoma de México y Centro de Estudios Filosóficos, Políticos y Sociales Vicente Lombardo Toledano. Pp. 133-188
- Oeschläger, H.A. & Oeschläger, J.S. 2002. *Brain* en Perrin, W.F., Würsig, B. & Thewissen, J.M.G. (Eds.) *Encyclopedia of marine mammals*, Academic Press, E.E.U.U. pp. 133-158
- Oftedal, O.T. 1997. Lactation in Whales and Dolhins: Evidence of Divergence Between Baleen- and Toothed-Species. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 2(3):205-230
- Oftedal, O.T. 2000. Animal Nutrition and Metabolism Group Symposium on “Regulation of maternal reserves and effects on lactation and the nutrition of young animals”: Use of maternal reserves as a lactation strategy in large mammals. *Proceedings of the Nutrition Society* 59: 99-106
- Ogawa, L.M. & Vallender, E.J. 2014. Evolutionary conservation in genes underlying human psychiatric disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*. 8,283.
- Pack, A.A. & Herman, L.M. 2006. Dolphin Social Cognition and Joint Attention: Our Current Understanding. *Aquatic Mammals* 32(4): 443-460
- Patterson, E.M. & Mann, J. 2011. The ecological conditions that favor tool use and innovation in wild bottlenose dolphins (*Tursiops sp.*). *PLoS One* 6(7): e22243
- Parker, J., Tsahkogeorga, G., Cotton, J.A., Liu, Y., Provero, P., Stupka, E. & Rossiter, S.J. 2013. Genome-wide signatures of convergent evolution in echolocating mammals. *Nature* (doi:10.1038/nature12511)
- Pavé, A. 2006. *Chapter 2 Biological and ecological systems Hierarchical organisation* en Pumain, D. (Ed.) 2006. *Hierarchy in Natural and Social Sciences*. Springer, Netherlands. pp. 39-70
- Perelman, P., Johnson, W.E., Christian Roos, C., Seuánez, H.N., Horvath, J.E., Moreira, M.A.M., Kessing, B., Pontius, J., Roelke, M., Rumpler, Y., Schneider, M.P.C., Silva, A., O'Brien, S.J. & Pecon-Slatery, J. 2011. A Molecular Phylogeny of Living Primates. *PLOS genetics*. 7:3.

- Perry, S. 2011. Social traditions and social learning in capuchin monkeys (*Cebus*) *Philos. Trans. R. Soc. B.* 366 (1567) (DOI: 10.1098/rstb.2010.0317)
- Povinelli, D.J., Bering, J.M. & Giambrone, S. 2003. *Chimpanzees' "Pointing": Another Error of the Argument by Analogy?* en Kita, S. (Ed.) 2003. Pointing Where language, Culture and Cognition Meet. New Jersey, Lawrence Erlbaum Associates, Inc. pp. 35-68
- Premack, D. 1988. "Does the chimpanzee have a theory of mind" revisited. en Byrne, R.W. & Whiten, A. (Eds.) 1988., *Machiavellian intelligence: Social expertise and the evolution of intellect in monkeys, apes, and humans* Oxford University Press, EEUU., . pp. 160–179
- Purvis, A. 1995. A composite estimate of primate phylogeny. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 348.
- Pyle, P., Schramm, M.J., Keiper, C. & Anderson, S.D. 1999 Predation on a white shark (*Carcharodon carcharias*) by a killer whale (*Orcinus orca*) and a possible case of competitive displacement. *Mar Mamm Sci* 15:563–568
- Rasmus, F. 2006. Genes, brain, and cognition: a roadmap for the cognitive scientist. *Cognition* 101: 247-269
- Raymond, J.R., Mukhin, Y.V., Gettys, T.W. & Garnovskaya, M.N. 1999. The recombinant 5-HT1A receptor: G protein coupling and signalling pathways. *British Journal of Pharmacology* 127, 1751-1764
- Reader, S.M., Hager, Y. & Laland, K.N. 2011. The evolution of primate general and cultural intelligence. *Phyl. Trans. R. Soc. B* 366:1017-1027
- Reavley, N.J., Mackinnon, A.J., Morgan, A.J., Alvarez-Jimenez, M., Hetrick, S.E., Killackey, E., Nelson, B., Purcell, R., Yap, M.B.H. & Jorm, A.F. 2012. Quality of information sources about mental disorders: a comparison of Wikipedia with centrally controlled web and printed sources. *Psychological Medicine* 42(8):1753-1762
- Rendell, L. & Whitehead, H. 2001. Culture in whales and dolphins. *Behavioral and Brain Sciences* 24, 309-382
- Reuter, M., Peters, K., Schroeter, K., Koebke, W., Lenardon, D., Bloch, B., Henning, J. 2005. The influence of the dopaminergic system on cognitive functioning: A molecular genetic approach. *Behavioural Brain Research* 164: 93-99
- Riesch, R., Barrett-Lennard, L.G., Ellis, G.M., Ford, J.K.B. & Deecke, V.B. 2012. Cultural traditions and the evolution of reproductive isolation: ecological speciation in killer whales? *Biological Journal of the Linnean Society* 106, 1-17
- Ripoll, T. & Vauclair, J. 2001. Can culture be inferred only from the absence of genetic and environmental actors? en Rendell, L. & Whitehead, H. 2001. Culture in whales and dolphins. *Behavioral and Brain Sciences* 24, 309-382
- Rizzolatti, G. & Craighero, L. 2004. The mirror-neuron system. *Anny. Rev. Neurosci.* 27: 169-192
- Ronquist, F., Teslenko, M., van der Mark, P., Ayres, D.L., Darling, A., Höhna, S., Larget, B., Liu, L., Suchard, M.A. & Huelsenbeck, J.P. 2012. MrBayes 3.2: Efficient Bayesian Phylogenetic Inference and Model Choice Across a Large Model Space. *Syst. Biol.* 61 (3).
- Roth, G. & Dicke, U. 2005. Evolution of the brain and intelligence. *TRENDS in Cognitive Sciences* 9(5): 250-257
- Sakamoto, K., Chao, W.S., Katsube, K. & Yamaguchi, A. 2005. Distinct roles of EGF repeats for the Notch signaling system. *Exp. Cell. Res.* 302(2): 281-291
- Santos, L.R. , Barnes, J.L. & Mahajan, N. 2005a. Expectations in numerical events in four lemur species (*Eulemur fulvus*, *Eulemor mongoz*, *Lemur catta* and *Varecia rubra*). *Animal Cognition* 8(4): 253-262
- Santos, L.R., Mahajan, N. & Barnes, J.L. 2005b. How prosimian primates represent tolos: experiments with two lemur species (*Eulemur fulvus* and *Lemur catta*). *Journal of Comparative Psychology* 119(4): 394-403
- Sapolsky, R.M. & Share, L.J. 2004. A Pacific Culture among Wild Baboons: Its Emergence and Transmission. *PLOS Biology* (DOI: 10.1371/journal.pbio.0020106)

- Sargeant, B.L. & Mann, J. 2009. Developmental evidence for foraging traditions in wild bottlenose dolphins. *Animal Behaviours* 78: 715-721
- Savage-Rumbaugh, E.S. , Pate, J.L., Lawson, J., Smith, T. & Rosenbaum, S. 1983. Can a chimpanzee make a statement? *Journal of Experimental Psychology: General*, 112(4): 457-492
- Savarese, T.M., Wang, C.-D. & Fraser, F.M. 1992. Site-directed Mutagenesis of the Rat m1 Muscarinic Acetylcholine Receptor. *The Journal of Biological Chemistry* , 267(16): 11439-11448
- Savtis, J., Lucki, I., Drevets, W.C. 2009. 5-HT1A Receptor Function in Major Depressive Disorder. *Prog. Neurobiol.* 88(1): 17-31
- Sedgwick, S.G. & Smerdon, S.J. 1999. The ankyrin repeat: a diversity of interaction on a common structural framework. *TiBS* 24: 311-316
- Seed, A., Emery, N. & Clayton, N. 2009. Intelligence in Corvids and apes: a case of Convergent Evolution? *Ethology* 115, 401-420
- Semendeferi, K. & Damasio, H. 2000. The brain and its main anatomical subdivisions in living hominoids using magnetic resonance imaging. *Journal of Human Evolution* 38: 317-332 doi: 10.1006/jhev.1999.0381
- Seshadri, S., Fitzpatrick, A.L., Ikram, M., *et al.* 2010. Genome-wide Analysis of Genetic Loci Associated with Alzheimer's Disease. *JAMA* 18, 1832-1840
- Shuvaev, V.V. & Siest, G. 2000. Heparin specifically inhibits binding of apolipoprotein E to amyloid . *Neuroscience Letters*. 280(2): 131-134
- Sjöstedt, E., Fagerberg, L., Hallström, B.M., Häggmark, A., Mitsios, N., Nilsson, P., *et al.* 2015 Defining the Human Brain Proteome Using Transcriptomics and Antibody-Based Profiling with a Focus on the Cerebral Cortex. *PLoS ONE* 10(6): e0130028.
- Smolker, R., Richards, A. Connor, R., Mann, J. & Berggren, P. 1997. Sponge carrying by dolphins (Delphinidae, *Tursiops sp.*): A foraging specialization involving tool use?. *Ethology* 103: 454-465
- Stewart, C-B., Schilling, J.W. & Wilson, A.C. 1987. Adaptive evolution in the stomach lysozymes of foregut fermenters. *Nature* 330, 401-404
- Strittmatter, W.J., Weisgraber, K.H., Huang, D.Y., Dong, L-M., Salvesen, G.S., Pericak-Vance, M., Schmechel, D., Saunders, A.M., Goldgaber, D. & Roses, A.D. 1993. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid peptide: Isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 8098-8102
- Tagliatalata, J.P., Russell, J.L., Schaeffer, J.A. & Hopkins, W.D. 2011. Chimpanzee Vocal Signaling Point to a Multimodal Origin of Human Language. *PLoS ONE* 6(4): e18852
- Tamura, K. , Stecher, G., Peterson, D., Filipinski, A. & Kumar, S. 2013. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 30 (12).
- Thompson, J.D., Higgins, D.C. & Gibson, T.J. 1994. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucl. Acids Res.* 22 (22).
- Tjerenberg, L.O., Callaway, D.J., Tjerenberg, A., Hahne, s., Lilliehöök, C., Terenius, L., Thyberg, J. & Nordstedt, C. 1999. A molecular model of alzheimer amyloid beta-peptide fibril formation. *J. Biol. Chem.* 274(18):12619-12625
- Tomonaga, M- & Kaneko, T. 2014. What did you choose just now? Chimpanzee's short-term retention of memories of their own behavior. *PeerJ* (DOI 10.7717/peerj.637)
- Tomonaga, M, Uwano, Y. & Saito, T. 2014. How dolphins see the world: A comparison with chimpanzees and humans. *Scientific Reports* 43:3717
- Turnbridge, E.M., Weinberg, D.R. & Harrison, P.J. 2006. A novel protein isoform of catechol O-methyltransferase (COMT): brain expression analysis in schizophrenia and bipolar disorder and effect of Val158Met genotype. *Molecular psychiatry* 11: 116-117
- Tuteja, N. 2009. Signaling through G protein coupled receptors. *Plant Signal Behav.* 4(10):942-947

- van Schaik, C.P., Ancrenaz, M., Borgen, G., Galdikas, B., Knott, C.D., Singleton, I., Suzuki, A., Utami, S.S. & Merrill, M. 2003. Orangutan Cultures and the Evolution of Material Culture. *Science* 299: 102-105
- Viljoen, P.J. 1989. Spatial distribution and movements of elephants (*Loxodonta africana*) in the northern Namib desert region of 40 Kaokoveld, South West Africa Namibia. *J. Zool.* 219, 1 – 19
- Visalberghi, E. & Fragaszy, D.M. 1990. Food-washing behaviour in tufted capuchin monkeys, *Cebus apella*, and crab-eating macaques, *Macaca fascicularis*. *Anim. Behav.* 40, 829-836
- Wagner, G.P. 1989. The biological homology concept. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 20: 51-69
- Wheeler, J.C., Chikhi, L. & Bruford, M.W. 2004. Chapter 23: Genetic Analysis of the Origins of Domestic South American Camelids in *Documenting Domestication new genetic and archaeological paradigms*, Zeder, M.A., Bradley, D.G., Emshwiller, E. & Smith, B.D. (Editors). Pp: 331-343.
- Whitehead, H. 2003. *Sperm Whales: Social Evolution in the Ocean*. The University of Chicago Press, E.E.U.U. pp:188-200, 286-315
- Whiten, A., Goodall, J., McGrew, W.C., Nishida, T., Reynolds, V., Sugiyama, Y., Tutin, C.E.G., Wrangham, R.W. & Boesch, C. 1999. Cultures in chimpanzees. *Letters to Nature* 399: 682-685
- Whiten, A. & van Schaik, C.P. 2007. The evolution of animal ‘cultures’ and social intelligence. *Phil. Trans. R. Soc. B* 362, 603-620
- Whiten, A. 2000. Primate Culture and Social Learning. *Cognitive Science* 24 (3): 477-508
- Whiten, A. 2005. The second inheritance system of chimpanzees and humans. *Nature* 437, 52-55
- Williams, L., Gibson, S., McDaniel, M., Bazzel, J., Barnes, S. & Abee, C. 1994. Allomaternal interactions in the Bolivian squirrel monkey (*Saimiri boliviensis boliviensis*). *American Journal of Primatology* 34(2):145-156
- Würsig, B. 1978. Occurrence and Group organization of Atlantic bottlenose Porpoises (*Tursiops truncatus*) in an Argentine bay. *Biological Bulletin* 154, 348-359
- Xu, H., Liu, Y., He, G., Rossiter, S.J. & Zhang, S. 2013. Adaptive evolution of tight junction protein claudin-14 in echolocating whales. *Gene* (530): 208-214
- Yeni-Komshian, G.H. & Benson, D.A. 1976. Anatomical study of cerebral asymmetry in the temporal lobe of humans, chimpanzees, and Rhesus monkeys. *Science* 192 (4237): 387-389
- Zakon, H.H., Lu, Y., Zwickl, D.J. & Hills, D.M. 2006. Sodium channel genes and the evolution of diversity in communication signals of electric fishes: Convergent molecular evolution. *PNAS*, 103(10): 3675-3680
- Zhang, J. & Kumar, S. 1997. Detection of Convergent and Parallel Evolution at the Amino Acid Sequence Level. *Mol. Biol. Evol.* 14 (5): 527-536
- Zhou, X., Xu, S., Yang, Y., Zhou, K & Yang, G. 2011. Phylogenomic analyses and improved resolution of Cetartiodactyla. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 61:255-264.
- Zuberbühler, K. & Jenny, D. 2002. Leopard predation and primate evolution. *Journal of Human Evolution* 43: 873-886

#### Referencias Tabla 4.

1. Seshadri, S., Fitzpatrick, A.L., Ikram, M., et al. 2010. Genome-wide Analysis of Genetic Loci Associated with Alzheimer’s Disease. *JAMA* 18, 1832-1840
2. Chahrour, M.H., Yu, T.W., Lim, E.T., Ataman, B., Coulter, M.E., Hill, R.S., Stevens, C.R., Shubert, C.R., ARRA Autism Sequencing Collaboration, Greenber, M.E., Gabriel, S.B. & Walsh C.A. 2012. Whole-Genome Sequencing and Homozygosity Analysis Implicate Depolarization-Regulated Neuronal Genes in Autism. *PLoS Genetics* 8, 1-9
3. Harrison, P.J. & Weinber, D.R. 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: in the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 10, 40-68

4. Vacic, V., McCarthy, S., Malhotra, D., Murray, F., Choy, H., Peoples, A., Makarov, V., Yoon, S., Bhandari, A., Corominas, R., Iakoucheva, L.M., Krastoshevsky, O., Krause, V., Larach-Walters, V., Welsh, D.K., Craig, D., Kelsoe, J.R., Gershon, E.S., Leal, S.M., Dell Aquila, M., Morris, D.W., Gill, M., Corvin, A., Insel, P.A. McClellan, J., King, M., Karayiorgou, M., Levy, D.L., DeLisi, L.E. & Sebat, J. 2011. Duplications of the neuropeptide receptor gene *VIPR2* confer significant risk for schizophrenia. *Nature* 471, 499-503
5. Gauthier, J., Champagne, N., Lafrenière, R.G., Xiong, L., Spiegelman, D., Brustein, E., Lapointe, M., Peng, H., Côté, M., Noreau, A., Hamdan, F.F., Addinton, A.M., Rapoport, J.L., DeLisi, L.E., Krebs, M., Joobor, R., Fathalli, F., Mouaffak, F., Haghghi, A.P., Néri, C., Dubé, M., Samuels, M.E., Marineau, C., Stone, E.A., Awadalla, P. Barker, P.A., Carbonetto, S., Drapeau, P., Rouleau, G.A. & SD2 Team. 2010. De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffoldin protein *SHANK3* in patients ascertained for schizophrenia. *PNAS* 107, 7863-7868
6. Bekris, L.M., Yu, C., Bird, T.D., & Tsuang, D.W. 2010. Genetics of Alzheimer Disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 23, 213-227
7. Bishop, D.M.V. 2002. Putting language genes in perspective. *TRENDS in Genetics* 18, 57-59
8. Comings, D.E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., Wu, S., Muhleman, D., Blake, H., Chiu, F., Wang, E., Farwell, K., Darakjy, S., Baker, R., Dietz, G., Saucier, G. & MacMurray J.P. 2000. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin. Genet.* 58, 31-40
9. Wadell, S. & Quinn, W.G. 2001. Flies, Genes and Learning. *Ann. Rev. Neurosci.* 24: 1283-1290
10. Verhaaren, B.J. Vernooij, M.W., Koudstaal, P.J., Uitterlinden, A.G., van Duijn, C.M., Hofman, A., Breteler, M.M.B. & Ikram, M.A. 2013. Alzheimer's Disease Genes and cognition in Nondemented General Population. *Biol. Psychiatry* 73, 429-434
11. Gharaibeh, M.Y., Batayneh, S., Khabour, O.F. & Daoud, A. 2010. Association between polymorphisms of the *DBH* and *DAT1* genes and attention deficit hyperactivity disorder in children from Jordan. *Experimental and Therapeutic Medicine* 1, 701-705
12. Ma, D.Q., Whitehead, P.L., Menold, M.M., Martin, E.R., Ashley-Koch, A.E., Mei, H., Ritchie, M.D., DeLong, G.R., Abramson, R.K., Wright, H.H., Cuccaro, M.L., Hussman, J.P., Gilbert, J.R. & Pericak-Vance, M.A. 2005. Identification of Significant Association and Gene-Gene Interaction of GABA Receptor Subunit Genes in Autism. *Am. J. Hum. Genet.* 77, 377-388
13. Yrigollen, C.M., Han, S.S., Kochetkova, A., Babitz, T., Chang, J.T., Volkmar, F.R., Leckman, J.F. & Grigorenko, E.L. 2008. Genes Controlling Affiliative Behavior as Candidate Genes for Autism. *Biol. Psychiatry* 63, 911-916
14. Serajee, F.J., Nabu, R., Zhong, H. & Maahbul Huq, A.H.M. 2004. Polymorphisms in Xenobiotic Metabolism Genes and Autism. *J. Child Neurol.* 19, 413-417
15. Bourgeron, T. 2007. The Possible Interplay of Synaptic and Clock Genes in Autism Spectrum Disorders. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 72, 645-654
16. Darki, F., Peyrard-Janvid, M., Matsson, H., Kere, J., & Klingberg, T. 2012. Three Dyslexia Susceptibility Genes, *DYX1C1*, *DCDC2*, and *KIAA0319*, Affect Temporo-Parietal White Matter Structure. *Biol. Psychiatry* 72, 671-676
17. Bull, S.J., Huezio-Diaz, P., Binder, E.B., Cubells, J.F., Ranjith, G., Maddock, C., Miyazaki, C., Alexander, N., Hotopf, M., Cleare, A.J., Norris, S., Cassidy, E., Aitchison, K.J., Miller, A.H. & Pariante, C.M. 2009. functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon- $\alpha$  and ribavirin treatment. *Molecular Psychiatry* 14, 1095-1104
18. Utge, S., Soronen, P., Partonen, T., Loukola, A., Kronholm, E., Pirkola, S., Nyman, E., Porkka-Heiskanen, T. & Paunio, T. 2009. A Population-Based Association Study of

- Candidate Genes for Depression and Sleep Disturbance. *American Journal of Medical Genetics Part B* 153B, 468-476
- 19.Soria, V., Martínez-Amorós, E., Escaramís, G., Valero, J., Pérez-Egea, R., García, C., Gutiérrez-Zotes, A., Puigdemont, D., Bayés, M., Crespo, J.M., Martorell, L., Vilella, E., Labad, A., Vallejo, J., Pérez, V., Menchón, J.M., Estivill, X., Gratacòs, M. & Urretavizcaya, M. 2010. Differential Association of Circadian Genes with Mood Disorders: *CRY1* and *NPAS2* are Associated with Unipolar Major Depression and *CLOCK* and *VIP* with Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 35, 1279-1289
  - 20.Milar, J.K., Pickard, B.S., Mackie, S., James, R., Christie, S., Buchanan, S.R., Malloy, M.P., Chubb, J.E., Huston, E., Baillie, G.S., Thomson, P.A., Hill, E.V., Brandon, N.J., Rain, J., Camargo, L.M., Whiting, P.J., Houslay, M.D., Blackwood, D.H.R., Muir, W.J. & Porteous, D.J. 2005. *DISC1* and *PDE4B* Are Interacting Genetic Factors in Schizophrenia That Regulate cAMP Signaling. *Science* 310, 1187-1191
  - 21.Crespi, B., Summers, K. & Dorus, S. 2007. Adaptive evolution of genes underlying schizophrenia. *Proc. R. Soc. B.* 274, 2801-2810
  - 22.Tischmeyer, W. & Grimm, R. 1999. Activation of immediate early genes and memory formation. *Cell. Mol. Life. Sci.* 55, 564-574
  - 23.Knowles, E.E.M., Carless, M.A., Almeida, M.A.A., Curran, J.E., McKay, D.R., Sprooten, E., Dyer, T.D., Göring, H.H., Olvera, R., Fox, P., Almasay, L., Durggirala, R., Kent, J.W. Jr., Blangero, J. & Glahn, D.C. 2014. Genome-wide Significant Localization for Working and Spatial Memory: Identifying Genes for Psychosis Using Models of Cognition. *Am. J. Med. Genet. Part B* 165 B, 84-94
  - 24.Kaas, G.A., Zhong, C., Eason, D.E., Ross, D.L., Vachhani, R.V., Ming, G., King, J.R., Song, H. & Sweatt, D.J. 2013. TET1 Controls CNS 5-Methylcytosine Hydroxylation, Active dna demethylation, Gene transcription and Memory Formation. *Neuron* 79, 1086-1093
  - 25.Parasaruman. R. & Greenwood, P.M. 2002. The Apolipoprotein E Gene, Attention, and Brain Function. *Neuropsychology* 16, 254-274
  - 26.Duke Han, S., Houston, W.S., Jak, A.J., Eyler, L.T. , Nagel, B.J., Fleisher, A.S., Brown, G.G., Corey-Bloom, J., Salmon, D.P., Thal, L.J. & Bondi, M.W. 2007. Verbal paired-associate learning by APOE genotype in non-demented older adults: fMRI evidence of a right hemispheric compensatory response. *Neurobiol. Aging*, 28(2): 283-247
  - 27.Hooper, C., Killick, R., & Lovestone, S. 2008. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 104(6): 1433-1439.

## **Anexo 1. Enfermedades Mentales: definición y diagnóstico de las 8 enfermedades mentales asociadas a genes analizados en este estudio.**

Una enfermedad mental se define como cualquier síndrome que genera un cambio significativo en la cognición del individuo<sup>15</sup>, su regulación emocional o comportamientos ocasionando un daño en el desarrollo, la psicología y la biología de la mente. Normalmente se asocian con estrés o incapacidad social, laboral, etc. Es necesario tener en cuenta que las respuestas culturalmente esperadas para ciertas situaciones estresantes (e.g. pérdida de un ser querido) o situaciones que involucran al individuo en conflicto con un sector de la sociedad ( por causas políticas, religiosas o sexuales) no son enfermedades mentales, a menos que esté involucrada una disfunción en el individuo. (American Psychiatric Association, 2013)

Hay que considerar que en el diagnóstico de las enfermedades mentales el único procedimiento que se conoce para definir y clasificarlas es de manera categórica por lo que el clínico no puede tomar en cuenta la diversidad de presencia/ausencia de síntomas que puede presentar un individuo. Es importante aclarar que las enfermedades mentales no son categorías absolutas que dividen los límites entre diferentes enfermedades mentales o entre la ausencia o presencia de éstas (American Psychiatric Association, 1994). También es necesario realizar a detalle un análisis etnológico de las enfermedades mentales para poder generar mejores diagnósticos, tratamientos y comprensión de las enfermedades (Aguirre-Samudio *et al.* 2014).

A continuación se definen las enfermedades mentales a partir del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* y *V* (American Psychiatric Association, 1994, 2013) las cuales son de relevancia para esta tesis debido a que se analizan genes asociados a estas.

- Enfermedad de Alzheimer, antes Demencia del Tipo Alzheimer  
Genes Asociados: *APOE* y *GSK3A*

La enfermedad de Alzheimer actualmente se considera un tipo de los desórdenes de deterioro neurocognitivo. Antes se consideraba dentro de las demencias, actualmente se clasifican en desórdenes neurocognitivos mayores o menores (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

---

<sup>15</sup> Para profundizar en la existencia y diagnóstico de enfermedades mentales, estrés, aburrimiento, abuso emocional y bienestar mental en animales ver McMillan, F.D. (Ed.) 2005. *Mental Health and Well-Being in Animals*. Blackwell Publishing, Reino Unido. 300 páginas.

Para diagnosticar cualquier desorden de deterioro neurocognitivo se requiere evidencia de un decaimiento cognitivo en atención compleja, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, lenguaje, cognición social o percepción motora. Esto se detecta a partir de pruebas neuropsicológicas o la detección propia del individuo. Para distinguir la enfermedad de Alzheimer del resto de los desórdenes neurocognitivos debe ocurrir un deterioro gradual, y en un inicio silencioso, en especial pérdida de memoria y capacidad de aprendizaje; también se puede presentar afasia (problemas de lenguaje), apraxia (problemas para realizar actividades motoras sin alteración de la función motora), agnosia (problemas para reconocer objetos sin alteración en los sentidos) o deterioro del funcionamiento ejecutivo (planeación, organización, abstracción, etc.). Estas alteraciones cognitivas afectan el desarrollo laboral, la vida social, etc. (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

Para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer es necesario descartar las alteraciones cognitivas que puedan ser desencadenadas por: a) otras enfermedades que afecten memoria o cognición (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, tumor cerebral, esquizofrenia, etc.), b) condiciones sistémicas como hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico o vitamina B12, neurosífilis, infección por VIH, etc.) y c) condiciones inducidas por sustancias (American Psychiatric Association, 1994).

Esta enfermedad se presenta más común en mujeres, siendo entre el 2-4% de la población mayor de 65 años diagnosticada; son raros los casos donde se presenta en menores de 50 años (DSM-IV,1994). En E.E.U.U., de todos los diagnósticos de Alzheimer, el 7% se presenta en individuos entre los 65 y 74 años, el 53% entre los 75 y 84 años y el 40% en individuos mayores a 85 años. Esta enfermedad involucra del 60% al 90% de los casos de desorden neurocognitivo mayor y tiene una esperanza de vida de 10 a 20 años después del diagnóstico (American Psychiatric Association, 2013).

- Esquizofrenia

Genes Asociados: *CLDN5*, *COMT*, *NOTCH4* y *PLP1*.

La esquizofrenia se distingue por la presencia y larga duración (mayor a un mes) de delirios, alucinaciones, incoherencia o poca organización del lenguaje, comportamientos catatónicos o desorganizados y síntomas como alogia (reducción del lenguaje), disminución en la expresión de emociones afectivas y desmotivación. En algunos casos los delirios son bizarros y las alucinaciones involucran a una persona comentando el comportamiento del individuo o dos o más voces conversando entre ellas. Estos cambios alteran de manera negativa las actividades laborales, las relaciones sociales y el cuidado personal. El consumo de sustancias no participa en el desenlace de esta enfermedad. La duración de los síntomas persisten por lo menos 6 meses, siendo estos presentes en ese periodo por lo menos durante 1 mes, además de periodos residuales donde comúnmente se presentan los síntomas disminuidos (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

La esquizofrenia se clasificaba en varios subtipos que dependían de los síntomas que aparentemente predominaban, estos subtipos se han descartado. Aparentemente la esquizofrenia es una enfermedad multifactorial donde el ambiente, la genética y fisiología y la cultura del individuo juegan un papel en el desenlace de este desorden (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

La esquizofrenia comúnmente se presenta en individuos entre el final de la adolescencia y los 35 años, la mayoría de los casos ocurren entre los 20-25 años en hombres y 25-30 años en mujeres. Puede surgir de manera abrupta aunque en muchos casos es gradual y los individuos expresan depresión. Hay presencia de alteraciones cognitivas en el desarrollo de la enfermedad y en la emergencia de psicosis, estabilizándose en la adultez (American Psychiatric Association, 2013).

El 20% de los casos tiene resultados favorables con tratamiento, con algunas recuperaciones completas. Sin embargo, la mayoría de los casos son crónicos y requieren de apoyo diario ya que del 5-6% de los individuos diagnosticados mueren por suicidio, el 20% lo intentan en más de una ocasión y la mayoría tiene pensamientos suicidas. Existe comorbilidad en individuos que presentan esquizofrenia con tabaquismo y desórdenes de ansiedad, pánico u obsesivo-compulsivo, aunado a un descuido general a la salud (American Psychiatric Association, 2013).

- Trastorno del Espectro Autista (Autismo)  
Genes Asociados: *GABRA2* y *NLGN3*

El autismo varía a partir del nivel de desarrollo y la edad del individuo y se debe manifestar entre el primer y segundo año de vida aunque existen casos severos antes de los 12 meses. Se diagnostica cuando se presentan al menos seis alteraciones de alguno de los dos siguientes bloques (American Psychiatric Association, 1994, 2013) :

- a) *Deterioro de interacciones sociales* donde puede ocurrir disminución o deterioro de comportamientos no verbales (e.g. contacto visual, expresiones faciales, etc.), problemas para establecer relaciones personales, dificultad para compartir emociones, intereses o logros (e.g. señalar objetos de interés, etc.) y/o una ausencia de reciprocidad social y emocional.
- b) *Deterioro en la comunicación* que se manifiesta en un retraso en el desarrollo o falta absoluta de lenguaje hablado y de la capacidad de jugar, en otros casos simplemente puede ser la incapacidad de iniciar o mantener una conversación. Aunado a esto el lenguaje puede ser estereotipado, repetitivo e idiosincrático.

El autismo varía en severidad dependiendo si no hay o se pierde un desarrollo intelectual adecuado o nivel de desarrollo del lenguaje. El autismo ha aumentado considerablemente en los últimos años siendo actualmente una enfermedad del 1% de la población humana; las razones todavía son inciertas (American Psychiatric Association, 2013).

El autismo tiene unos estimados de heredabilidad altos, del 37-90% en estudios de gemelos, siendo más común en hombres que en mujeres. Existen varios genes de diferentes familias a los que se les ha asociado mutaciones con el desorden mental sugiriendo que se trata de una enfermedad poligénica (American Psychiatric Association, 2013).

- Trastorno Depresivo Mayor (Depresión)

Genes Asociados: *CLOCK*

Ocurre cuando en menos de dos semanas se presentan cambios en el funcionamiento que generan un estado de ánimo depresivo y/o pérdida de interés y placer. Además, puede ocurrir pérdida o aumento de: peso, apetito, sueño, cambios psicomotores junto con fatiga, sentimientos de insignificancia o culpa, disminución de la capacidad de concentración, indecisión y pensamientos en torno a la muerte y el suicidio. Todos estos síntomas causan estrés y disfunción en la vida social, laboral, etc. y debe de descartarse un origen a partir del consumo de alguna sustancia, algún otro trastorno psicótico y específicamente no debe haber historia de episodios maníacos o hipomaniacos en el individuo (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

Hay que tener especial cuidado considerando la situación social, histórica y cultural del individuo que se está diagnosticando ya que pérdidas emocionales recientes (e.g. muerte de un ser querido, bancarrota, accidentes) pueden desencadenar síntomas similares (American Psychiatric Association, 2013).

La pubertad es la edad donde comúnmente se desarrolla este trastorno y se pueden experimentar varios episodios con años de distancia entre ellos. La falta de tratamiento y el desarrollo crónico de la enfermedad aumentan la severidad del trastorno y puede desencadenar otras enfermedades mentales como trastorno bipolar, así como presentarse junto con ataques de pánico, ansiedad, anorexia nerviosa, etc. La enfermedad tiene una alta incidencia de suicidio (American Psychiatric Association, 2013).

El trastorno depresivo mayor se presenta 1.5 a 3 veces más en mujeres que en hombres y 3 veces más en individuos entre los 18 y 29 años de edad que en adultos mayores de 60 años. El 7% de los casos en E.E.U.U. dura alrededor de 12 meses (American Psychiatric Association, 2013).

- Déficit de Atención / Trastorno de Hiperactividad (ADHD)

Genes Asociados: *COMT*, *DRD2*, *DRD3* y *HTR1A*

El ADHD se diagnostica cuando existe un patrón de desatención y/o hiperactividad o impulsividad que interfiere con el desarrollo y funcionamiento del individuo (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

La falta de atención se puede detectar cuando el individuo falla en poner atención a detalles, instrucciones, organización y pierde objetos o comete descuidos en la escuela, trabajo, hogar, etc. Este déficit para poner atención, originalmente no intencional, puede desarrollar en el individuo una necesidad por evitar tareas que requieren esfuerzo, organización y dedicación. Normalmente se distraen fácilmente con estímulos externos y olvidan las actividades diarias. (American Psychiatric Association, 1994, 2013)

La hiperactividad y la impulsividad son parte del diagnóstico cuando los síntomas han persistido por más de 6 meses y no son consistentes con el nivel de desarrollo del individuo y comienzan a afectar sus relaciones personales (especialmente en los niños). Estos síntomas de hiperactividad incluyen agitaciones nerviosas, golpeteos, retorcerse, no poder mantenerse sentado, inquietud, huyen de situaciones y habla en exceso. Los síntomas de impulsividad ocurren cuando se completan oraciones de otras personas o se interrumpen conversaciones constantemente; no pueden esperar turnos (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

Estos síntomas deben de comenzar a expresarse antes de los 12 años, ocurren en más de un espacio (escuela, trabajo, hogar) y afectan las relaciones interpersonales. Como en el resto de los trastornos, es necesario descartar otras enfermedades mentales (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

El ADHD se presenta más en hombres que en mujeres. Aparentemente el 5% de los niños y el 2.5% de los adultos a nivel global presenta ADHD. Este trastorno comienza a ser evidente, en muchos casos, después de los 4 años y puede empeorar en la adolescencia (son pocos los casos). En la adultez los síntomas parecen perder severidad aunque una gran porción de niños diagnosticados presentarán el trastorno el resto de su vida. El riesgo de padecer este trastorno aumenta si parientes biológicos de primer grado lo presentan; tiene una alta heredabilidad (American Psychiatric Association, 2013).

- Trastorno Obsesivo-Compulsivo (OCD)

Genes Asociados: *COMT*, *DRD2*, *DRD3* y *HTR1A*

Este trastorno consiste en la presencia de obsesiones y/o compulsiones que consumen al menos una hora del día o causan problemas en las relaciones interpersonales del individuo, el cual puede ser o no consiente de las obsesiones y/o compulsiones; y estas no deben ser

consecuencia directa del abuso de sustancias. El desarrollo del trastorno es gradual, aunque existen casos veloces (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

Una obsesión se define como pensamientos, necesidades urgentes o imágenes que son recurrentes de manera intrusiva y no deseada, los cuales causan ansiedad y estrés en el individuo (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

Una compulsión se define como comportamientos o pensamientos repetitivos que el individuo se siente obligado a realizar, ya sea por obsesiones o reglas que debe aplicar severamente. Estos comportamientos y/o pensamientos tienen la intención de prevenir o disminuir la ansiedad y estrés del individuo. Sin embargo, esas acciones realmente no están conectadas ni solucionan o previenen lo que supuestamente neutraliza, siendo además, excesivas (American Psychiatric Association, 1994, 2013).

En E.E.U.U. la edad promedio de desarrollo del trastorno es a los 19.5 años de edad, siendo que 25% de los casos ocurre a las 14 años y el 25% de los hombres lo desarrollan antes de los 10 años (los hombres desarrollan el trastorno más temprano que las mujeres). El 40% de los niños y adolescentes son remisos de OCD en la adultez, siendo muy escasos los casos donde el trastorno se agrave con el tiempo (25% de los individuos han reportado pensamientos suicidas e intentos de suicidio) (American Psychiatric Association, 2013).

Personas con parientes de primer grado diagnosticadas con OCD tienen el doble de probabilidad de desarrollar este trastorno, y si se desarrolla en la infancia hasta 10 veces más de probabilidad, existen diferencias en el tipo de compulsiones y obsesiones dependiendo del género y la cultura del individuo (American Psychiatric Association, 2013).

- Trastorno de Oposición Desafiante (ODD)  
Genes Asociados: *COMT*, *DRD2*, *DRD3* y *HTR1A*

Este trastorno involucra problemas en el autocontrol de emociones y comportamiento, pero a diferencia del resto de los trastornos antes mencionados, estos cambios se manifiestan a partir de la violación de los derechos y libertades de otros individuos o que ocasionan un conflicto directo con la autoridad o las normas sociales (American Psychiatric Association, 2013).

Este trastorno tiene 3 componentes que deben ser un patrón de al menos 6 meses y deben de ocurrir con familiares e individuos que no estén emparentados con el individuo (American Psychiatric Association, 2013):

1. *Temperamento de Enojo e Irritabilidad*: el individuo pierde el temperamento, es muy sensible y se molesta. Está enojado y resentido la mayoría del tiempo.
2. *Comportamiento Argumentativo y Desafiante*: Normalmente entra en conflicto con figuras de autoridad; en especial para desafiar las reglas o las instrucciones. Esto necesariamente involucra molestar a otros individuos, además este individuo constantemente culpa a otros por su comportamiento.
3. *Carácter Vengativo*: el individuo ha realizado actos malévolos, de desprecio o venganza en más de una ocasión los últimos 6 meses.

Estos comportamientos no deben ser consecuencia del uso de sustancias y deben de afectar negativamente las relaciones interpersonales y específicamente afectar a los familiares y amigos del individuo (American Psychiatric Association, 2013).

Los síntomas comienzan a desarrollarse entre la preprimaria y la adolescencia y se puede desarrollar en un trastorno de conducta, trastornos de ansiedad o depresión; tiene una alta comorbilidad con ADHD. Este trastorno se desarrolla en hombres y mujeres por igual, incluso en diferentes culturas (American Psychiatric Association, 2013).

## Anexo 2. Especie con número de acceso de secuencias disponibles en GenBank.

Tabla 5. Secuencias disponibles (genes A-C) en especies de Primates y Cetacea y seleccionadas en especies de Rodentia, Artiodactyla, Scandentia y Dermoptera con su número de acceso de GenBank.

	<i>APOE</i>	<i>ARRB2</i>	<i>CLDN5</i>	<i>CLOCK</i>	<i>COMT</i>
					M58525.1
		BC007427.2			M65212.1
		BC067368.1			BC011935.2
<i>Homo sapiens</i>	M12529.1	CR450310.1	NM_001130861.1	AF011568.1	BC000419.2
	NM_000041.2	DQ314866.1	NM_003277.3	BC041878.1	CR456997.1
		EU883572.1	XM_005261272.1	BC126159.1	FJ410131.1
		NM_004313.3			FJ410132.1
					CR456422.1
		XM_511287.3			
<i>Pan troglodytes</i>	NM_001009007.1	GABC01008780.1			
	GABC01007751.1	GABF01009260.1	XM_530408.4	GABC01005825.1	XM_003953821.1
		GABD01010464.1			
		GABE01005476.1			
<i>Pan paniscus</i>	XM_003817545.1	XM_003810205.1	XM_003814049.1	XM_003806472.1	XM_003814056.1
			XM_003814050.1		
<i>Gorilla gorilla</i>	AH009951.1	XM_004058321.1	XM_004063025.1	XM_004038711.1	XM_004063029.1
			XM_004063026.1		
<i>Pongo abelii</i>	-	NM_001131752.1	XM_002830849.1	NM_001132234.1	XM_003779470.1
			XM_002830850.1		
<i>Pongo pygmaeus</i>	AH009952.1	-	-	-	-
<i>Hylobates laar</i>	AH009953.1	-	-	-	-
<i>Papio anubis</i>	XM_003918599.1	XM_003912131.1	XM_003905219.1	XM_003898874.1	XM_003905227.1
			XM_003905220.1		
<i>Papio hamadryas</i>	GAAH01000043.1	GAAH01014362.1	GAAH01013166.1	-	-
		GAAH01014361.1	GAAH01006019.1		
<i>Macaca mulatta</i>	JV667389.1	JU321937.1	-	JU337228.1	JV489111.1
		JU470636.1			NM_001261012.2
		JV044777.1			
<i>Macaca fascicularis</i>	XM_005589553.1	-	XM_005596012.1	XM_005555258.1	XM_005567960.1
<i>Macaca nemestrina</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca sylvanus</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca nigra</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca silenus</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca tonkeana</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca assamensis</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca cyclopis</i>	-	-	-	-	-

	<i>APOE</i>	<i>ARRB2</i>	<i>CLDN5</i>	<i>CLOCK</i>	<i>COMT</i>
<i>Macaca fuscata</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca maura</i>	-	-	-	-	-
<i>Chlorocebus aethiops</i>	-	-	-	-	-
<i>Chlorocebus sabaeus</i>	XM_007997155.1	XM_008009935.1	XM_007975039.1	XM_007998672.1	XM_007975012.1
<i>Callithrix jacchus</i>	XM_002762227.1 GAMT01008496.1 GAMP01001674.1	XM_002748272.1 GAMT01002692.1 GAMR01006451.1 GAMQ01003822.1	XM_002743542.1	XM_002745822.1 GAMS01007344.1 GAMP01005776.1	XM_002743544.1 GAMT01008760.1
<i>Saimiri boliviensis</i>	-	XM_003931392.1	XM_003942674.1	XM_003933613.1	XM_003942680.1
<i>Tarsius syrichta</i>	-	XM_008073958.1	-	XM_008047831.1	-
<i>Otolemur garnetti</i>	XM_003799497.1	XM_003791194.1	XM_003801702.1	XM_003794612.1	XM_003801708.1
<i>Orcinus orca</i>	XM_004271187.1	XM_004266967.1	XM_004275997.1	XM_004268260.1	XM_004275994.1
<i>Tursiops truncatus</i>	XM_004331415.1	-	XM_004322022.1	XM_004324788.1	XM_004310468.1
<i>Lipotes vexillifer</i>	XM_007458551.1	XM_007457721.1	XM_007460022.1	XM_007450263.1 XM_007450264.1	XM_007460027.1
<i>Physeter macrocephalus</i>	XM_007101265.1	XM_007109202.1	XM_007119078.1	XM_007121135.1 XM_007121139.1	XM_007119086.1
<i>Balaenoptera acutorostrata</i>	XM_007168118.1	XM_007166632.1	XM_007196256.1	XM_007168429.1 XM_007168433.1	XM_007196250.1
<i>Bos taurus</i>	BT021053.1 XM_005219149.1 NM_173991.2 X64839.1	XM_005220181.1	NM_001076460.1	NM_001289769.1 XM_002688257.3	NM_001102317.1
<i>Ovis aries</i>	-	XM_004012614.1	GAAI01003173.1	NM_001130932.1	-
<i>Sus scrofa</i>	NM_214308.1	XM_005669177.1	FJ873112.1 NM_001161636.1	-	NM_001195330.1
<i>Camelus ferus</i>	-	-	-	XM_006177335.1	XM_006172557.1
<i>Vicugna pacos</i>	-	XM_006217562.1	-	XM_006198141.1	XM_006219019.1
<i>Mus musculus</i>	BC028816.1 NM_009696.3 XM_006539484.1	BC016642.1 NM_145429.5 NM_001271360.1	NM_013805.4	AF000998.1 NM_007715.6 XM_006534745.1	AF076156.1 NM_001111062.1
<i>Rattus norvegicus</i>	J02582.1 BC060313.1	NM_012911.1 BC087578.1	NM_031701.2	AB019258.1 XM_006250869.1	NM_012531.2
<i>Tupaia belangeri</i>	XM_006142064.1	XM_006151854.1	XM_006150421.1	XM_006167684.1	XM_006150400.1
<i>Galeopterus variegatus</i>	-	XM_008570074.1	-	XM_008581656.1	XM_008584548.1 XM_008584549.1

Tabla 6. Secuencias disponibles (genes D-H) en especies de Primates y Cetacea y seleccionadas en especies de Rodentia, Artiodactyla, Scandentia y Dermoptera con su número de acceso de GenBank.

	<i>DRD2</i>	<i>DRD3</i>	<i>GABRA2</i>	<i>GSK3A</i>	<i>HTR1A</i>
		U25441.1			
	M29066.1	BC095510.1			
	NM_000795.3	BC128123.1			AB041403.1
	M30625.1	BC128122.1	NM_000807.2	NM_019884.2	AF498978.1
<i>Homo sapiens</i>	AF050737.1	NM_000796.5	XM_006714002.1		NM_000524.3
	XM_005271425.2	NM_001282563.2			
		NM_001290809.1			
<i>Pan troglodytes</i>	NM_001033928.1	NM_001033912.1	XM_003310415.1	XM_530044.3	AB041404.1
		AY665256.1			NM_001135622.1
<i>Pan paniscus</i>	XM_003805474.1	XM_003825120.1	XM_003816028.1	XM_003811765.2	XM_003827421.1
		XM_003825121.1			XM_003827422.1
<i>Gorilla gorilla</i>	XM_004052152.1	-	XM_004038632.1	XM_004060834.1	AB041405.1
					XM_004058791.1
					XM_004058792.1
<i>Pongo abelii</i>	XM_002822492.2	XM_002813271.1	NM_001133357.1	XM_002829294.3	XM_002815598.1
		XM_002813272.1			XM_003776605.1
<i>Pongo pygmaeus</i>	-	-	-	-	AB041406.1
<i>Nomascus leucogenys</i>	XM_003253162.2	XM_003261832.1	XM_004091640.1	XM_003280977.2	XM_003265980.1
		XM_003261833.1			
		XM_003261834.1			
<i>Hylobates laar</i>	-	-	-	-	-
<i>Papio anubis</i>	XM_003910718.1	XM_003893946.1	XM_003898642.1	XM_003915616.2	XM_003899719.1
		XM_003893947.1	XM_003898643.1		XM_003899720.1
<i>Papio hamadryas</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca mulatta</i>	XM_001085571.2	NM_001289897.1	JU333816.1	NM_001266636.2	KC862395.1
			JU333817.1	JV046853.1	KC862397.1
			NM_001261668.1		KC862405.1
					KC862410.1
<i>Macaca fascicularis</i>	XM_005579673.1	XM_005548104.1	XM_005554810.1	-	KC862419.1
	XM_005579674.1		XM_005554811.1		XM_005556988.1
	XM_005579675.1				
<i>Macaca nemestrina</i>	-	-	-	-	KC862426.1
					KC862430.1
<i>Macaca sylvanus</i>	-	-	-	-	KC862433.1
					KC862434.1
<i>Macaca nigra</i>	-	-	-	-	KC862442.1
<i>Macaca silenus</i>	-	-	-	-	KC862440.1

	<i>DRD2</i>	<i>DRD3</i>	<i>GABRA2</i>	<i>GSK3A</i>	<i>HTR1A</i>
<i>Macaca tonkeana</i>	-	-	-	-	KC862444.1
<i>Macaca assamensis</i>	-	-	-	-	KC862437.1
<i>Macaca cyclopis</i>	-	-	-	-	KC862438.1
<i>Macaca fuscata</i>	-	-	-	-	KC862384.1
<i>Macaca maura</i>	-	-	-	-	KC862441.1
<i>Chlorocebus aethiops</i>	-	-	-	-	KC862436.1
<i>Chlorocebus sabaeus</i>			XM_008017491.1		
			XM_008017493.1		
	XM_008020909.1		XM_008017494.1		
	XM_008020911.1 XM_008020912.1	XM_007985759.1	XM_008017495.1 XM_008017496.1 XM_008017497.1 XM_008017498.1	XM_007996973.1	XM_007973785.1
<i>Callithrix jacchus</i>			GAMS01007953.1		
			GAMS01007952.1		
	XM_002754421.2	XM_002758795.1	GAMS01007951.1	XM_008988105.1	XM_002744919.1
	GAMS01005011.1	XM_002758796.1	GAMR01006187.1		
		GAMS01009417.1	GAMR01006186.1		
		GAMP01009261.1			
<i>Saimiri boliviensis</i>	XM_003923693.1	XM_003935438.1 XM_003935439.1	XM_003933654.1	XM_003943248.1	XM_003925804.1
<i>Tarsius syrichta</i>	XM_008073425.1 XM_008073433.1	XM_008065859.1	XM_008064098.1	XM_008048272.1	XM_008059240.1
<i>Otolemur garnetti</i>	XM_003794754.1 XM_003794755.1	XM_003797706.1	XM_003794585.1	XM_003799471.1	XM_003785861.1
<i>Orcinus orca</i>	XM_004273390.1	XM_004272040.1	XM_004268303.1 , XM_004268304.1	XM_004271233.1	XM_004270739.1
<i>Tursiops truncatus</i>	XM_004320739.1	XM_004317502.1	-	XM_004318166.1	XM_004325159.1
<i>Lipotes vexillifer</i>	XM_007452212.1	XM_007454828.1	XM_007445558.1	XM_007458602.1	XM_007445647.1
<i>Physeter macrocephalus</i>	XM_007109507.1	XM_007107974.1	XM_007108534.1	XM_007102199.1	XM_007117737.1
<i>Balaenoptera acutorostrata</i>	XM_007171999.1	XM_007181902.1	XM_007180743.1	XM_007168349.1	XM_007176046.1
<i>Bos taurus</i>	NM_174043.2	NM_001192895.1	NM_174541.2	BC147908.1	XM_600535.3
	XM_005215800.1			XM_005219317.1	XM_002696304.2
<i>Ovis aries</i>	XM_004016032.1	XM_004002933.1	XM_004009805.1	XM_004015708.1	XM_004016944.1
<i>Sus scrofa</i>	JF412702.1	-	XM_005666629.1	HM214803.1	XM_005672476.1
	NM_001244253.1			XM_003127173.3	
<i>Camelus ferus</i>	XM_006177099.1	XM_006189980.1	XM_006183376.1	XM_006193825.1	XM_006186091.1

	<i>DRD2</i>	<i>DRD3</i>	<i>GABRA2</i>	<i>GSK3A</i>	<i>HTR1A</i>
<i>Vicugna pacos</i>	XM_006207806.1	XM_006211347.1	XM_006198095.1	-	XM_006206040.1
<i>Mus musculus</i>	NM_010077.2 BC105666.1 BC105664.1 BC105665.1 BC105663.1	NM_007877.1 XM_006521777.1 BC119286.1 BC137819.1	NM_008066.3 BC115727.1 XM_006503733.1	NM_001031667.1	NM_008308.4 BC138681.1 BC138669.1
<i>Rattus norvegicus</i>	NM_012547.1	NM_017140.1 XM_006248313.1	NM_001135779.1 XM_006250931.1	NM_017344.1	NM_012585.1
<i>Tupaia belangeri</i>	XM_006151031.1	XM_006161828.1	XM_006164722.1 XR_336885.1	XM_006142137.1	-
<i>Galeopterus variegatus</i>	XM_008591438.1	XM_008580154.1 XM_008580163.1	XM_008575271.1	XM_008567241.1	XM_008588665.1

Tabla 7. Secuencias disponibles (genes M-P) en especies de Primates y Cetacea y seleccionadas en especies de Rodentia, Artiodactyla, Scandentia y Dermoptera con su número de acceso de GenBank.

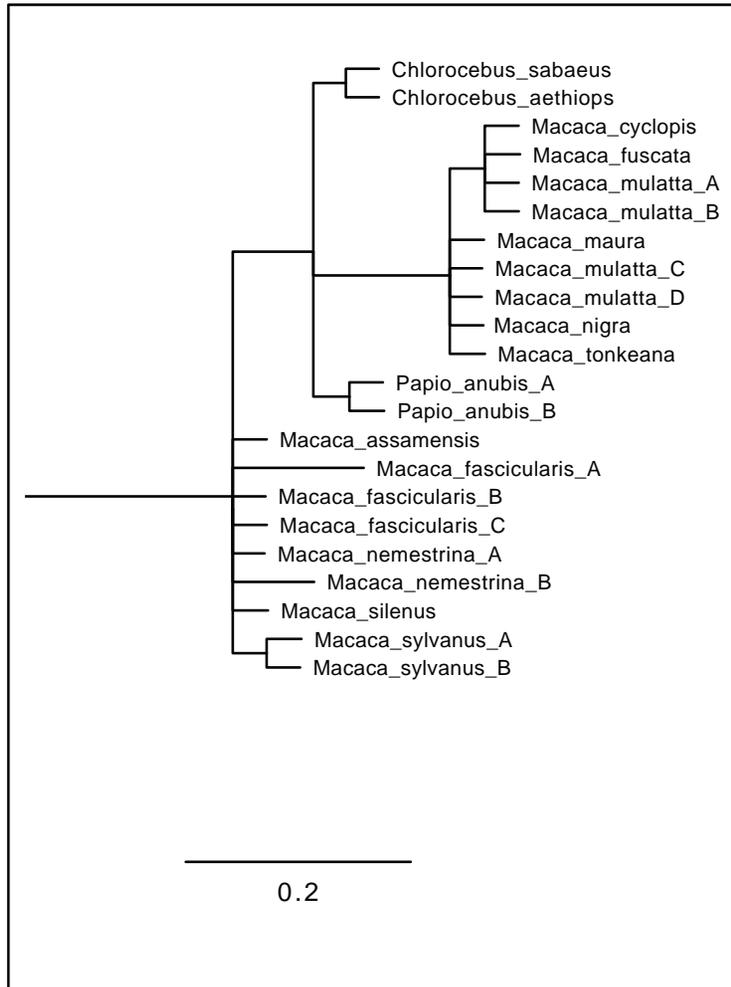
	<i>MAOA</i>	<i>NLGN3</i>	<i>NOTCH4</i>	<i>PICALM</i>	<i>PLP1</i>
<i>Homo sapiens</i>	NM_000240.3	GQ489207.1 NM_018977.3	NM_004557.3 U95299.1	BC048259.1 XM_005274326.1	M27110.1 NM_000533.3 NM_001128834.1
<i>Pan troglodytes</i>	-	-	XM_518380.3	GABE01003263.1 GABE01003261.1 GABE01003259.1 XM_508908.4	XM_003317599.2 XM_001141683.3
<i>Pan paniscus</i>	XM_003808376.2	XM_003820144.1 XM_008973559.1	XM_003829762.1 XM_008955130.1	XM_003832972.1	XM_003819646.1 XM_003819647.1
<i>Gorilla gorilla</i>	XM_004064031.1	XM_004064348.1 XM_004064350.1	XM_004043735.1	-	XM_004064627.1 XM_004064628.1
<i>Pongo abelii</i>	NM_001131441.1	NM_001132965.1	XM_002816695.2	XM_002822319.2 XM_003777859.1	NM_001133026.2
<i>Pongo pygmaeus</i>	-	-	-	-	-
<i>Nomascus leucogenys</i>	XM_003271020.2	XM_003272693.2	XM_003272145.2	XM_003254577.1	XM_003262130.2 XM_003262131.2
<i>Hylobates laar</i>	-	-	-	-	-
<i>Papio anubis</i>	XM_003919035.1	-	XM_003897409.1	XM_003910506.1 XM_003910507.1	XM_003918072.1 XM_003918073.1
<i>Papio hamadryas</i>	-	GAAH01030829.1 GAAH01022499.1	-	GAAH01017600.1	-

	<i>MAOA</i>	<i>NLGN3</i>	<i>NOTCH4</i>	<i>PICALM</i>	<i>PLP1</i>
<i>Macaca mulatta</i>	JU334519.1	JU319710.1	XM_002803684.1	NM_001266499.1 JV048379.1	JV043664.1 JV635746.1
<i>Macaca fascicularis</i>	-	-	-	XM_005579271.1 XM_005579272.1	-
<i>Macaca nemestrina</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca sylvanus</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca nigra</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca silenus</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca tonkeana</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca assamensis</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca cyclopis</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca fuscata</i>	-	-	-	-	-
<i>Macaca maura</i>	-	-	-	-	-
<i>Chlorocebus aethiops</i>	-	-	-	-	-
<i>Chlorocebus sabaeus</i>	XM_007991453.1	XM_007992019.1 XM_007992021.1	XM_007973002.1 XM_007973003.1	XM_008020423.1 XM_008020424.1	XM_007992427.1
<i>Callithrix jacchus</i>	XM_002762811.2	GAMS01005067.1 GAMS01005065.1	XM_002746380.2	XM_002754727.2 GAMT01003083.1	XM_002763127.2 GAMT01005442.1 GAMP01000128.1
<i>Saimiri boliviensis</i>	XM_003939589.1	XM_003943086.1 XM_003943088.1	XM_003944366.1	-	XM_003944263.1 XM_003944264.1
<i>Tarsius syrichta</i>	-	-	XM_008068792.1	-	-
<i>Otolemur garnetti</i>	-	XM_003801749.1 XM_003801751.1	XM_003789053.1	XM_003780845.1	XM_003802495.1 XM_003802496.1
<i>Orcinus orca</i>	XM_004283410.1	XM_004275758.1 XM_004275759.1	XM_004286538.1	XM_004271858.1 XM_004271859.1	XM_004286455.1
<i>Tursiops truncatus</i>	XM_004310868.1	-	-	XM_004311655.1	XM_004326879.1
<i>Lipotes vexillifer</i>	XM_007456970.1	XM_007470102.1 XM_007470103.1	XM_007459507.1	XM_007448832.1	XM_007447585.1
<i>Physeter macrocephalus</i>	XM_007102032.1	XM_007114447.1 XM_007114448.1	XM_007118599.1 XM_007118600.1	XM_007124917.1	XM_007123253.1
<i>Balaenoptera acutorostrata</i>	XM_007180264.1	XM_007183613.1 XM_007183614.1	XM_007193891.1	XM_007168502.1	XM_007185132.1
<i>Bos taurus</i>	NM_181014.2	XM_005228003.1 XM_005228005.1	NM_001206948.1 XM_005223669.1	NM_001101977.1	NM_174149.4
<i>Ovis aries</i>	XM_004022016.1	XM_004022164.1 XM_004022166.1	XM_004018914.1	-	XM_004022464.1
<i>Sus scrofa</i>	NM_001001640.1 AY563632.1	XM_005652652.1	NM_001123147.1 XM_005665818.1 XM_005665819.1	NM_001246270.1	NM_213974.1

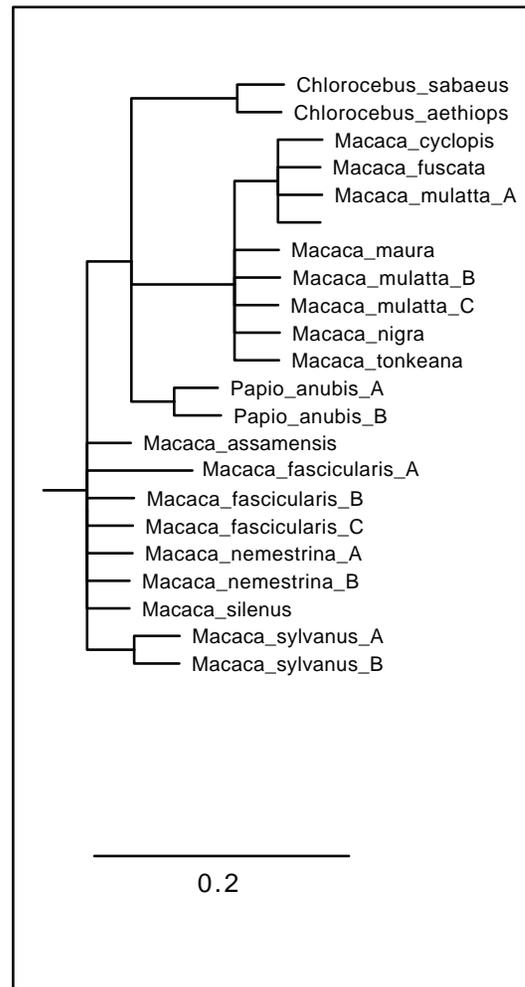
	<i>MAOA</i>	<i>NLGN3</i>	<i>NOTCH4</i>	<i>PICALM</i>	<i>PLP1</i>
<i>Camelus ferus</i>	XM_006193368.1	-	XM_006195742.1	-	XM_006194124.1
<i>Vicugna pacos</i>	XM_006213397.1	XM_006217654.1, XM_006217655.1	XM_006215371.1 XM_006215372.1	XM_006197457.1 XM_006197458.1	XM_006219282.1
<i>Mus musculus</i>	NM_173740.3	NM_172932.4	NM_010929.2 U43691.1 XM_006525349.1	AY206701.1 NM_001252521.1	NM_011123.3
<i>Rattus norvegicus</i>	NM_033653.1	NM_134336.2 XM_006257054.1	NM_001002827.1	XM_006229676.1 XM_006229677.1	NM_030990.2
<i>Tupaia belangeri</i>	XM_006148866.1	XM_006146127.1 XM_006146128.1	XM_006172144.1	-	XM_006163562.1
<i>Galeopterus variegatus</i>	XM_008585708.1	XM_008567559.1 XM_008567560.1	XM_008588181.1	XM_008587012.1 XM_008587013.1	XM_008583654.1

Anexo 3. Ramas correspondientes a Cercopithecidae de los árboles filogenéticos bayesianos de *HTR1A*.

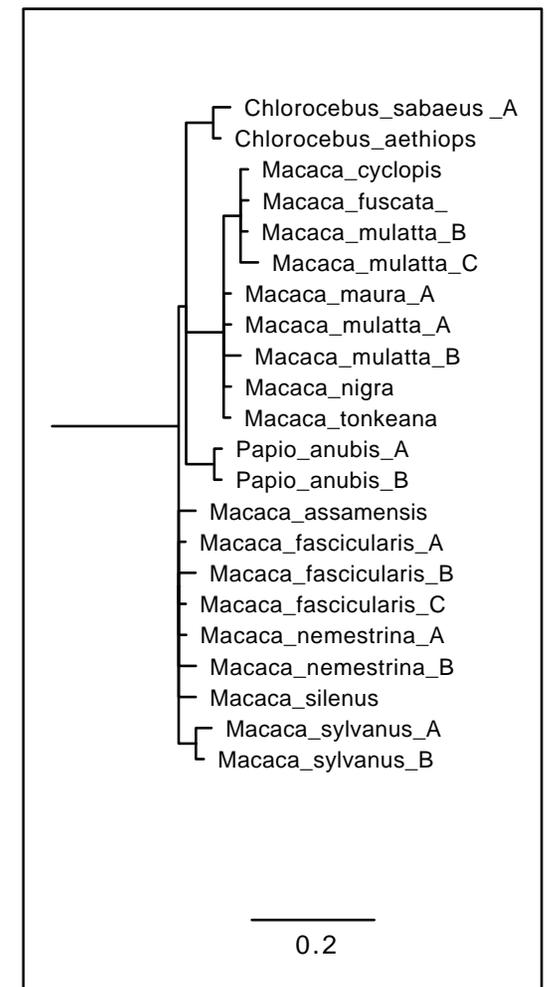
Árbol Consenso 1.



Árbol Consenso 2.



Árbol Consenso 3.



## Anexo 4. Resumen de los Resultados y los tres Análisis realizados en este trabajo, complementados con información de bases de datos y publicaciones.

Tabla 17. Resumen de los resultados y los tres análisis realizados, complementados con información de 4 bases de datos: *UniProt*, *GenCard* e *InterPro* y publicaciones. **aa.** : aminoácidos, **ntd**: nucleótidos, **#P**: Número de Paralelismos, **#C**: Número de Convergencias. **Análisis 2. C**: Convergencia, **P**: Paralelismo. **Análisis 3. Análisis de Selección**: **SC**: Posición bajo Selección Conservadora, **SP**: Posición bajo Selección Positiva, **N**: Posición con evidencia de evolución neutral. **URF**: Ubicación Relacionada a Función de la proteína, **URC**: Ubicación Relacionada a Cognición. **Publicaciones. So**: Estructura Social o Socialización, **Me**: Memoria, **At**: Atención, **Pe**: Percepción, **Le**: Lenguaje, **Ap**: Aprendizaje.

Información UniProt, GenCard e InterPro					Resultados				Análisis 1	Análisis 2	Análisis 3				Publicaciones						
Gen	Longitud en Humanos (aa)	Tipo de Proteína	Familia Génica	Procesos Cognitivos	#P		#C		Grupo Génico Funcional y Evolutivo	C ó P	Clados Involucrados	Ubicación en Proteína	Análisis de Selección	URF	URC	Procesos Cognitivos Estudados de las sp.					
					a.a.	ntd	a.a.	ntd								So	Me	At	Pe	Le	Ap
APOE Apolipoproteína E	299	transportador de lípidos	Apolipoproteínas	Alzheimer, microcefalia* y memoria	21	64	3	2	Amarillo: Funciones de Membrana y Lípidos	P	<i>Pan sp.</i> <i>Pongo pygmaeus</i>	Región N-terminal	SC	No	No						
										P	<i>H. sapiens</i> <i>C. Sabaesus</i>	Región N-terminal	SC	No	No						
										P	Hominidae <i>P. hamadryas</i>	Región N-terminal	SC	No	No						
										C	Primates Delphinidae	Segundo Dominio (Un. Líp.)	SC/SP	No	No						
										C	Primates Cetacea	Segundo Dominio (Un. Líp.)	SC	No	No						
										C	Haplorrhini Delphinidae	Sitio de Unión a Heparina y peptido βA	SC	Sí	Sí	1, 22, 23, 24	32, 33, 34, 35			2	7, 8,9

Información UniProt, GenCard e InterPro					Resultados				Análisis 1	Análisis 2		Análisis 3				Publicaciones					
Gen	Longitud en Humanos (aa)	Tipo de Proteína	Familia Génica	Procesos Cognitivos	#P		#C		Grupo Génico Funcional y Evolutivo	C ó P	Clados Involucrados	Ubicación en Proteína	Análisis de Selección	URF	URC	Procesos Cognitivos Estudados de las sp.					
					a.a.	ntd	a.a.	ntd								So	Me	At	Pe	Le	Ap
ARRB2 Arrestina B2	409	Regulador Receptores G	Arrestinas Clásicas	Ruta Sináptica de la Dopamina	5	49	0	0	<b>Azul:</b> Receptores G y agonistas	-	-	-	-	-	-						
CLDN5 Claudina 5	218	Unión Celular ( <i>tight-junction</i> )	Claudinas	Esquizofrenia	3	58	0	1	<b>Verde:</b> Unión Celular	-	-	-	-	-	-						
CLOCK Regulador de reloj circadiano	846	Factor de Transcripción del Reloj Circadiano con propiedades catalíticas	Lisina-Acetiltransferasa y Proteínas hélice-asa-hélice	Depresión, Trastorno Bipolar Sueño y Autismo*	12	100	0	3	<b>Amarillo:</b> Funciones de Membrana y Lípidos	-	-	-	-	-	-						

Información UniProt, GenCard e InterPro						Resultados		Análisis 1	Análisis 2	Análisis 3				Publicaciones							
Gen	Longitud en Humanos (aa)	Tipo de Proteína	Familia Génica	Procesos Cognitivos	#P	#C	Grupo Génico Funcional y Evolutivo	C ó P	Clados Involucrados	Ubicación en Proteína	Análisis de Selección	URF	URC	Procesos Cognitivos Estudados de las sp.							
														a.a.	ntd	a.a.	ntd	So	Me	At	Pe
COMT Catecol-Metiltransferasa	271	Metilación de Catecolaminas	O-metiltransferasa	Esquizofrenia, ADHD/ODD/CD, Ruta Sináptica de la Dopamina	29	73	1	3	Rojo: Enzimas de la transmisión de dopamina	P	Hominidae <i>P. macrocephalus</i>	Próximo a Sitio Unión a SAM	SC/SN	No	No						
										P	Platyrrhini Cetacea	Próximo a Residuo de Sitio Activo	SC	No	No						
										P	Homininae <i>P. macrocephalus</i>	Región C-Terminal	SC	No	No						
										P	<i>Vicugna pacos</i> Delphinida	-	-	-	-						
DRD2 Receptor de Dopamina D2	443	Receptor de Dopamina, inhibidor de AC	Receptores G	ADHD/ODD/CD y Ruta Sináptica de la Dopamina	8	62	0	1	Azul: Receptores G y agonistas	P	Platyrrhini Delphinidae	DTC3	SC/SP	Sí	No	1, 31	25, 26	26	-	28, 29	26, 27, 30
										P	Platyrrhini Delphinida	DTC3	SC	Sí	No	2	7, 8,9	12	10, 11	13,14, 20, 21	15,16, 21
										P	Homininae Cercopithecidae	DTE3	SC/SP	No	No	1, 31	25, 26	26	-	28, 29	26, 27, 30
										P	Homininae Cercopithecidae	DTE3	SC/SP	No	No	2	7, 8,9	12	10, 11	13,14, 20, 21	15,16, 21

Información UniProt, GenCard e InterPro					Resultados				Análisis 1	Análisis 2	Análisis 3				Publicaciones											
Gen	Longitud en Humanos (aa)	Tipo de Proteína	Familia Génica	Procesos Cognitivos	#P		#C		Grupo Génico Funcional y Evolutivo	C ó P	Clados Involucrados	Ubicación en Proteína	Análisis de Selección	URF	URC	Procesos Cognitivos Estudados de las sp.										
					a.a.	ntd	a.a.	ntd								So	Me	At	Pe	Le	Ap					
<i>DRD3</i> Receptor de Dopamina D3	400	Receptor de Dopamina, inhibidor de AC	Receptores G	ADHD/ODD/CD y Ruta Sináptica de la Dopamina	12	68	0	0	Azul: Receptores G y agonistas	P	Hominoidea <i>O. orca</i>	TH6	SC	No	No											
										P	Cercopithecidae Delphinida	TH4	SC	No	No											
										P	Simiiiformes Cetaruminantia	TH7	SC	No	No											
										P	Simiiiformes Cetaruminantia	DTC1	SP/SC	No	No											
										P	Hominini Platyrrhini	DTE2	SC	No	No											
<i>GABRA2</i> Subunidad alpha-2 del Receptor Gabaérgico A	451	Subunidad de Receptor Gabaérgico	Canales ionotrópicos con apertura por ligandos (LGICs)	Autismo	3	52	1	0	Azul: Receptores G y agonistas	-	-	-	-	-	-											
<i>GSK3A</i> Cinasa glucógeno sintasa 3 alpha	483	Cinasa multifuncional (señalamiento y regulación)	Serina-Treonina Cinasas	Ruta Sináptica de la Dopamina y Alzheimer*	7	77	1	1	Rojo: Enzimas de la transmisión de dopamina	-	-	-	-	-	-											

Información UniProt, GenCard e InterPro					Resultados				Análisis 1	Análisis 2	Análisis 3				Publicaciones						
Gen	Longitud en Humanos (aa)	Tipo de Proteína	Familia Génica	Procesos Cognitivos	#P		#C		Grupo Génico Funcional y Evolutivo	C / P	Clados Involucrados	Ubicación en Proteína	Análisis de Selección	URF	URC	Procesos Cognitivos Estudados de las sp.					
					a.a.	ntd	a.a.	ntd								So	Me	At	Pe	Le	Ap
<i>HTR1A</i> Receptor de Serotonina 1A	422	Receptor de Serotonina, inhibidor de AC	Receptores G	ADHD/ODDD/CD	17	110	0	8	Azul: Receptores G y agonistas	P	<i>S. boliviensis</i> <i>T. truncatus</i>	DTC3	SC	Sí	No	3,4,5	-	-	-	-	6
										P	Dentro de <i>Macaca sp.</i> Dentro de <i>Macaca sp.</i>	DTE1	SC	No	No	17, 18, 19	7, 8, 9	12	10, 11	13, 14	15, 16
										P	Dentro de <i>Macaca sp.</i> Dentro de <i>Macaca sp.</i>	DTE1	SP	No	No						
<i>MAOA</i> Monoamin-oxidasa A	527	Oxidasa de Aminas	Monoaminoxidasas	Ruta Sináptica de la Dopamina	17	86	1	3	Rojo: Enzimas de la transmisión de dopamina	C	Catarrhini <i>P. macrocephalus</i>	Dominio M	SC/SP	No	No						
<i>NLGN3</i> Neuroliguina 3	848	Proteína de superficie celular para interacción celular	Neuroliguinas	Autismo	1	78	0	0	Verde: Unión Celular	-	-	-	-	-	-						

Información UniProt, GenCard e InterPro					Resultados				Análisis 1	Análisis 2	Análisis 3				Publicaciones						
Gen	Longitud en Humanos (aa)	Tipo de Proteína	Familia Génica	Procesos Cognitivos	#P		#C		Grupo Génico Funcional y Evolutivo	C / P	Clados Involucrados	Ubicación en Proteína	Análisis de Selección	URF	URC	Procesos Cognitivos Estudados de las sp.					
					a.a.	ntd	a.a.	ntd								So	Me	At	Pe	Le	Ap
<i>NOTCH4</i> Proteína homóloga locus notch 4	2003	Factor de Transcripción y Receptor membranal involucrado en destino celular	Proteínas con Dominios de Repeticiones de Ankirina (ANKRD)	Esquizofrenia	111	376	6	16	<b>Amarillo:</b> Funciones de Membrana y Lípidos	C	Hominoidea <i>O. orca</i>	EGF-2	SN/SP	No	No						
										P	Simiiformes Cetaruminantia	LNR-2	SC	No	No						
										P	Simiiformes Cetaruminantia	ANK-3	SP/SC	No	No						
<i>PICALM</i> Proteína unión a fosfatidilinositol de ensamblaje de clatrin	652	Proteína de Reclutamiento de clatrin para reciclaje membranal	Proteínas de Reclutamiento de clatrin para reciclaje membranal	Alzheimer	7	45	0	0	<b>Amarillo:</b> Funciones de Membrana y Lípidos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>PLP1</i> Proteolipoproteína 1	277	Proteína para formación de estructuras de mielina	Proteínas proteolípídicas de la Mielina (PLP)	Esquizofrenia	0	12	0	0	<b>Verde:</b> Unión Celular	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

## Referencias:

1. Fernandez-Duque, E., Di Fiore, A. & Huck, M. 2012. The behavior, ecology and social evolution of New World monkeys en Mittani, J.C., Call, J., Kappeler, P.M., Palombit, R.A. & Silk, J. (Eds.) *The evolution of primate societies*, The University of Chicago Press, E.E.U.U. pp. 43-64
2. Gyax, L. 2002. Evolution of group size in the superfamily Delphinoidea (Delphinidae, Phocoenidae and Monodontidae): a quantitative comparative analysis. *Mammal Review* 32 (4): 295-314
3. Boinski, S. 2005. Dispersal patterns among three species of squirrel monkeys (*Saimiri oersted*, *S. boliviensis* and *S. sciureus*): III. Cognition. *Behaviour* 142(5): 679-699
4. Boinski, S., Sughrue, K., Selvaggi, L., Quatrone, R., Henry, M. & Cropp, S. 2002. An expanded test of the ecological model of primate social evolution: competitive regimes and female bonding in three species of squirrel monkeys (*Saimiri oerstedii*, *S. boliviensis*, and *S. sciureus*). *Behaviour* 139: 227-261
5. Williams, L., Gibson, S., McDaniel, M., Bazzel, J., Barnes, S. & Abee, C. 1994. Allomaternal interactions in the Bolivian squirrel monkey (*Saimiri boliviensis boliviensis*). *American Journal of Primatology* 34(2):145-156
6. Hopper, L.M., Holmes, A.N., Williams, L.E. & Brosnan, S.F. 2013. Dissecting the mechanisms of squirrel monkey (*Saimiri boliviensis*) social learning. *PeerJ*. DOI 10.7717/peerj.13
7. Bruck, J.N.. 2013. Decades-long social memory in bottlenose dolphins. *Proc. R. Soc. B*, 280:20131726
8. Mercado III, E. & DeLong, C.M. 2010. Dolphin Cognition: Representations and Processes in Memory and Perception. *International Journal of Comparative Psychology*, 23, 344-378
9. Mercado III, E., Uyeyama, R.K., Pack, A.A. & Herman, L.M. 1999. Memory of action events in the bottlenose dolphin. *Anim. Cogn.* 2: 17-25
10. Griebel, U. & Schmid, A. 2002. Spectral sensitivity and color vision in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *Mar. Fresh. Behav. Physiol.* 35 (3): 129-137
11. Tomonaga, M, Uwano, Y. & Saito, T. 2014. How dolphins see the world: A comparison with chimpanzees and humans. *Scientific Reports* 43:3717
12. Pack, A.A. & Herman, L.M. 2006. Dolphin Social Cognition and Joint Attention: Our Current Understanding. *Aquatic Mammals* 32(4): 443-460
13. Herman, L. & Forestell, P. 1985. Reporting presence or absence of named objects by a language-trained dolphin. *Neuroscience & Behavioral Reviews* 9: 667-681
14. Herman, L.M., Richards, D.G. & Wolz, J.P. 1984. Comprehension of sentences by bottlenose dolphins. *Cognition*, 16: 129-219
15. Fripp, D., Owen, C., Quintana-Rizzo, E., Shapiro, A., Buckstaff, K., Jankowski, K., Wells, R. & Tyack, P. 2005. Bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) calves appear to model their signature whistles on the signature whistles of community members. *Animal Cognition* 8: 17-26
16. Patterson, E.M. & Mann, J. 2011. The ecological conditions that favor tool use and innovation in wild bottlenose dolphins (*Tursiops sp.*). *PLoS One* 6(7): e22243
17. Félix, F. 1997. Organization and social structure of the coastal bottlenose dolphin *Tursiops truncatus* in the Gulf of Guayaquil, Ecuador. *Aquatic Mammals* 23(1): 1-16
18. Rogers, C.A., Brunnick, B.J., Herzing, D.L. & Baldwin, J.D. 2004. The social structure of bottlenose dolphins, *Tursiops truncatus*, in the Bahamas. *Marine Mammal Science* 20(4): 688-708
19. Díaz López, B. & Bernal Shirai, J. A. 2008. Marine aquaculture and bottlenose dolphins' (*Tursiops truncatus*) social structure. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 62: 887-894
20. Ford, J.K.B. 1991. Vocal traditions among resident killer whales (*Orcinus orca*) in coastal waters of British Columbia, *Can. J. Zool.* 69:1454-1483
21. Deecke, V.B., Ford, J.K.B. & Spong, P. 2000. Dialect change in resident killer whales: implications for vocal learning and cultural transmission. *Animal Behavior* 60: 629-638

22. Kappeler, P.M. 2012. The behavioral ecology of Strepsirrhines and Tarsiers en Mittani, J.C., Call, J., Kappeler, P.M., Palombit, R.A. & Silk, J. (Eds.) *The evolution of primate societies*, The University of Chicago Press, E.E.U.U. pp. 17-42
23. Cords, M. 2012. The behavior, ecology and social evolution of cercopithecine monkeys en Mittani, J.C., Call, J., Kappeler, P.M., Palombit, R.A. & Silk, J. (Eds.) *The evolution of primate societies*, The University of Chicago Press, E.E.U.U. pp. 91-112
24. Watts, D.P. 2012. The apes: taxonomy, biogeography, life histories, and behavioral ecology en Mittani, J.C., Call, J., Kappeler, P.M., Palombit, R.A. & Silk, J. (Eds.) *The evolution of primate societies*, The University of Chicago Press, E.E.U.U. pp. 113-142
25. MacDonald, S.E., Pang, J.C. & Gibeault, S. 1994. Marmoset (*Callithrix jacchus jacchus*) spatial memory in a foraging task: win-stay versus win-shift strategies. *Journal of Comparative Psychology* 108(4): 328-334
26. Mendes, N. & Huber, L. 2004. Object permanence in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Journal of Comparative Psychology* (118)1: 103-112
27. Caldwell, C.A. & Whitten, A. 2003. Scrounging facilitates social learning in common marmosets, *Callithrix jacchus*. *Animal Behavior* 65: 1085-1092
28. Pistorio, A.L., Vintch, B. & Wang, X. 2006. Acoustic analysis of voval development in a New World primate, the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *J. Acoust. Soc. Am.* pp: 1655-1670
29. Martins Bezerra, B. & Souto, A. 2008. Structure and usage of the vocal repertoire of *Callithrix jacchus*. *International Journal of Primatology* DOI: 10.1007/s10764-008-9250-0
30. Yamazaki, Y., Echigo, C., Saiki, M., Inada, M., Watanabe, S. & Iriki, A. 2011. Tool use learning by common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Experimental Brain Research* 213(1): 63-71
31. Huber, L. & Voelkl, B. 2009. Social and physical cognition in marmosets and tamarins en Ford, S., Porter, L.M. & Davis, L.C. (Eds.) *The smallest anthropoids*. Springer, E.E.U.U., pp. 183-201
32. Reader, S.M., Hager, Y. & Laland, K.N. 2011. The evolution of primate general and cultural intelligence. *Phyl. Trans. R. Soc. B* 366:1017-1027
33. Tomasello, M. 2000. Primate cognition: Introduction to the issue. *Cognitive Science* 24(3): 351-361
34. Byrne, R.W. & Bates, L.A. 2010. Primate social cognition: uniquely primate, uniquely social, or just unique? *Neuron* 65: 815-830
35. Byrne, R.W. 2000. Evolution of primate cognition. *Cognitive Science* 24(3): 543-570