

REAL ACADEMIA DE DOCTORES DE ESPAÑA
ORIGEN NEOTÉNICO DE LA MENTE

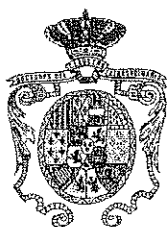
DISCURSO PRONUNCIADO POR EL
EXCMO. SR. DR. D. JOSÉ MARÍA MEDINA

EN LA TOMA DE POSESIÓN COMO ACADÉMICO DE NÚMERO

EL DÍA 11 DE DICIEMBRE DE 2002

Y CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO

EXMO. SR. DR. D. JULIO R. VILLANUEVA



MADRID
MMII

Cuando pensamos en el Hombre no como única, especial e irrepitible creación de Dios, sino como fruto de un incomprensible guiño de la Naturaleza, es necesario preguntarse cómo el Homo sapiens, una especie más entre cientos de similares características, llegó a alcanzar tan alto trono desde el que domina un mundo de biodiversidad y al que maneja con soberbia y preponderancia. En un principio, nada de lo que le rodea parece, a primera vista, particular. Su casa, ese redondo planeta llamado simplemente Tierra, no es más que un precario planeta de un Sistema Solar perdido en una galaxia de un Universo infinito. Un planeta que comparte con trillones de mundos de las innumerables galaxias las características necesarias para albergar la vida. Sin embargo, también es rotundamente cierto que en nuestro mundo, es decir, aquello que somos capaces de abarcar, la Tierra es algo singular. Tan singular como un planeta que vive flanqueado de desiertos marcianos y brumas sulfúricas de venérea belleza. Tan singular como su cobertura atmosférica, sudario de planetas vecinos convertido en lino protector de letales emisiones ultravioletas y confortable abrigo para las frías noches en las que el Sol se oculta tras los montes. Tan singular como para contravenir las leyes universales de la Termodinámica y dar a luz nuevas máquinas capaces de luchar contra la entropía. Estas pequeñas estructuras vivas que crecen, se asocian y evolucionan hasta transformar el propio planeta que los cobija.

Sin embargo, la singularidad de la Vida, asombrosa con cualquier escala de observación, palidece ante su manifestación más asombrosa, ante su resultado final, su más destilado producto, su inesperado objetivo, su contradictoria perfección..., aquello que tenemos que escribir con mayúsculas pues es más que la especie que lo soporta: el Hombre.

La propuesta de Darwin sobre la existencia de un eslabón perdido del que resultaría la conexión evolutiva entre mono y el hombre, desató una famosa controversia mezcla de principios religiosos y de orgullo herido por nuestros humildes orígenes. A la luz de los conocimientos antropológicos actuales la citada polémica carece de sentido, pero aún persiste la incógnita de aquel eslabón perdido, y no del que comenzó nuestro linaje como especie distinta, sino del que, por primera vez, se preguntó el porqué de su existencia, aquél que se hizo por primera vez las grandes preguntas, aquéllas cuya contestación han perseguido nuestros grandes filósofos.

Excmo. Sr. Director

Exmos. Srs. Académicos

Señoras y Señores

Las palabras que oirán a continuación serán incapaces de desvelar este misterio, pero intentarán en lo posible desbrozar el camino para el conocimiento de las bases en las que se sustenta la aparición de la inteligencia y que constituyen el verdadero eslabón perdido en nuestro conocimiento sobre el origen del Hombre, el origen de aquél que se distingue del resto de la creación por poseer una mente con que pensar y discernir.

Pero permítanme antes agradecerles, Excmos. Señoras y Señores, el honor que hoy recibo de ustedes al ingresar como académico de número de esta Real Academia de Doctores. Créanme que es para mí un enorme motivo de satisfacción recibir la confianza de ustedes, que representan lo más destacado de la cultura española. En este sentido, me siento arropado hoy, no sólo por las figuras más relevantes de mi especialidad, la Bioquímica y la Biología Molecular, sino por todos ustedes que, desde fuera de mi especialidad, han valorado mi curriculum vitae y han confiado en mí como futuro colaborador de los proyectos de esta digna corporación. Y, hablando de confianza, requieren una especialísima mención la Dra. María Cascales Angosto y el Prof. Julio R. Villanueva, que tuvieron la deferencia de presentarme ante esta Real Academia y de defender mi candidatura impulsados por el afecto que me manifiestan.

En estos agradecimientos no puedo olvidar a mi maestro, y no sólo porque parte del honor que hoy recibo se debe a su guía y enseñanza, sino porque su entusiasmo por el Hombre y su preocupación por su sufrimiento, se ven hoy reflejados en este discurso, que quiere ser un acercamiento a las raíces biológicas del Hombre, aquéllas que rigen no poca parte de su comportamiento.

De mi maestro, el Prof. Federico Mayor Zaragoza, he aprendido que lo importante no es investigar sino investigar lo importante. Y lo importante es aquello que la sociedad demanda y, muy especialmente, aquello que demanda porque puede mejorar su destino. De él he aprendido a ser farmacéutico, es decir, a dedicar todos mis esfuerzos a intentar disminuir el sufrimiento de los demás. Él me hizo ver el sufrimiento del niño enfermo y cómo los bioquímicos podríamos contribuir a la prevención de sus enfermedades. Él me condujo a la Bioquímica Perinatal y, gracias a ello, mi grupo de trabajo ha dilucidado algunos aspectos del desarrollo del cerebro del recién nacido, lo que nos ha permitido hacer algunas propuestas para la prevención de algunas secuelas neurológicas de las que hasta ahora se habían considerado como inevitables.

A mi mentor hoy en este acto y en tantas otras ocasiones de mi vida, el Prof. Julio R. Villanueva, debo el concepto de la Ciencia como algo inserto e inseparable de la sociedad que le rodea. He aprendido que es obligación del científico exponer a la sociedad sus descubrimientos. Que la soberbia o la modestia no deben impedir la divulgación de nuestras metas, inquietudes o éxitos. Que privar a los demás de los conocimientos que hemos adquirido es una apropiación indebida de un bien comunitario. Porque todos deben conocer nuestro trabajo y no sólo para hacerles partícipes de nuestra dedicación y eficacia, sino para dotarles de cualquier indicio que pueda ayudarles a su progreso y desarrollo.

Después de conocer la identidad de mis maestros y mentores quizás esperen mucho más de este discurso. Si él no es digno de sus expectativas, comprendan que es muy difícil mantener el nivel de tales maestros.

1.- El origen del hombre

1.1.- El nacimiento de la Materia, aquello “de lo que están hechas todas las cosas”.

“La tierra estaba confusa y vacía y las tinieblas cubrían el haz del abismo” Génesis 1,2

Al igual que describe el Génesis, antes de la Gran Explosión no existía nada. En efecto, nuestra más famosa hipótesis de la Física, que describe la formación del Universo, también parte de un tenebroso y perturbador momento en el que no existían el tiempo, la materia o el espacio. Hace 15.000 millones de años una tremenda explosión conmovió al vacío, aviniéndolo a aceptar a la materia. Con ella comienzan también el tiempo y el espacio, iniciándose el devenir, aún incierto, de nuestro Universo. En el segundo siguiente se forman los electrones, nucleones y neutrinos, es decir, las más finas partículas que componen la materia. Los cinco minutos siguientes se emplean en los retoques; los núcleos se conforman y se cubren de nubes electrónicas, dándose los primeros pasos para la formación de los elementos.

Como sigue describiendo el Génesis (Gen 1,4):

“y hubo luz... y [Dios] la separó de las tinieblas”

El estremecedor parto de la materia se acompañó de la luz, aunque junto con los fotones surgieron otros componentes de la fuerza de la materia, es decir, los bosones y los gluones. Pero antes de que Dios, en el segundo día, procediera a separar el firmamento de las aguas, debería transcurrir un millón de años, el tiempo necesario para la formación final de los elementos químicos. Pero para ello necesitaremos una estrella, una estrella “mediana”, una estrella como nuestro Sol.

Nuestra galaxia no es más que un cúmulo de estrellas y planetas en un universo de dimensiones tan infinitas que supera nuestra capacidad agrimensora. Según el astrónomo Frank Drake, al menos diez mil estrellas de nuestra galaxia son comparables a nuestro Sol y, por consiguiente, pueden cobijar planetas de características similares a la Tierra. Es verdad que esta cifra se reduce en mil

veces por otros autores y que es ninguneada por Ben Zuckerman, que entiende que la vida extraterrestre es inexistente, dadas las condiciones únicas en las que se generó en la Tierra. Sea como fuere, el sistema planetario más próximo, la alfa-centauro, está a casi un millón de unidades astronómicas (aproximadamente a 150 billones de km), por lo que cualquier emisión procedente de este sistema tardaría 30.000 años en llegar a la Tierra. Por consiguiente, la existencia de vida fuera del Sistema Solar es una hipótesis no falsable, tratándose, pues, de una pura elucubración. Como escribe Joel Achenbech, un especialista en el tema,: “la simple verdad es que, por definición, la vida extraterrestre no tiene una localización accesible”.

Pero lo verdaderamente intrigante es que la vida apareciera en la Tierra y, más aún, que persistiera y evolucionara sólo en este planeta, como si fuera único entre sus vecinos, como un fenómeno característico del planeta azul. En este sentido, la vida en la Tierra depende del azul de sus océanos, que con su agua permitieron la existencia y evolución de este fenómeno único de la vida que desafía y transgrede las leyes de la Termodinámica. De hecho, parece indudable que fue el agua la molécula clave para la aparición de la vida. Es muy probable, sin embargo, que el agua se haya sintetizado también en otros planetas, ya que se trata de la reacción de dos elementos, el hidrógeno y el oxígeno, relativamente frecuentes en el Universo. ¿Cuál es, pues, la característica singular de la Tierra, que le ha permitido conservar este precioso líquido, caldo de cultivo imprescindible para la aparición de los seres vivos?

Una primera aproximación a la respuesta a esta pregunta reside en el hecho de que la Tierra está situada en la “franja de la vida”, es decir, entre 0,75 y 2 unidades astronómicas distante del Sol, margen que, según los bioastrónomos, soporta unas temperaturas compatibles con la vida. Sin embargo, los planetas que nos flanquean, es decir, Venus y Marte, planetas que están incluidos en la “franja de la vida”, son estériles o, al menos, no contienen seres vivos “activos”. Así pues, de los tres planetas en los que la vida fue posible en algún momento, sólo la Tierra la conserva y no de manera vestigial sino luciendo todo su esplendor. Es más, los seres vivientes han sobrevivido a dos grandes cataclismos con sus correspondientes extinciones que, a pesar de sus efectos devastadores, no consiguieron erradicar esta materia ordenada y activa que llamamos Vida.

Nuestro Sistema Solar externo contiene los cinco planetas más lejanos del Sol; cuatro de ellos, los denominados gigantes gaseosos, son grandes, fríos y con grandes órbitas plagadas de satélites. El más lejano, Plutón, es, sin embargo, pequeño y rocoso, limitando con el cinturón de Kniper y la nube de Oort, allí donde se generan los cometas y comienza el frío vacío intragaláctico. Todos ellos, desde Júpiter hasta Plutón, por su lejanía del Sol son extremadamente fríos y, por consiguiente, no contienen agua líquida que pueda servir de fuente de vida. Los cuatro planetas del sistema solar interno reciben, sin embargo, suficiente calor como para mantener líquida el agua. Resulta, pues, sorprendente que sólo la Tierra haya podido retener el agua y con tal eficiencia que los océanos ocupen la parte mayor de la superficie terrestre.

Para dar explicación a este fenómeno esencial en la aparición de la vida debemos echar un vistazo a los planetas que flanquean la Tierra, es decir, a Venus y Marte. De hecho, Venus es el planeta más parecido a la Tierra, con un 88% de la masa de ésta y un 95% de su radio. A simple vista, la “estrella de la mañana” parece un paraíso tropical de nombre muy atractivo para el futuro turismo interplanetario. Por el contrario, se trata de un infierno de ácido sulfúrico que se mantiene día y noche a 500°C. Aun teniendo el mismo origen que la Tierra, puesto que procede de la condensación, hace 4.500 millones de años, de una nebulosa que formó todo nuestro sistema planetario, ha resultado en un planeta tórrido en el que la existencia de agua líquida es imposible dadas las altas temperaturas cotidianas. La causa radica en el tan temido “efecto invernadero”, que la actividad humana está aumentando peligrosamente en nuestro planeta. De hecho, la atmósfera de Venus contiene un 95% de anhídrido carbónico, lo que ha generado un tremendo efecto invernadero, elevando la temperatura cinco veces por encima del punto de evaporación del agua.

Sorprendentemente, la Tierra contiene mucha mayor cantidad de anhídrido carbónico, aunque el gas se encuentra en su mayoría disuelto en los océanos o formando parte de los carbonatos de las rocas y los huesos. Sin embargo, Venus está más cerca del Sol, por lo que sus océanos, si alguna vez se formaron, se evaporaron con rapidez, liberando el anhídrido carbónico. El gas liberado generó el efecto invernadero, las temperaturas crecieron, se evaporó el agua y con ella las posibilidades de vida en el planeta.

Por su lado, Marte tiene una décima parte de la masa de la Tierra, lo que no le permite mantener una atmósfera densa. De hecho, su atmósfera, compuesta principalmente por anhídrido carbónico, tiene una densidad mínima

equivalente a la atmósfera de la Tierra a 50 km de distancia. Por ello la temperatura media es de -60°C , mientras que en los polos llega a -123°C , de manera que sus casquetes polares están formados por nieve carbónica. Sin embargo, Marte tiene restos de lo que fueron ríos y lagos, lo que parece indicar que pudo existir vida en su superficie aunque, de darse el caso, se extinguió rápidamente.

¿Por qué la Tierra se libró de esta maldición que sufrieron tanto Venus como Marte, así como si el dedo del destino olvidase señalar al planeta intermedio, reservándolo para una empresa tan única y extraordinaria como la de dar cobijo a la Vida? Para acercarnos a resolver este misterio tenemos que revivir la historia de la Tierra, no sólo para entender cómo ésta diverge de la de Venus o Marte, sino, aún más importante, para conocer las circunstancias que permitieron la aparición de la vida sobre la Tierra.

La historia de la Tierra diverge de la de Venus y Marte después del “gran bombardeo”, período que se caracteriza por la existencia de numerosas colisiones de los asteroides con los planetas formados en la primera etapa de condensación del Sistema Solar. En este sentido, los tres planetas comparten una primera época en la que a la acreción le sucede la fusión centrípeta de los materiales acumulados, formándose bolas de metales fundidos. Con el paso del tiempo, los metales más densos, tales como el hierro y el níquel, ocupan el núcleo, que solidifica en el interior mientras que permanece fluido en el exterior. Los materiales más livianos, tales como los silicatos y óxidos cristalinos, ocupan las capas más externas formando la corteza, a la que se unen posteriormente los cuarzos y feldespatos, ricos en aluminio, calcio y silicio.

Cuando cesa el bombardeo comienza la etapa de enfriamiento, en la que diverge la historia de los planetas hermanos. La Tierra se enfría mucho más rápidamente que Venus o Marte. Y es que la Tierra posee una gran eficiencia de enfriamiento gracias a los movimientos tectónicos, mediante los cuales el magma caliente emerge a la superficie perdiendo calor, mientras que el material enfriado subduce hacia el interior enfriando a su vez el magma.

Durante el enfriamiento los gases emitidos por el magma forman la primera atmósfera, que la Tierra pudo retener gracias a su mayor masa. De hecho, se retuvieron los materiales más pesados, tales como el agua, aunque se perdieron los más livianos, es decir, el hidrógeno y el helio. Cuando el enfriamiento del planeta cruzó los críticos 100°C , se produjo la condensación del agua y, con ello, el comienzo de las terribles tormentas que dieron lugar a los océanos.

La enorme masa de agua disolvió el anhídrido carbónico evitando el efecto invernadero y contribuyendo al enfriamiento progresivo del planeta.

Cuando la temperatura fue moderada comienza la vida y, con ella, la transformación de la Tierra en el planeta que hoy conocemos. Así, los seres vivos aparecen hace aproximadamente 3.860 millones de años (la edad de los primeros fósiles descubiertos en Groenlandia) y, gracias a la fotosíntesis, se transforma el planeta. Así, el proceso fotosintético rompe el agua mediante la luz, suministrando la energía química, que es utilizada para la síntesis de compuestos orgánicos. Como fuente de carbono utiliza el anhídrido carbónico atmosférico liberando oxígeno como producto de desecho. El oxígeno sirve para "oxidar" la materia y, de esta manera, obtener energía. El resto es bien conocido, la vida explosiona y diverge, prolifera y sucumbe, pero de sus restos renace cada vez con más fuerza hasta llegar a un mono que consigue transmitir su experiencia a sus descendientes y así contituirse en rey y señor de su propia madre, la madre Tierra.

1.2.- El nacimiento de la Vida o el Insólito y definitivo triunfo sobre la entropía

Si ha sido difícil nuestro viaje a través de la creación de la Materia y de su condensación en estrellas y planetas, más aún se vislumbran intrincados los caminos por los que la materia se organiza y se estructura en lo que corrientemente llamamos seres vivos. En la vieja, y aún vigente, terminología científica sería tal como decir cómo lo inanimado se torna en lo viviente. De hecho, hemos aceptado la teoría de la Gran Explosión no sólo por su carácter genial, sino porque, en definitiva, nos resulta tan lejana a nuestra vida cotidiana que su cuestionamiento nos parece filosófico y su sostenimiento muy confortable para dar una respuesta sofista a nuestras grandes preguntas. Es verdad que la Gran Explosión nos resultaría más atractiva si fuera capaz de explicarnos, asimismo, qué pasó antes del estallido, si fuera capaz, en definitiva, de contestar a la principal pregunta del Hombre, es decir, a la del propósito de su existencia. Pero parece una constante de nuestra inquisición la de encontrarnos siempre una nueva pregunta tras cualquiera de las respuestas. Sea como fuere, resulta difícil imaginar cómo los componentes sencillos que formaban parte de la tierra primitiva, hace 4.500 millones de años, pudieran convertirse en estructuras organizadas y que, en un "aggiornamento" constante y exhaustivo, lograran dar origen a los seres vivientes.

Puesto que se trata de una tarea ardua, vayamos cubriendo etapas de este camino aunque sus numerosas encrucijadas nos obliguen, a veces, a abandonar el relato lineal para explorar algunas de sus vías laterales. En este sentido, parece claro que en este camino entre lo inanimado y lo viviente, la materia se propone tareas que, llegado el momento, coinciden en el tiempo, dando origen al nacimiento y evolución de los seres vivientes. La primera tarea es de carácter alquimista y consiste en sintetizar moléculas complejas a partir de aquellas simples procedentes de la Gran Explosión y que se formaron en los primeros minutos del gran cataclismo universal.

Recordemos que los núcleos y otros componentes atómicos se liberaron al vacío cósmico, donde encontraron los electrones necesarios para completar sus orbitales y constituirse en elementos químicos. Estos reaccionan entre ellos dando origen a las primeras moléculas, es decir, oxígeno, monóxido de carbono, nitrógeno y agua. Asimismo, el hierro y silicio se oxidan y dan origen al polvo interestelar, en cuya superficie se va a llevar a cabo la catálisis para formar moléculas más complejas. En este sentido, la presencia de catalizadores es determinante y la variedad molecular aumenta hasta alcanzar las cien especies químicas. Ahora tenemos hidrógeno, agua, amoníaco, monóxido de carbono, formaldehído, ácido cianhídrico, cianoetileno, nitruro de flúor, cianamida, imidazoles, etc.

Sin embargo, estas cien moléculas primigenias también existen en el espacio interestelar actual y no por ello se está creando vida, al menos que puedan detectar nuestros espectroscopios. Por ello, una de las cuestiones que más han preocupado sobre la evolución química de la vida es cómo pudieron generarse sustancias aún mucho más complejas, las que denominamos biomoléculas.

Para ello se necesitan, en primer lugar, unas condiciones fisicoquímicas favorables. En este sentido, el experimento realizado en 1952 por Stanley Miller, hoy profesor emérito de la Universidad de California, demostró que no se requieren unas condiciones muy extraordinarias para la síntesis de biomoléculas. De hecho, una mezcla compuesta por un poco de agua, amoníaco, metano e hidrógeno, bajo un fuerte bombardeo eléctrico produjo, en pocas horas, aminoácidos, es decir, los componentes de las proteínas. Más tarde, el español Juan Oro consiguió sintetizar en los laboratorios de la NASA, y por un método similar al utilizado por Miller, un componente de los ácidos nucleicos, la adenina.

Hoy, sin embargo, muchos científicos cuestionan el experimento de Miller, puesto que piensan que la atmósfera primitiva de la Tierra no era tan reductora, sino que estaba compuesta, casi exclusivamente, por monóxido de carbono y nitrógeno. En estas condiciones el bombardeo eléctrico sólo da lugar a cantidades mínimas de biomoléculas. No hay que olvidar, sin embargo, que en todo caso necesitaríamos un segundo elemento esencial para la síntesis de moléculas complejas. Nos referimos al catalizador, que al disminuir la energía de activación de las reacciones permite su curso en tiempo real. En un principio, el catalizador idóneo pudo ser la cianamida, la que sin duda existió en la atmósfera primitiva, puesto que se ha detectado ubicuamente en el espacio interestelar. Posteriormente fue necesario un catalizador heterogéneo, es decir, uno que permitiera aproximar en el espacio a los reactantes. Éste pudo tratarse del polvo interestelar que, compuesto por óxidos de hierro y de silicio, adsorbió las moléculas en su superficie, facilitando los ataques electro/nucleofílicos. Este papel de las superficies metálicas en el curso de la evolución ha sido elevada hasta la categoría de hipótesis por Wächterhäuser, que propone que la síntesis de las primeras biomoléculas y, en consecuencia, el nacimiento de la Vida, tuvo lugar en la superficie de cristales de piritas por repeticiones sucesivas de reacciones químicas entre las moléculas sencillas atrapadas por el cristal.

Asimismo, temperaturas locales ligeramente más elevadas, entre 100 y 180°C, tales como las existentes en las bocas de los géiseres, pudieron aumentar extraordinariamente la velocidad de las reacciones. En el envés de esta proposición está la extrema inestabilidad a altas temperaturas de la más importante biomolécula primigenia, es decir, del ARN, que en estas condiciones tendría una vida media corta. Es verdad que la ausencia de oxígeno en la atmósfera primitiva pudo favorecer la estabilidad de las primeras biomoléculas sintetizadas, que expulsadas de la boca del géiser pudieron “sobrevivir” y evolucionar hacia estructuras más complejas. Más tarde, cuando el oxígeno aparece, algunos de los seres vivos están preparados para combatirlo, pues han habilitado los medios para proteger a las biomoléculas de los efectos devastadores de sus radicales libres.

Otras fuerzas, tales como el campo magnético terrestre, la radiación electromagnética circular polarizada, o el efecto Coriolis producido por la rotación de la tierra, pudieron intervenir en la síntesis de macromoléculas. En este sentido, el grupo de José María Ribó, de la Universidad de Barcelona, en un artículo publicado en *Science*, sugiere que el efecto Coriolis pudo ser el responsa-

ble de la creación de las series quirálicas de las moléculas componentes de los seres vivos. Así, es bien conocido que todos los aminoácidos componentes de los seres vivos son de la serie L mientras que los azúcares lo son de la D.

Más tarde, alguno de los primeros péptidos sintetizados actúa, a su vez, como catalizador, lo que aumenta de forma exponencial el número de moléculas sintetizadas. Es lo que se ha denominado síntesis química quasi-aleatoria, dado que, a partir de este momento, van a ser las leyes de la evolución, y no sólo las del azar, las que van a regir la síntesis química en los seres vivientes. De acuerdo con este nuevo régimen imperante, las moléculas sintetizadas que resulten útiles permanecerán y mejorarán, mientras que las inservibles o tóxicas serán desechadas. Ha entrado en vigor la Carta Magna de la evolución, es decir, la ley de la selección natural.

Hoy parece fuera de toda duda que la existencia de ARN precedió en el tiempo a la de ADN. En efecto, la síntesis de novo de ADN es termodinámicamente mucho más desfavorable que la del ARN. Por otro lado, el ARN participa directamente en la síntesis de proteínas, por lo que no se concibe la existencia de un ser vivo sin ARN. Es más, aún en la actualidad existen seres vivos que sólo contienen ARN, como es el caso de cierta clase de virus.

Por consiguiente, las condiciones termodinámicas favorecieron la síntesis de ARN que, en un principio, tomó a su cargo todas las funciones relacionadas con la conservación y transmisión de la información. Sólo más tarde se encomendó al ADN la custodia de los genes, aprovechando su mayor estabilidad química. Pero todo esto pudo ser posible gracias a que el ARN sirvió de molde al ADN, lo que facilitó extraordinariamente su síntesis al disminuir la energía de activación de la reacción de encadenamiento de las bases. Así, en un principio, se comienza con un genoma de pseudo-ARN, es decir, un ARN deforme, muy diferente de lo que hoy conocemos tan uniforme y ordenado. A continuación se pasa a un genoma de ARN bicatenario y, finalmente, se construye un genoma uniforme, ordenado y, sobre todo, estable, muy estable, en forma de ADN.

La hipótesis de la primordialidad del ARN adquiere todo su sentido cuando Sidney Altman y Thomas Cech, de forma independiente, descubren que algunos ARN tienen efecto catalítico, incluso, autocatalítico. El descubrimiento es de tal trascendencia para conocer el origen de la vida, que por ello reciben

conjuntamente el Premio Nobel de Química en 1999. Se comienza a hablar de ribozimas, unos fermentos no proteicos que habrían actuado primero como autocatalizadores y, más tarde, como catalizadores de la síntesis de otros ácidos nucleicos. Se cree que los ARN catalizaron, incluso, la síntesis de las proteínas primigenias, uniéndose a los aminoácidos y formando rudimentarios ARN de transferencia (tRNA), que posteriormente favorecieron la formación de los enlaces peptídicos.

Llegado este momento, se ha completado el reparto de papeles y sólo resta seguir el guión de lo que Jacques Monod tituló "el azar y la necesidad". En el transcurso de este último acto veremos aparecer la vida sobre la Tierra, veremos resurgir el progenote, nuestro antepasado más lejano, de las cenizas de la Gran Explosión.

Cuando sube el telón, la acción transcurre en lo que Walter Gilbert ha denominado: "El imperio del ARN", pues, por el momento, éste es el rey de la creación. En la primera escena el rey se viste de una capa tejida de fosfolípidos, los cuales constituirán la membrana celular primigenia. Protegido de esta tupida malla, el ARN se replica una y otra vez obligando al liposoma a llevar a cabo una suerte de partenogénesis primitiva, remedo de una verdadera reproducción, la autopoyesis. Más tarde el ARN aprende a expresarse, es decir, a traducirse en proteínas. De esta manera, la progenie autopoyética del primitivo liposoma hereda proteínas junto con el ARN parental. Cuando cae el telón, el ARN cede su cetro al ADN, mientras el regente se limita a la nada trivial función de la transferencia de la información, es decir, se convierte en portavoz fidedigno del ADN.

Y la Vida, nuevo habitante del planeta, entra con fuerza en la Tierra, formando parte de ella con el nombre de Biosfera, nombre que popularizó Teilhard de Chardin en su conocida obra: "El fenómeno humano". Pero su participación es tan activa que transforma al resto de la esfera terrestre formando un sistema interrelacionado al que Lovelock denominó Gaia en honor de la diosa griega de la Tierra.

1.3.- El nacimiento de la simbiosis. Tras la "Guerra del Oxígeno" nace la célula eucariota.

El experimento de Miller y los posteriores de Oro no sólo revolucionaron la biología al demostrar que los componentes de los seres vivos podían sintetizarse ex novo, sino que sus detractores, al intentar falsar la hipótesis, promovieron extraordinariamente el estudio del origen de los seres vivos. En efecto, hoy se acepta de una manera general que la atmósfera primitiva no estaba formada por agua, hidrógeno, amoníaco y metano, sino que estaba más oxidada, posiblemente compuesta por anhídrido carbónico y nitrógeno. En esta atmósfera el experimento de Miller duraría siglos, por lo que la "sopa orgánica" o "caldo primigenio", propuesto por Haldane y Oparin, tendría que esperar demasiado tiempo para alcanzar la concentración crítica a la que se forman las biomoléculas.

Sin embargo, esta presunta falsación de la hipótesis de Miller trajo consigo nuevas concepciones acerca del camino seguido por la materia para dar origen a la vida. Así, dejando a un lado la hipótesis de la Panspermia, propuesta por primera vez por Arrhenius, y que en su versión actual propone que la vida fue traída a la Tierra por los cometas que colisionaron con ella, existen diversas hipótesis que tratan de explicar este insólito acontecimiento. En este sentido, se ha sugerido que la vida pudo aparecer en los casquetes polares, en donde el hielo actuó como molde catalítico. Otros, por el contrario, sitúan el eje del acontecimiento en los fondos marinos calentados por la acción volcánica.

Esta última hipótesis ha tomado cuerpo al descubrirse que las bacterias termofílicas pueden vivir a altas temperaturas en las bocas de los géiseres, sobreviviendo con la energía que les suministran el azufre y el hierro. No parece una falsa coincidencia que estas bacterias pertenezcan al grupo más primitivo, el de las arqueobacterias o Archaeae. Por consiguiente, al tratarse de los seres vivos más primitivos que se desarrollaron en medios fisicoquímicos tan adversos, han sido señalados como los paradigmas supervivientes de los seres vivos más primitivos. Los partidarios de esta hipótesis argumentan que, dado que el árbol genealógico de los seres vivos hunde sus raíces en la bacterias termorresistentes, la vida pudo nacer en las bocas de los numerosos géiseres existentes en la Tierra primitiva. Sin embargo, esta sugestiva hipótesis ha sido criticada con el argumento, por otro lado plausible, de que las bacterias termorresistentes no son más que los supervivientes de otros seres primigenios que no

podieron soportar las condiciones existentes en las aguas calentadas y contaminadas por los gases volcánicos.

La hipótesis conciliatoria, que sugiere que la aparición de la vida tuvo lugar en un océano “atemperado”, soslaya la lenta y difícil catálisis en el gélido hielo, a la vez que reduce la temperatura a niveles soportables por el delicado ARN naciente. Así, aunque la atmósfera primitiva sólo permitiera la lenta síntesis de las moléculas primigenias, la temperatura de los océanos aumentaría exponencialmente la velocidad de las reacciones, mientras que los incipientes biocatalizadores podrían hacer el resto. De hecho, Gerald Joyce, del Scripps Research Institute de San Diego, imagina el comienzo de la vida como moléculas de ARN autorreplicables gracias a su poder autocatalítico, multiplicándose sin cesar en este océano atemperado, mutando como respuesta a su entorno y sobreviviendo o pereciendo de acuerdo con las leyes de la selección natural. En medio de este bullicio químico aparece el ADN que, más estable químicamente, toma el mando de las funciones no perecederas. La diversidad creada por la proclividad a la mutación del ARN se plasma ahora firmemente, de manera que las ramas del árbol genealógico de la vida quedan apuntaladas para iniciar su lenta dicotomía.

La célebre definición de Bichat: “la vida es el conjunto de fenómenos que se resiste a la muerte” toma ahora su verdadero sentido, es decir, la muerte es el desorden, la entropía contra la que tiene que luchar la materia para convertirse en vida. No basta con lo acaecido hasta ahora, es necesario crear un sistema termodinámico abierto en que se controle el flujo de energía y materia con los alrededores. Y la solución técnica a este reto es la de la formación de la célula, es decir, la creación de una barrera que sirva de frontera entre el orden interior y el caos externo del universo inanimado. De esta manera, aparecen primero los liposomas o coacervados y, más tarde, la primera célula, el hipotético progenote.

Los fósiles celulares más antiguos fueron descubiertos en Groenlandia por Stephen Mojzsis de la Universidad de California y datan de 3.860 millones de años, por lo que se acepta que la primera célula apareció algunos millones de años antes, es decir, en la época del “Gran Bombardeo” de asteroides, hace 4.500 millones de años. Los partidarios de la Panspermia tienen aquí un buen argumento para sustentar su hipótesis sobre el origen extraterrestre de la vida. Sin embargo, estas células alienígenas, si acaso llegaron a nuestro planeta, que-

daron formando rocas fubarínicas (de: "fouled up beyond all recognition"), como acostumbran a denominarlas los modernos paleontólogos, es decir, sepultadas y destruidas por la tremenda presión de los estratos superiores. En este sentido, fue una suerte que Schopt encontrara en Apex, Australia, unos fósiles celulares que, aunque más jóvenes que los encontrados en Groenlandia, puesto que datan de 3.460 millones de años, son reconocibles al microscopio, habiéndose identificado como cianobacteriáceas. Es decir, células capaces de llevar a cabo la fotosíntesis, un proceso de una extremada complejidad metabólica que permite utilizar directamente la energía solar para la síntesis de azúcares a partir de anhídrido carbónico atmosférico. Este hecho constituye una sorpresa, es decir, que organismos en tan adversas circunstancias pudieran adquirir tan sofisticados mecanismos bioquímicos. Hay que recordar que, en el tiempo de estas células de Apex, el día solar era de 18 horas, el sol lucía a un 70% de su brillo actual, no existían aún continentes sino dispersos archipiélagos volcánicos y tanto los insectos como las plantas estaban aún lejos de aparecer.

Dado que la creación de la vida es una tarea aparentemente inabordable, no es de extrañar, por tanto, que las especies primitivas se asociaran entre sí con objeto de reunir esfuerzos para vencer tan desfavorables circunstancias. Así, ya muy en el principio, los seres vivos inventaron la simbiosis, este tipo de asociación biológica consistente en un delicado acuerdo en el que cada ser vivo cumple a la perfección una misión exclusiva y complementaria con la de sus socios. Y el paradigma de la simbiosis es el estromatolito, la primera asociación de seres vivos, destinada a asentar definitivamente la vida en la superficie de nuestro planeta.

Los pocos ejemplares que aún quedan de ellos, en la bahía australiana de Shark, nos muestran unas estructuras laminares en las que los estratos superiores están ocupados por cianobacterias, capaces de sintetizar azúcares mediante el proceso fotosintético y, en íntima colaboración, bacterias aeróbicas perfectamente preparadas para extraer la máxima energía de los azúcares sintetizados. En el estrato inferior, donde la luz y el oxígeno no son capaces de alcanzarlas, están las bacterias anaeróbicas, fermentando los productos de desecho de sus asociados residentes en los estratos superiores. Nada se desperdicia, todo se conserva para convertir la luz en vida. Las humildes bacterias de los sótanos de este ordenado edificio segregan un gel viscoso que cimenta el conjunto a la roca caliza que ellos mismos forman. De esta manera se evita que las corrientes marinas arrastren la estructura disolviendo tan eficiente sociedad

comercial. Curiosamente, el fenómeno de los estromatolitos es de tal magnitud que todas las calizas de la tierra, todas las montañas calizas de nuestro planeta están formadas mediante la paciente fijación del carbónico de la atmósfera llevada a cabo por los estromatolitos durante millones de años.

Pero los estromatolitos no sólo constituyen la clave de la consolidación de la vida sobre nuestro planeta, sino que su existencia va a cambiar la faz de la tierra. Las palabras de Lynn Margulis: "el gas que produjeron [los estromatolitos] cambió definitivamente el mundo", expresan muy bien lo que se ha denominado, "la guerra del oxígeno". En efecto, el oxígeno producido por las cianobacterias del ático del estromatolito resultó tóxico para la mayor parte de las otras especies, provocando la primera extinción en masa. No obstante, el oxígeno tardó en acumularse en la atmósfera, puesto que primero reaccionó con el hierro disuelto en los océanos, precipitando en estratos aún visibles en el fondo de los mares. Además, la guerra del oxígeno no terminó con la biodiversidad ya existente, porque muchas bacterias se adaptaron no sólo a defenderse del oxígeno sino, más aún, a utilizarlo como aceptor de electrones con objeto de elevar la eficiencia de su metabolismo. De los dos modestos ATP que extraían de una molécula de glucosa pueden ahora obtenerse 36, gracias a la fosforilación oxidativa que utiliza al oxígeno como último aceptor de electrones. Multiplicar por 18 la eficiencia energética no es nada baladí, hasta el punto de que este hecho marca, posiblemente, el definitivo triunfo de la vida.

Sea como fuere, hemos sido testigos del triunfo del estromatolito, que reinará sobre la tierra hasta que, mucho después, depredadores más evolucionados los exterminen dejando sólo los vestigios que hoy podemos observar en Australia. Pero lo que ha hecho triunfar al estromatolito, no sólo es un conjunto de cualidades idóneas para adaptarse a su entorno fisicoquímico, sino una "filosofía" de comportamiento social, en la que la asociación no busca la suma de las cualidades de cada uno de los socios, sino la sinergia entre ellas, el efecto exponencial necesario para salvar al conjunto de la maldición entrópica que rige como ley inexorable al Universo. La Naturaleza recién estrenada ha dado a luz a su primer invento, el de la simbiosis. Un invento destinado no sólo a perdurar como tal en plantas y animales, sino a evolucionar conceptualmente en una línea sinuosa y recurrente que parece terminar en el instinto gregario característico del *Homo sapiens*. De hecho, el siguiente paso es la superación de la simbiosis para constituir una sola célula, en la que se conciten las características de cada uno de los socios simbióticos. Se inicia el diseño de la simbiosis "intracelular", es decir, el de la célula eucariótica.

Así, aunque Lynn Margulis y Radley Gupta no se ponen de acuerdo en los taxos que lo hicieron, sí concuerdan en que la célula eucariota procede de la fusión de una eubacteria (una espiroqueta, según Margulis) con dos arqueas (antiguas arqueobacteriáceas). Primero, una arquea se fusionó con la eubacteria para reunir su material genético en un solo genoma, que toma forma de núcleo ("eukarios"). En los esponales, la eubacteria aportó la dotación necesaria para los procesos metabólicos, mientras que la arquea ofreció la maquinaria para la expresión del ADN. Más tarde, una arquea aeróbica se une a la sociedad adoptando la forma de mitocondria, un orgánulo celular que perdurará hasta nuestros días en todas las células eucariotas. Este crucial acontecimiento tiene lugar hace 2.000 millones de años.

1.4- El nacimiento de la Biodiversidad. El sexo revoluciona el planeta.

Algo que tanto ha dado que hablar a novelistas y sociólogos queda reducido, en términos bioquímicos, a un mero intercambio de ADN. En esto consiste el sexo desde el punto de vista molecular. Sin embargo, el intercambio de genes va a revolucionar el mundo de los seres vivos, de tal manera que la aparición del sexo, hace 1.100 millones de años, marca un nuevo hito en la lucha de la vida por asentarse en nuestro planeta. Así, los nuevos individuos que habitan la tierra comienzan a compartir experiencias, mutaciones, aquéllas que les han hecho más fuertes y que, combinadas con las de su cónyuge, van a potenciar extraordinariamente sus habilidades. La selección natural se encargará de suprimir las combinaciones no bendecidas por la fortuna, disminuyendo el lastre de los beneficiados por el intercambio. El sexo, pues, acelera extraordinariamente la evolución, dando paso inmediatamente a otro hito trascendental de la evolución biológica, es decir, la aparición de los seres pluricelulares, que tiene lugar sólo 100 millones de años después. Es más, 400 millones de años más tarde, es decir, hace 600 millones de años aparece el primer Sistema Nervioso. De hecho, al final del Precámbrico, aparecen las primeras esponjas y gusanos y durante el Cámbrico, que comienza hace 541 millones de años, se desarrollan hasta coexistir miles de especies.

Posiblemente, el siguiente gran paso evolutivo, ocurrido hace 500 millones de años, fue el de la duplicación génica. El proceso es evidentemente ventajoso. Así, el gen original sigue realizando su misión, mientras que la copia puede mutar hacia la adquisición de nuevas funciones. O, más sofisticadamen-

te, puede mutar su promotor cambiando su expresión en el tiempo y en el espacio. Y esto último lleva consigo la segmentación del soma, la aparición de los somitas, el arranque de los vertebrados.

De hecho, los vertebrados parecemos proceder del anfibio, un invertebrado con forma de larva de pez con una antigüedad de 500 millones de años. El anfibio posee un tubo neural no segmentado, situado en posición dorsal sobre la notocorda y músculos laterales procedentes de somitas virtuales. Es decir, aunque posee notocorda, que en los vertebrados contribuye muy decisivamente a la segmentación del tubo neural, su cuerpo es sincitial sin las soluciones de continuidad que suponen los somitas. Pues bien, el anfibio posee sólo un tándem (caja) de genes Hox, genes responsables de la segmentación del soma y que, en definitiva, son los que dirigen el desarrollo de los tejidos y de los órganos. Los Hox son genes homeóticos y, por consiguiente, se rigen por el principio de la colinearidad. Dicho principio consiste en que los genes situados hacia el extremo 3' del ADN se expresan en zonas rostrales del cuerpo, mientras que los situados hacia el extremo 5' lo hacen en las zonas caudales. Es decir, el orden 3' a 5' de los genes en el ADN dirige el desarrollo anteroposterior del embrión. Estos genes son, pues, los responsables del desarrollo topológico de los tejidos y están muy conservados a lo largo de la escala filogenética. De hecho, el anfibio tiene una sola caja homeótica mientras que los vertebrados tienen hasta cuatro cajas de genes Hox. Dado que, como hemos mencionado antes, los genes Hox son los responsables de la segmentación del soma, el anfibio está segmentado "molecularmente", aunque este hecho no sea visible morfológicamente. Por lo tanto, el salto hacia los vertebrados parece radicar en la duplicación de las cajas homeóticas Hox, lo que va a resultar en la segmentación corporal, signo distintivo de los vertebrados. De hecho, como veremos más adelante (véase "Desarrollo del Sistema Nervioso"), la inducción consecutiva de los genes Hox mediante un gradiente de ácido retinoico generado por el organizador, provocará la segmentación del tubo neural, generando los rombómeros de donde se desarrollará el tronco encefálico.

Por consiguiente, la duplicación de los genes Hox del anfibio produce la segmentación del soma, un paso decisivo en la evolución de los vertebrados. La duplicación en tándem de las cajas Hox abre la puerta a la aparición de la gran complejidad estructural y funcional propia de los vertebrados, que progresivamente segmentan todo el tubo neural y crean las crestas y placodas neurales, así como el endoesqueleto. De hecho, el paso de invertebrado a verte-

brado es particularmente importante en lo que se refiere al desarrollo del cerebro, puesto que la pequeña vesícula cerebral del anfibio va a terminar segmentándose en diencéfalo, mesencéfalo y telencéfalo, los cuales conformarán el cerebro de los mamíferos.

Recientemente, la secuenciación del genoma humano ha planteado nuevos interrogantes. En este sentido, el descubrimiento de que el ratón tiene aproximadamente el mismo número de genes que el hombre, ha derribado uno de los dogmas que ha guiado a la genética molecular desde mediados del siglo pasado, es decir, el enunciado por Beadle y Tatum como: "un gen, una proteína". Sin embargo, no debemos olvidar que cada gen puede leerse de muy diversas maneras, gracias a que el borrador del manuscrito es cuidadosamente procesado para acomodarse a las necesidades del lector en cada momento. En efecto, aproximadamente el 60% de nuestros genes pueden expresarse de diversas formas gracias al ajuste ("splicing") alternativo. En otras palabras, en cada gen están encriptadas varias proteínas, que son movilizadas de acuerdo con las necesidades temporales o espaciales de la célula. Es como la célebre novela de Cortázar, "Rayuela", cuya historia final depende del orden y número de los capítulos leídos.

En resumen, la invención del sexo permite el intercambio de la información genética, enriqueciendo con éxito el genoma de la prole. Algunos de estos genes se duplican con objeto de buscar nuevas habilidades, conservando lo difícilmente conseguido y experimentando solamente con las copias. Por último, se aprende a leer los mismos genes pero de diferentes formas. Estos fenómenos aumentan extraordinariamente la diversidad de los seres vivos, provocando una verdadera explosión de animales y plantas cuya supervivencia se rige por las leyes de la selección natural.

1.5.- Las primeras pisadas. Se inventan las extremidades

Después del Cámbrico, un período oscuro donde aparecen los primeros animales acuáticos y las plantas terrestres, y tras la extinción del final del Ordovícico viene la explosión de vida del Devónico, en el que los peces proliferan y se diversifican hasta poblar los océanos. Algunos peces saltarán a la tierra, donde iniciarán primero una vida anfibia a la que seguirá la adaptación al medio terrestre donde la escasa humedad, pero la abundancia de oxígeno, les hará prosperar y diversificarse.

Es bien conocido que las extremidades proceden de las aletas de los peces, que en una sabia evolución se alargaron y muscularon para sostener el tronco en todo su esplendor gravitatorio. Sin embargo, hasta hace poco se pensaba que las aletas se habían convertido en extremidades cuando el bajío, embarrado por la sequía, había obligado a los peces a arrastrarse buscando lugares en que la profundidad del agua les permitiese la navegación. Por el contrario, los estudios realizados en fósiles de tetrápodos, —así se llaman técnicamente los peces pedestres—, encontrados recientemente, indican que sus extremidades no poseían los músculos necesarios como para sostener un cuerpo de más de un metro de largo y de, quizás, media tonelada de peso. Sin embargo, poseían pulmones además de branquias y sus aletas estaban diferenciadas en cortas extremidades con forma de “manos” de ocho dedos. Sea como fuere, estas rudimentarias extremidades dejaron huellas en la isla de Valentia, al suroeste de Irlanda.

Se trata de unas huellas perfectamente conservadas, procedentes de un tetrápodo que habitó en lo que entonces era Euroamérica, hace 365 millones de años. Hay que recordar que durante el Devónico Irlanda estaba situada al sur del ecuador, unida al continente euroamericano, uno de los dos continentes existentes durante este período; el otro era el inmenso Godwana. Hoy se piensa que las huellas fueron dejadas por un tetrápodo similar al descubierto por Jenny Clack en Groenlandia, el denominado *Acanthostega* que, aunque anfibio, vivía mayoritariamente como pez, aunque ayudándose de sus “patas” para vadear bajíos y nadar con soltura entre la vegetación submarina. Así, en las huellas de Valentia no se observa el rastro de la cola, lo que sugiere que la huella fue dejada en el fondo del pantano por las extremidades, mientras que la cola flotaba con el resto del cuerpo ayudando al desplazamiento. Por consiguiente, no se trataba de extremidades propiamente dichas, puesto que eran inútiles en un lecho seco ya que serían incapaces de soportar el enorme peso del cuerpo. En definitiva, se trata de un gran avance hacia el pedestrismo, aunque insuficiente para dar el salto definitivo a la tierra, primero como refugio de los depredadores y, finalmente, como hábitat normal donde reproducirse y alimentarse sin apenas competencia.

De hecho, este importante paso en la evolución animal lo llevó a cabo, posiblemente, el *Hynerpeton*, que recibió este nombre al ser descubierto en Hyner, Pensilvania, un lugar que durante el Devónico no estaba muy lejano de las pisadas irlandesas. En efecto, el omoplato del *Hynerpeton* muestra insercio-

nes musculares tan robustas como para alojar músculos que soportaran el peso del animal fuera del agua. Se trataba, pues, del primer pez verdaderamente anfibio que podía reptar sobre la tierra seca. Las ventajas evolutivas de tal habilidad fueron extraordinarias. Así, las extremidades le permitieron huir de sus enemigos acuáticos, encontrar comida sin competencia y, lo más importante, poner los huevos al resguardo de predadores. Esto último fue definitivo para la explosión de su especie pues, como pez, engendraría numerosos huevos que ahora sobrevivirían en su mayoría, permitiendo una rápida evolución hacia los actuales reptiles.

El gran salto del pedestrismo había tenido lugar 360 millones de años antes que el otro gran salto evolutivo relacionado con las extremidades, la bipedación, la cual dotó a los homínidos de la herramienta definitiva para su triunfo sobre las especies.

1.6.- Grandes extinciones. A la Vida, le ocurre como a los héroes griegos: el triunfo precede a la tragedia

Cuando la vida estaba en todo su esplendor, cuando se había aprendido a andar y respirar, cuando multitud de especies poblaban la Tierra, una terrible catástrofe se cierne sobre el Paleozoico, que determina la transición del Pérmico hacia el Triásico. Se trata de la Extinción Pérmica, ocurrida hace 252 millones de años. No conocemos aún las causas de tal catástrofe, aunque sí que va a conducir a la extinción del 85% de las especies marinas y del 70% de las terrestres. Asombrosamente, la extinción tuvo lugar en un cortísimo período de tiempo, unos 100.000 años, un destello de flash en el tiempo cósmico.

Es un momento de grandes cambios. Los continentes convergen para formar un supercontinente, Pangea, y un supermar, Pantalasia. Gran parte de los océanos se evapora por el calentamiento de la Tierra y el nivel del mar cae 200 metros. Aumenta extraordinariamente el anhídrido carbónico atmosférico mientras disminuye significativamente el oxígeno. Miles de especies de todos los géneros perecen; algunos, como los trilobites, definitivamente. La extinción es tan radical que durante el comienzo del Triásico sólo los hongos reinan sobre los detritus. Las diferencias entre el “antes” y el “después” de la barrera pérmico-triásica (denominada: PTB por “permian/triassic boundary”) son tan altas que los primeros geólogos localizaron aquí el cambio de era. En la transición del Paleozoico al Mesozoico todo cambia: los continentes, los océanos, la atmósfe-

ra, la Vida. Todos los organismos vivos sufrieron cambios, todos se extinguieron en mayor o menor grado, todos se redujeron en número y variedad, algunos se extinguieron definitivamente.

La extinción pérmica es, sin duda, la más importante de las habidas sobre la Tierra. Mucho más tarde ocurrirá una extinción más espectacular, puesto que termina con los dinosaurios, pero mucho menor en cuanto a las especies afectadas. La extinción pérmica es devastadora a la vez que espectacular, puesto que también extinguió a monstruos espectaculares que, aunque no tan conocidos, no por ello eran menos peligrosos y amenazadores. Nos referimos a los sinápsidos, sucesores de los tetrápodos pero que ahora son enormes monstruos que han evolucionado en soledad, sin ninguna clase de competidores. Son los *Dinogorgon*, *Lystrosaurus*, *Pareiasaurus*, *Diictodon*, etc., de los cuales, algunos de ellos, posiblemente sólo los *Lystrosaurus*, escaparon a la extinción constituyendo el origen de los mamíferos.

Aún hoy no hay un completo acuerdo sobre las causas de la extinción pérmica, barajándose diversas hipótesis. La más clásica hace responsable de la extinción a la deriva de los continentes. La más moderna, enunciada por David Schramm de la Universidad de Chicago, propone como causa de la extinción a las radiaciones gamma procedentes de la explosión de una supernova. Sin embargo, el grupo de Luann Becker de la Universidad de Washington ha demostrado recientemente la existencia de "buckyballs" en los estratos de la transición permico-triásica. Estas partículas, llamadas así en honor del geodésico Buckminster Fuller, son estructuras químicas formadas por una malla molecular esférica que confina gases de origen extraterrestre, tales como el helio o el argón. La presencia de estas estructuras indica, sin lugar a dudas, que la extinción tuvo lugar por el choque de un asteroide o cometa. Las "buckyballs" han sido encontradas en todos los sedimentos de la transición, tanto en los procedentes de Hungría como los hallados en China o Japón. Esto último hace difícil aventurar el lugar del planeta donde tuvo lugar el choque, aunque existen datos que apuntan a Australia, cercana a su ubicación actual a finales del Pérmico. Lo que sí ha podido predecirse es la magnitud del impacto, calculándose que el asteroide mediría 11 km de ancho y produciría un terremoto de magnitud 12 en la escala de Richter.

Si se acepta esta hipótesis podemos dar cuenta de los cambios planetarios que tuvieron lugar durante la extinción. Así, es posible que el choque del

asteroide provocase la erupción volcánica más grande de la historia de nuestro planeta, aquélla que dio origen a las Trampas Siberianas, unas formaciones volcánicas formadas por una extensa capa de lava de 4 km de espesor. La cantidad de lava aflorada podría cubrir toda la Tierra con una capa de 6 metros de grosor. No obstante, no fue la fuerza mecánica de este enorme movimiento de tierra la causante de la extinción sino, más probablemente, fue la lluvia ácida que siguió a la erupción la que destruyó bosques enteros, condenando a sus habitantes a una muerte segura por inanición. De hecho, la extinción causó estragos en la flora terrestre, lo que sólo puede ser explicado por la lluvia ácida producida por la reacción de los gases volcánicos con el agua procedente de la evaporación de los océanos.

El calentamiento provocado por la enorme erupción hizo caer el nivel de los mares, secando plataformas continentales y pantanos, y causando la extinción de todas las especies de estos hábitats. Las combustiones provocadas por la erupción junto con la evaporación de los océanos aumentaron extraordinariamente la concentración de anhídrido carbónico en la atmósfera, contribuyendo al calentamiento del planeta por el efecto invernadero. Asimismo, al desaparecer los casquetes polares se suprimieron las corrientes marinas de carácter termohialino, las cuales controlan la concentración de oxígeno de los océanos. Esto explica la hipoxia de los mares pérmicos, que causó la extinción de los habitantes de las profundidades marinas.

Por último, la convergencia de los continentes para formar Pangea, dejando un inmenso océano, el Pantalásico, y un mar interior, el Paleotetiano, favorecieron todos los cambios que provocaron la extinción. Así, en océanos tan extensos desaparecen las corrientes termohialinas y decrece el nivel del agua, lo que compromete la vida de las especies marinas. Por otro lado, los cambios oceánicos contribuyeron al cambio climático que pudo arrasar la flora y fauna de los continentes.

En resumen, pudo tratarse de una concurrencia de factores de origen diverso, lo que ha hecho proponer a Dong Ervin de la Smithsonian Institution la hipótesis del "Asesinato en el Oriente Exprés", título de una novela de Agatha Christie en la que doce cuchilladas atestadas por doce diferentes asesinos se concitan para dar muerte a un hombre en el mencionado expreso.

Después de la extinción pérmica pocas especies sobrevivieron al cataclismo. Sin embargo, las que lo hicieron se encontraron con un mundo exento de predadores y repleto de alimentos. De manera que aquéllos que por una razón u otra sobrevivieron a la tremenda catástrofe encontraron un mundo en franca recuperación. Posiblemente, el aumento de la concentración de anhídrido carbónico estimuló el crecimiento de las plantas, suministrando a los seres herbívoros forraje suficiente para su crecimiento y desarrollo. Los mamíferos, que casi había estrenado su existencia cuando sobrevino la extinción (aparecen hace 300 millones de años), sobrevivieron a base de raíces y semillas primero y, más tarde, de fruta e insectos. Sin embargo, los reyes del Triásico son los dinosaurios, que proceden de los tetrápodos, posiblemente del *Lystrosaurus*, que sobrevive a la extinción.

De hecho, todos los datos de que disponemos nos muestran un Triásico exuberante habitado de monstruos de varias toneladas, unos pastando de los enormes helechos y otros devorando a los herbívoros más débiles. En este medio podemos imaginar a los mamíferos, aún sólo roedores, escapando a los dinosaurios gracias a su tamaño y movilidad. En resumen, la vida ha triunfado de nuevo y todo parece indicar que los dinosaurios, con su sangre caliente e incipiente inteligencia, van a reinar definitivamente sobre la Tierra.

Pero cuando, 200 millones de años más tarde, el reino de los dinosaurios está en su gran esplendor, un enorme asteroide de 20 km de ancho colisiona con la Tierra a la velocidad de 50 km/seg. El impacto tiene lugar en la península de Yucatán, con centro en el actual Puerto Chicxulub, a orillas del golfo de Méjico, hace ahora 65 millones de años. El cráter formado por la colisión tiene 180 km de diámetro y aún hoy es visible con los sonares sísmicos. No cabe duda de que se trata de un asteroide, puesto que altas concentraciones de iridio contaminan la zona. Es más, numerosas tectitas, es decir, formaciones cristalinas procedentes de la condensación del vapor producido por el impacto, abundan en los estratos de la transición Cretáceo/Terciario. El choque produce un enorme fuego que consume toda Norteamérica y una nube de polvo de miles de millones de toneladas cubre el planeta, posiblemente, durante millones de años. Es el fin de toda una era, es el fin del Mesozoico.

A diferencia de la extinción pérmica ahora no se producen movimientos sísmicos, pero la oscuridad producida por la nube de detritus enviada a la atmósfera por el choque extingue la mayor parte de las plantas, al privarlas de

la luz necesaria para la fotosíntesis. Los grandes herbívoros perdieron su fuente principal de alimento y los grandes carnívoros pronto no tuvieron qué llevarse a la boca. Todos, con independencia de sus hábitos alimentarios, murieron por inanición. Sin embargo, ni el fuego ni la oscuridad afectaron a las especies acuáticas, lo que explica que parientes cercanos a los dinosaurios, tales como tortugas o cocodrilos, sobrevivieran a la extinción.

En la tierra, sólo especies de pequeño tamaño pudieron sobrevivir a base de raíces y semillas, atravesando la barrera Cretáceo/Terciario y entrando en un mundo de desolación y pobreza. Sin embargo, mientras la Tierra se recupera, los supervivientes no tienen competidores y su pequeño tamaño no requiere grandes aportes de energía. Esto explica que sólo 15 millones de años después (hace 45 millones de años) la flora y la fauna hayan vuelto a recobrar todo su esplendor. Los abundantes fósiles de la mina de Messel en Alemania datan de esta época y muestran numerosas especies, tanto de reptiles como de aves y mamíferos, entre ellos lemures, nuestros parientes más cercanos.

De hecho, ésta, como las otras grandes extinciones, introduce factores inesperados en la evolución de las especies, puesto que aumenta las oportunidades de unas, mientras que limita extraordinariamente las de otras. Unas, oportunistas, aprovechan la ocasión para explotar en número y variedad. Otras, ven reducidas sus posibilidades hasta quedar como vestigios de un tiempo pasado o desaparecer definitivamente. Pero, al aumentar las posibilidades de los supervivientes, las extinciones se tornan en motores de la evolución, acelerando el ritmo del cambio y acortando las grandes esperas que la selección natural impone.

1.7.- El mono se yergue e inventa la bipedación

Como Ave Fénix, de las cenizas de la última gran extinción tardo-cretácea, renace, como casual superviviente, uno de los mamíferos más pequeños pero destinado a dar origen a futuros emperadores y cuyo nombre no nos inclina a su consideración: la musaraña. Si embargo, este humilde roedor arborícola, está destinado a evolucionar profunda y decisivamente hasta alcanzar la mayor de las cotas conocidas en la evolución filogenética, es decir, la de dar origen al hombre. Por su tamaño y movilidad, el Jurásico es el medio ideal para la

musaraña, en el que los dinosaurios ni siquiera reparan en ella. Esto le permite evolucionar con tranquilidad y, una vez extinguidos tan poderosos rivales, dar origen a los lemures, primates primitivos, de los que derivan los monos o primates antropoideos.

De hecho, los primates aparecen al final del Cretáceo, hace 65 millones de años, cuando aun los dinosaurios son los dueños de la tierra. Pero poco tiempo después (55 millones de años) son ya euprimates y en la transición Eoceno/Oligoceno (37-30 millones de años) se han convertido en simios. Por último, al final del Oligoceno (24 millones de años) son ya monos, es decir, antropomorfos. En estos tiempos nuestros antepasados viven en los árboles y su dieta consiste principalmente en fruta aderezada con insectos y pequeños roedores. Aquí, en los árboles, adquiere sus extraordinarias aptitudes visuales, que incluyen la visión estereoscópica y la apreciación de los colores. La primera le dotará de la profundidad de campo necesaria para desplazarse con precisión de rama en rama y cazar su sustrato proteico. La segunda le permitirá apreciar el grado de madurez de la fruta, que constituye el grueso de su ingesta. Es posible que la utilización preferente de uno de sus brazos para asir la rama, confiera al otro una especial habilidad que dé origen al predominio de la diestra sobre la siniestra. Sea como fuere, estas tres cualidades, exclusivas de los simios, van a ser fundamentales cuando abandonen los árboles y se conviertan en cazadores de las praderas. La percepción del color le permitirá vislumbrar la pieza entre los matorrales, la visión estereoscópica calcular la distancia y la destreza de la diestra alcanzar la pieza en su punto más débil.

Es ahora cuando adopta la posición erguida, la cual aumenta su velocidad de desplazamiento, sin olvidar la nada desdeñable oportunidad de mantener los dos brazos libres, con los que luchar y manejar los utensilios primitivos. En contra de la opinión de Darwin, que anteponía la adquisición de la tecnología a la aparición de la bipedación, hoy se piensa que esta última cualidad fue la primera y la característica definitiva que nos hizo únicos dentro de los primates. Posiblemente, la adquisición de la bipedación tuvo lugar hace entre 7 y 4,5 millones de años, cuando nuestro linaje, los homínidos, se separó del resto de los primates antropomorfos coincidiendo con el cambio climático.

En efecto, la sequía que se extiende por África con motivo del avance de los hielos en Europa fomenta la desaparición de las plantas C3 y, con ellas, las grandes masas forestales, en favor de las C4, más leñosas y propias de las

praderas. De hecho, entre los 8 y los 6 millones de años comienza una disminución de la concentración atmosférica de anhídrido carbónico, lo que favoreció a la plantas C4 en detrimento de las C3. Este hecho ha sido investigado por el grupo de Thure Cerling mediante la medida de ^{13}C . Así, este isótopo, que es más abundante en la plantas C4, aumenta significativamente en la transición entre los 8 y los 6 millones de años. Las plantas C4 captan el anhídrido carbónico en elementos de cuatro carbonos, de ahí su denominación, en un compartimento leñoso que protege a la planta de la deshidratación y de la insolación. Por el contrario, las plantas C3 son mucho más susceptibles a las condiciones atmosféricas, afectándoles la sequía hasta el punto de provocar su desaparición. Por consiguiente, la disminución de los bosques obligó a los monos a abandonar los escasos árboles e invadir la pradera. Sin duda este hecho favoreció la bipedación, muy útil en las grandes extensiones donde grandes distancias obligan a rápidos desplazamientos. Según Peter de Menocal la desaparición de los bosques se acentúa críticamente entre los 2,5 y 1 millones de años, en plena evolución de los homínidos. Este hecho explica por qué los homínidos más primitivos poseían una fina capa de esmalte en sus dientes, evolucionando posteriormente a dientes más robustos y fuertemente esmaltados, necesarios para consumir plantas C4. Es en este momento también cuando, según Desmond Morris, el mono se desnuda, es decir, pierde su abundante pelaje, dado que representaba una pesada carga en las calurosas praderas. Desde este momento, la regulación de la temperatura correrá a cargo del tejido adiposo mesodérmico y de la sudoración.

En diciembre de 2000 un grupo francés desenterró el que se supone es el resto más antiguo de un homínido. Se trata del denominado *Orrorin tugenensis*, de 6 millones de años de antigüedad. Su pertenencia al grupo de los homínidos está puesta en cuestión por la mayoría de los antropólogos, que coinciden con Meave Leakey en que la mandíbula encontrada posee características más cercanas a los monos que a los homínidos. Asimismo, aunque sus descubridores afirman que el *Orrorin tugenensis* era bípedo, lo que lo incluiría dentro de los homínidos, las pruebas en este sentido son aún circunstanciales. De todas maneras, el descubrimiento es trascendental, pues en caso de que no fuera un homínido se trataría de un mono extinto situado en la búsqueda bifurcación de nuestro linaje y el de los monos. En este sentido, de acuerdo con recientes estudios genéticos, el hombre y el mono se separaron hace 7 millones de años.

Sin embargo, muy recientemente, en mayo de 2002, otro grupo francés de la Universidad de Poitiers, dirigido por Michel Brunet, ha descrito lo que ellos consideran el resto de homínido más antiguo de los conocidos. Se trata del *Sahelanthropus tchadensis*, que vivió en lo que hoy es el Chad hace aproximadamente 7 millones de años. La importancia de es hallazgo es grande, ya que se trata de un cráneo casi completo de un homínido cuya datación coincide con la que los genetistas han calculado para la separación entre los linajes del hombre y el mono. De hecho su cerebro era de tamaño similar al del mono, aunque todo parece indicar que era bípedo. Paradójicamente, sus características faciales son más parecidas a las del hombre actual que las de restos mucho más cercanos en el tiempo, como los de *Ardipithecus ramidus kadabba* y *Ardipithecus ramidus ramidus* (véase más adelante). Asimismo, vivía en zona arbolada, lo que ha puesto en entredicho la hipótesis de la asociación de la bipedación con un hábitat exclusivamente de sabana. Es necesario mencionar que los descubridores del *Orrorin*, dirigidos por M.H. Wolpoff, ponen en entredicho la pertenencia del *Sahelanthropus* a los homínidos, denominándolo maliciosamente *Sahelpithecus*.

Aparte de los discutidos *Orrorin* y *Sahelanthropus*, hasta hace muy poco, el resto de homínido más antiguo conocido databa de 4,4 millones de años. Se trata del *Ardipithecus ramidus*, descubierto en 1992 por Tim Whitte en Etiopía. Sin embargo, los recientes descubrimientos de Yohannes Haile-Seiassie, publicados en Nature de julio de 2001, describen un antecesor de 5,8-5,2 millones de años, denominado *Ardipithecus ramidus kadabba*, proponiendo para su sucesor el nombre de *Ardipithecus ramidus ramidus*. Aunque distantes un millón de años, ambos tienen características semejantes. Así, eran cercanos a los chimpancés, tenían el esmalte dental fino propio de habitantes de los bosques y sus características óseas indican claramente que eran bípedos.

Al *Ardipithecus ramidus ramidus* le sigue el *Australopithecus anamensis*, de entre 4,2 y 3,9 millones de años, que fue descubierto en 1955 por Meave Leakey, esposa del famoso antropólogo Richard Leakey, en Kenia. Seguían siendo bípedos pero su esmalte dental había engrosado considerablemente. Más moderno es el famoso esqueleto Lucy, de 3,5 millones de años, descubierto por Donald Johanson en 1972 y denominado *Australopithecus afarensis*. Este descubrimiento revolucionó el linaje de los homínidos, ya que permitió conocer por primera vez la constitución del hombre primitivo. Lucy era una mujer adolescente de un poco más de un metro de estatura y 30 kilos de

peso. El varón sería posiblemente más alto y pesado, aproximadamente mediría 1,30 metros y pesaría 45 kilos. Fueron, posiblemente, los parientes de Lucy los que plasmaron las "Huellas de Lateoli", las primeras pisadas humanas fósiles. Parecen pisadas recientes dejadas en la playa por uno de nuestros contemporáneos. Las huellas muestran a un hombre no sólo bípedo, sino perfectamente estable sobre dos sencillos pies. Toda esta historia tuvo lugar en el valle del Riff, a lo largo del Mioceno, en una biota de gran selva que se extendía hasta el golfo de Nueva Guinea. En esta zona proliferaron los primates antropomorfos en lo que se ha denominado, parafraseando el título de la famosa ópera de Leonard Bernstein, "East Side Story".

El lugar ocupado por el *Australopithecus afarensis* en nuestro árbol genealógico es verdaderamente importante, puesto que en él se bifurcan los dos grandes linajes de los homínidos. Por un lado, el *Australopithecus africanus*, descubierto por Raimond Dart en 1924 y que data de 3-2 millones de años. Éste dará origen a los *Parantropos*, de dientes fuertes y esmaltados, que emigraron hacia el oeste de África. Por otro lado, el *Australopithecus garhi*, recientemente descubierto, y que parece ser el precursor del *Homo habilis/H. rudolfensis*.

Este dilema entre *Parantropo* y *Homo*, aún oscuro en sus detalles, parece la elección entre el animal y el hombre. Así, el *Australopithecus garhi* fue descubierto por Johanson junto a utensilios de la misma edad geológica (2,5 millones de años). Aunque estos utensilios son muy primitivos (Modo 1 o Olduvayense) indican claramente que el *garhi* había adquirido la tecnología que hoy se considera vital para el progreso del linaje. Ya Darwin consideraba a la tecnología como el motor del progreso del hombre primitivo, hasta el punto de que lo consideró, equivocadamente, anterior a la bipedación. De hecho, los instrumentos no sólo permitieron el progreso de la especie al aumentar sus habilidades cinéticas, sino que, posiblemente más importante, le permitieron transformarse en carnívoros, al ser capaces de despedazar grandes animales. Este hecho no es baladí puesto que la carne aportó más energía, a la vez que permitió disminuir el volumen intestinal en favor del crecimiento del encéfalo, estableciéndose de esta manera las bases para el desarrollo de la inteligencia.

Es posible que el *Australopithecus garhi* diese paso al *Homo rudolfensis*, descubierto por Richard Leakey en 1972 y que data de 1,9 millones de años. Sin embargo, hoy se cree que dio lugar al *Homo habilis*, ligeramente más moderno, de 1,5 millones de años, que, sorprendentemente, parece menos

evolucionado. De hecho, hasta hace un año esta paradoja se explicaba indicando que *H. rudolfensis* y *H. habilis* eran ejemplares de la misma estirpe, aunque más avanzada en unos lugares que otros. Sin embargo, muy recientemente la familia Leakey ha descubierto un nuevo linaje, el *Kenianthropus platyops*, que habitó en Kenia hace 4,7 millones de años, es decir, un contemporáneo de Lucy (*Australopithecus afarensis*), que sería el predecesor del *H. rudolfensis*, dejando el *Australopithecus garhi* como padre del *Homo habilis*. Por esta razón se prefiere mantener al *H. rudolfensis* junto con el *H. habilis* en un mismo clado a la espera de que nuevos descubrimientos perfilen definitivamente los linajes.

Sea como fuere, lo verdaderamente importante es que alguna de las dos estirpes, o las dos conjuntamente, dieron lugar al *Homo ergaster*, descubierto por Richard Leakey en 1984 y que data de 1,8-1,4 millones de años. Se trata del denominado “Niño de Turkana”, que cuando fuese adulto mediría 1,8 metros, es decir, un 95% más alto que el *H. habilis* y cuya proporción húmero/fémur era del 74%, es decir, la del hombre actual. Junto a él se encontraron utensilios de gran factura e ingenio de los del Modo 2 o Achelense, de hace 1,6 millones de años. Se trata de nuestro verdadero predecesor, de molares discretos, nariz prominente y fuerte encefalización.

El resto es una historia apasionante pero, sin duda, la historia del hombre actual, aunque aún primitivo. Así, el *H. ergaster* atraviesa el estrecho de Gibraltar y pasa a Europa, donde se convierte en el *Homo erectus*, del que proceden el *Homo neanderthalis* y el *Homo sapiens* arcaico. En este sentido, el *Homo erectus*, versión europea del *Homo ergaster*, marca una revolución en el desarrollo de los homínidos. Medía 1,8 metros de estatura y sus mandíbulas eran poco potentes, propias de los carnívoros. Aunque su encéfalo tenía un volumen casi la mitad del del hombre actual, inventó el hacha de mano (1,7 millones de años), un verdadero punto de inflexión tecnológico, puesto que le permitió despedazar la carne para aprovechar todo su valor nutritivo. Así pudo reducir considerablemente la ingesta de vegetales, que requerían intestinos voluminosos. Es lo que se ha denominado “el cambio de tripa por cerebro”.

Posiblemente aún no era capaz de hablar, puesto que el orificio de la vértebra torácica cuarta es muy estrecho como para permitir el paso de un nervio que confiriera a la boca y a la laringe los movimientos necesarios para un habla inteligible. Quizá fuese capaz de emitir gruñidos como medio primitivo de comunicación oral.

Fue un gran viajero, alcanzando no sólo Europa sino todo el sur de Asia, deteniéndose en Java, en la denominada línea de Wallace. Allí lo descubrió Eugéne Dubois, antropólogo belga, que viajó a Bali en busca del eslabón perdido. La línea de Wallace, denominada así en honor del naturalista británico, codescubridor con Darwin de la teoría de la selección natural, es una línea imaginaria que pasa por el estrecho existente entre Bali y Lombok, donde la profundidad del mar ha sido una barrera natural para la expansión de las especies, sólo atravesada por el hombre tras el invento de la navegación. Pero este hecho ocurrirá mucho más tarde y será el *Homo sapiens* y no el *Homo erectus* el que la atravesará para poblar Australia, hace 62.000 años. Mientras tanto el *H. erectus* se detiene en Java, donde se acumulan numerosos fósiles.

Por razones aún no muy aclaradas, el "Hombre de Java", este *Homo erectus* tan viajero, pasa de largo por Europa sin detenerse a poblarla. Sin embargo, a su llegada, hace 2 millones de años, el clima de Europa aún no es frío, puesto que la glaciación llegará más tarde, hace 900.000 años. Quizás el clima benigno fue su principal enemigo, puesto que permitió la proliferación de grandes carnívoros, animales fuertes y ágiles con los que no se atrevió a luchar. El hombre aún no se había despojado de su complejo de inferioridad, posiblemente, puesto que su inteligencia no estaba suficientemente desarrollada.

El que sí vino a Europa dispuesto a asentarse fue el *Homo sapiens* arcaico que, procedente de África, pronto coloniza todo el continente. El más antiguo de los arcaicos es el "Hombre de Ceprano", que se asentó en Italia hace 900.000 años. Sin embargo, ya estaba antes en España puesto que los utensilios encontrados en Venta Micena, cerca de Orce, datan de 1 millón de años. A los de Ceprano le siguen los de la Gran Dolina, en Atapuerca, que datan de 780.000 años y, posteriores, los de Boxgrove de hace 500.000 años. Ambos nos reflejan un *H. sapiens* arcaico como un buen cazador, aunque sus huesos muestran que a veces sufría accidentes durante la caza. Ahora lleva a cabo sus primeros dibujos simbólicos (400.000 años) y, posiblemente, se comunican entre sí mediante un lenguaje primitivo, muy útil para cazar en grupo y transmitir a otros su experiencia individual.

Sin embargo, el *H. sapiens* arcaico tiene que abandonar Europa central huyendo de la glaciación, hace 350.000 años. En su huida acampa de nuevo en Atapuerca, donde sus enterramientos en la Sima de los Huesos indican una

mente desarrollada a mitad de camino entre el *H. sapiens* arcaico y una estirpe más avanzada, el *Homo heidelbergensis* y que sus descubridores denominan *Homo antecessor*. No es de extrañar, pues, que la historia europea del *H. sapiens* haya hecho afirmar a Clive Gamble que, si bien Europa no fue la cuna de la humanidad, sí se convirtió en su mejor taller de diseño.

En efecto, la historia que sigue se conduce por los mismos senderos. Una nueva oleada de África nos trae un hombre nuevo, destinado a permanecer definitivamente sobre suelo europeo; se trata del *Homo sapiens sapiens*. Procede de Sudáfrica, donde se encuentra en la cueva de Blombos hace 70.000 años. Su linaje es, sin embargo, más antiguo (130.000 años), puesto que llega a Australia hace 62.000 años, donde lo encuentra Alice Kelley, en lo que se ha denominado la "mujer de Mungo". Sin embargo, en la cueva de Blombos es donde hemos conocido mejor a estos hombres, que llegan a Europa hace 42.000 años para dar origen a los Cromañoses. Así, los hombres de Blombos sabían fabricar utensilios con huesos lo que, según los antropólogos, es un signo inequívoco de desarrollo mental. Asimismo, fueron pescadores sin anzuelo, lo que requería una organización social con objeto de planear la almadra, así como conocimientos precisos acerca de la emigración de los bancos de peces.

Como hemos mencionado antes, el *H. sapiens sapiens* llega a Europa hace 42.000 años y se localiza en Cro-Magnon, de donde reciben el nombre los cromañoses. Posiblemente, sin conocer que sus antepasados habían realizado el mismo camino, se dirigen a Europa e inician un desarrollo que sólo será detenido por la última glaciación. En Europa se encuentran a los Neardentales (500.000-30.000 años), que proceden de un antepasado común que aguantó los fríos de la penúltima glaciación gracias a su baja estatura.

En un primer período, el denominado Aurifiaciano (de Aurignac), los cromañoses no sólo conservan la talla de huesos aprendida en África, sino que la desarrollan hasta convertirla en arte, tallando en marfil caballos y mamuts. Incluso tallan la primera quimera, conocida como Löwenmensch, mitad león, mitad hombre. Sin embargo, durante este período muestran signos de inferioridad, pues representan en la cueva de Chauvet (32.000 años) sólo animales peligrosos, mostrando hacia ellos un temor reverencial.

Por el contrario, sus sucesores, los Gravettianos (25.000 años), no temen a los animales, se consideran capaces de vencerlos ayudados de sus armas e inteligencia. Son más altos y fuertes, mejor alimentados, fabrican lanzas y son buenos cazadores. Desde el punto de vista tecnológico están muy avanzados, tallan agujas con las que cosen y, más civilizado aún, ensartan cuentas con las que adornarse. Su cocina ha progresado considerablemente con el invento de la cerámica cocida y la caza ha incrementado su efectividad con el invento de la red con la que atrapan a pequeños animales. Es posible que la fabricación de las redes les conduzca al tejido, puesto que el fuego ha dejado marcas de tejidos en el barro. La organización social es muy notable, existen jerarquías, celebran funerales y adoran al sol y la luna. Se trata, pues, del hombre actual en un estado primitivo de organización social.

Sin embargo, 5.000 años más tarde, el clima en Europa se hace insostenible y en el pico de la glaciación (hace 20.000 años) Europa está ya abandonada a los fríos hielos que llegan del norte. Sin embargo, el refugio africano no está en una situación muy acogedora. La glaciación ha producido una intensa sequía en la biota ecuatorial, lo que ha reducido drásticamente la disponibilidad de alimentos. Se inventa la guerra para disputarse los escasos recursos disponibles. Así, el "Hombre de Wadi Kubbainaya", encontrado cerca de Asuan, había recibido nada menos que tres heridas de lanza, dos en el coxis y una en el húmero izquierdo.

La guerra ha comenzado y no terminará hasta el período Magdaleniense, última parte de la Edad de Hielo, en que el clima benigno permite de nuevo la repoblación de Europa. De esta nueva invasión africana procedemos el 45% de los europeos, según han podido determinar recientemente estudios genéticos. El arte alcanza sus mayores cotas, como las de Altamira y Lascaux (17.000-14.000 años), comienzan civilizaciones destinadas a durar milenios, como la Jomon en Japón y se da paso al Mesolítico, en el que el arte de la navegación se perfecciona, se caza con redes y trampas y los hombres dominan a los animales. En definitiva, comienza el imperio del hombre sobre la naturaleza.

1.8.- La expansión del cerebro o la historia de la mente

Es bien conocida la controversia que, con respecto a la aparición de la mente, mantuvieron Wallace y Darwin. Según Wallace, la mente apareció de forma súbita mediante la intervención divina, mientras que para Darwin la mente apareció paulatinamente como un perfeccionamiento más de nuestras funciones cerebrales. En este sentido, Darwin propone en "The Descent of Man" que el hombre ha mejorado paulatinamente las capacidades de sus predecesores, de manera que es el resultado del desarrollo de los primates, una de cuyas ramas adquirió progresivamente la inteligencia. Es clásico en el pensamiento de Darwin que la evolución no sigue los peldaños de una escalera, sino que se desarrolla siguiendo unos patrones que se asemejan a un árbol en crecimiento, "El Árbol de la Vida".

La hipótesis del crecimiento paulatino de la inteligencia fue ampliada por T.H. Huxley, en el sentido de que la evolución del cerebro ha seguido un patrón cuantitativo ("la cantidad es lo que vale"). Al establecer la doctrina de la continuidad propone que a un aumento de tamaño del cerebro le sigue el crecimiento de la inteligencia. Esta idea impulsó el estudio de la encefalización, que intenta demostrar la desproporción existente entre el tamaño de nuestro encéfalo y aquél que nos correspondería dado nuestro tamaño corporal.

Curiosamente, el proceso de encefalización comienza en los prosimios, puesto que los lemures tienen ya una encefalización que podríamos calificar de "media". Son, sin embargo, los simios, es decir, los primates antropoideos, los que destacan por su avanzada encefalización. Aún es más esclarecedor el hecho de que la encefalización se centre principalmente en el crecimiento del lóbulo prefrontal, allá donde hoy sabemos radica la inteligencia, y que en los primates alcanza un especial grado de desarrollo.

Eliot Smith fue el primero en proponer la idea de que el área prefrontal, exclusiva de los primates, podría ser el sustrato donde se desarrollara la mente. En este sentido, Brodman propuso que la transformación de los primates en los homínidos fue consecuencia del área prefrontal. Concretamente, de la zona dorsolateral, en donde aparece una capa nueva del córtex, la lámina IV, repleta de células granulares. Esto explica, asimismo, la formación de las numerosas circunvoluciones cerebrales, causadas por el crecimiento masivo de las capas más externas del córtex. De hecho, el *Australopithecus africanus*, a pesar

de poseer sólo 450 gramos de encéfalo y tener, posiblemente, una estructura cerebral diferente del hombre actual, tenía muy desarrollado el sector orbital del lóbulo frontal, puesto que quedan señales de ello en los fósiles encontrados.

En este sentido, es en el lóbulo frontal donde se ha propuesto radica la denominada Teoría de la Mente, que se define como aquélla que dirige nuestro comportamiento, teniendo en cuenta lo que creemos que los demás piensan de nosotros, así como el estado de la situación presente. Asimismo, el lóbulo frontal controla todas aquellas capacidades que constituyen la inteligencia. En ella, además de controlarse las emociones, radica nuestra capacidad de concentración, anticipación y planificación, así como el control de la memoria. En resumen, en el lóbulo frontal se elaboran y mantienen las ideas, la característica esencial de nuestra mente.

No es de extrañar, pues, que el habla, posiblemente la característica más distintiva del hombre, también se localice en el área prefrontal. En este sentido, se acepta de una manera general que el lenguaje y la inteligencia están fuertemente unidos. Si esto es así, sólo el *Homo sapiens* ha sido inteligente. En efecto, para que se produjese este cambio revolucionario, el *Homo* tuvo que sufrir importantes cambios anatómicos. La laringe hubo de descender para emitir los primeros sonidos guturales. Este hecho tuvo lugar tan lejos como en el *Homo ergaster* (1,8 millones de años). Sin embargo, la calidad de estos sonidos no permitían más que una comunicación deficiente, muy lejana de la utilizada por el hombre actual. Era necesario ser capaz de pronunciar las vocales, verdaderos pivotes en los que se sustenta el lenguaje. Según Arsuaga esto aconteció más tarde, en el *Homo sapiens*, gracias al acortamiento horizontal del aparato fonador (aproximadamente hace 300.000 años). De modo que sólo a nuestros antecesores más cercanos podemos considerarlos como plenamente inteligentes.

Pero esto se trata de la coronación de un proceso, el de la aparición de la inteligencia, que comenzó años atrás. Así, la "inteligencia tecnológica" data de hace 2,5 millones de años, momento en que se fabrican los primeros utensilios de piedra. Un millón de años más tarde (1,5 millones de años) se llega a la perfección con el hacha lítica de dos caras simétricas. Un millón más es necesario para otro paso definitivo, la invención del fuego (0,25 millones de años). Esta época coincide con los primeros enterramientos (0,3 millones de años), señal de que poseían el sentido de la trascendencia, aunque en estado primiti-

vo. Sin embargo, el sentido de la trascendencia es una de las claves de la existencia de la mente, por lo que podemos datar en ellos, habitantes de nuestro planeta hace 300.000 años, el nacimiento de la "inteligencia filosófica", verdadera clave de la mente. A partir de este momento comienzan a pronunciar las vocales, imprescindibles para una comunicación coherente y fluida. Más tarde, los indicios de la mente empiezan a aparecer por doquier. El adorno personal (35.000 años) y las maravillosas pinturas de Altamira y Lascaux (17.000-14.000 años) son un buen índice de ello.

Es necesario mencionar que la doctrina continuista, basada en el pensamiento de Darwin y enunciada tan brillantemente por Huxley, no está, aún hoy, exenta de controversia. Con independencia de las creencias religiosas, Richard Klein coincide con Wallace en que la inteligencia surgió súbitamente, según este autor, hace ahora aproximadamente 100.000 años. Sin embargo, la mayor parte de los antropólogos modernos coinciden en la aparición gradual de la inteligencia. En este sentido, la historia del habla, antes mencionada, es consecuencia de los descubrimientos recientes del grupo de Arsuaga en la Sima de los Huesos, los cuales han permitido la reconstrucción del aparato fonador de nuestros predecesores.

2.- DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Cuando Ramón y Cajal mostró a sus colegas su trascendental descubrimiento de la discontinuidad de las fibras nerviosas, el de la solución de continuidad que supone el que las neuronas no sean continuas desde los centros nerviosos hasta el tejido de destino, estableció los fundamentos de la estructura del Sistema Nervioso, el cual basa su complejidad funcional en estas discontinuidades, en estas sinapsis que le confieren tal sofisticación como para que podamos justificar la existencia de nuestros pensamientos dentro de una estructura material y tangible. De hecho, son estas conexiones sinápticas las que permiten la complejidad necesaria para el desarrollo de la memoria, la capacidad de cálculo, nuestra deducción e intuición y, posiblemente, de reconocimiento de nosotros mismos como seres trascendentes biológica y espiritualmente. En definitiva, son estas interconexiones las responsables de nuestra inteligencia, la característica distintiva y definitiva de *Homo sapiens*.

Sin embargo, este fundamental hallazgo de Ramón y Cajal posterga a un inmerecido segundo plano su descubrimiento más apreciado hoy en día por los neurocientíficos. Me refiero a la descripción de las pautas por las que se lleva a cabo el desarrollo del Sistema Nervioso. Porque un sistema tan complejo como el nervioso obligatoriamente debe ser complejo en su desarrollo, puesto que si su abrumadora complejidad parece escapar a nuestro entendimiento, el camino para llegar a tales intrincadas estructuras parece misterioso y lejano.

Pues bien, fue precisamente el extraordinario método científico de Ramón y Cajal el que le llevó a realizar de manera casi sincrónica ambos descubrimientos, es decir, el de la estructura del Sistema Nervioso y el camino escogido por la Naturaleza para su desarrollo. Así, con objeto de disminuir la complejidad de su preparación histológica escogió estructuras centrales inmaduras puesto que, como pensaba acertadamente, lo primitivo adolece de estructura final y, por consiguiente, de ello puede deducirse el principio de donde colegir su complejidad final. Los centros inmaduros de embrión de pollo no sólo le permitieron deducir la estructura discreta de las neuronas, sino que le permitieron sentar las bases del desarrollo del Sistema Nervioso. De hecho, Ramón y Cajal, mediante la modificación de la técnica de Golgi, no sólo descubre la existencia de la sinapsis -estructura clave en el desarrollo de nuestra inteligencia- sino que descubre además la pauta clave en el desarrollo del Sistema Nervioso, es decir, el desarrollo laminar de las células que componen la intrincada estructura del Sistema Nervioso. Aquello tan entrelazado, tan entrecruza-

do, hasta aparentemente enmarañado, se origina del crecimiento en láminas de unas únicas células neurales.

Más tarde, Richard Sidman, mediante el método de la timidina marcada, va a descubrir otro fenómeno esencial para entender el origen de la complejidad nerviosa: la migración de las neuronas. Migración que sigue el camino trazado por unos astrocitos especializados, que actúan como andamiaje por el que las neuronas trepan hasta alcanzar “su sitio”, es decir, su localización definitiva.

Aunque grandes son aún las lagunas en el conocimiento de la estructura y desarrollo del Sistema Nervioso, estas claves: el desarrollo laminar y la migración dirigida de las neuronas, han permitido trazar un esquema de cómo se desarrolla el más intrincado tejido de nuestro organismo. De hecho, el más importante reto que queda por afrontar es el de dar una respuesta coherente a la teleonomía del asombroso fenómeno denominado “muerte neuronal programada”. Como veremos más tarde, en un momento dado del desarrollo millones de neuronas mueren, reduciendo considerablemente la complejidad “numérica” del Sistema Nervioso, aunque no la de sus intrincadas interconexiones.

Pero cuando lleguemos a este momento -el de la muerte celular programada- habremos recorrido el 80% de nuestro camino en pos del desarrollo final del Sistema Nervioso. Para lograr comprenderlo en su conjunto tendremos que volver al principio, es decir, cuando la blástula comienza a predeterminar las células que serán nerviosas. Porque durante la fase embrionaria se diseña un detallado esquema del Sistema Nervioso, el cual se perfila durante el desarrollo fetal para, durante el periodo perinatal, terminar definitivamente de “amueblarse” con majestuosa precisión.

2.1.- De la blástula al tubo neural en cinco vesículas.

Cuando la gastrulación del embrión se completa, el endodermo y el mesodermo han invaginado dejando al ectodermo cubriendo la superficie. En este estado, conocido como blástula, una parte del mesodermo dorsal, denominado “organizador de Spemann” (también llamado nódulo de Hensen), induce a parte del endodermo a convertirse en neuroepitelio, el cual dará posteriormente origen al tubo neural y, finalmente, al Sistema Nervioso.

Aunque deberemos esperar a conocer muchos de los detalles del proceso, puede afirmarse que la formación del neuroepitelio comienza con la activación del mesodermo para convertirse en ectodermo, proceso que se induce por la activina, un factor de crecimiento de la familia de los PGFs ("polypeptide-growth factors"), los cuales están emparentados con el más conocido TGF-beta ("transforming growth factor beta"). El nuevo ectodermo se transformaría directamente en neuroepitelio si no fuera porque las propias células ectodérmicas producen, a su vez, unos factores de crecimiento de la propia familia PGF denominados BMP-2 y BMP-4 ("bone morfogenic factors"), que inducen la transformación del ectodermo en epidermis.

Sin embargo, la zona mesodérmica denominada organizador segrega folistatina, noggina y cordina, que específicamente contrarrestan los efectos de los BMP-2 y BMP-4, permitiendo que la zona ectodérmica cercana al organizador no origine epidermis sino neuroepitelio. El papel de estos inhibidores no parece ser tan simple porque su efecto inhibitor es redundante, lo que indica que tienen funciones adicionales en el desarrollo del neuroepitelio. Es posible que, como veremos más tarde, jueguen un papel importante en la zonación del neuroepitelio.

En el estado blástula el mesodermo sufre una invaginación a partir del labio del blastoporo, de manera que el organizador se coloca debajo del ectodermo proximal, es decir, el que se va a convertirse en neuroepitelio. La proa de esta invaginación se conoce como mesodermo precordial y como tal "organizador" inducirá al ectodermo yuxtapuesto para convertirse en telencéfalo, mientras que el mesodermo posterior, denominado mesodermo cordal, va a inducir la conversión del ectodermo yuxtapuesto en mesencéfalo, romboencéfalo y espina dorsal, respectivamente, dependiendo de su distancia a la proa del mesodermo o mesodermo precordial. De esta manera, el mesodermo establece sobre el ectodermo una zonación que dará origen a las diferentes partes del sistema nervioso, tanto central como periférico.

De hecho, el neuroepitelio, formado por una sola fila de células, es decir, la placa neural, comienza a doblarse en sitios específicos para plegarse en forma de tubo. Estos plegamientos se consiguen en el lugar de contacto con la notocorda, así como en otros dos puntos más distantes, gracias al estrechamiento y consiguiente pinzamiento de determinadas células. La formación del tubo neural puede, asimismo, estar condicionado por el reconocimiento inter-

celular debido a las diferentes cadherinas que expresan las células epidérmicas (E-cadherinas) y neuroepiteliales (N-cadherinas). Las cadherinas serán, asimismo, importantes en la formación de la cresta neural. Es posible, por tanto, que el tubo neural se cierre por el reconocimiento entre sí de las células del neuroepitelio, gracias a la presencia en las células de éste de N-cadherinas.

2.1.1.- Diferenciación anteroposterior

Una vez finalizado el cierre del tubo neural tiene lugar la segmentación del tubo en lo que se denominan rombómeros. Se trata de ocho divisiones del romboencéfalo, que juegan un papel importante en el diseño de las regiones del cerebro. De hecho, las primeras neuronas crecen en rombómeros alternativos, comenzando por los rombómeros impares y siguiendo por los pares, constituyendo unas estructuras de repeticiones de dos segmentos que constituyen el perfil de crecimiento de las primeras neuronas. Sin embargo, más avanzado el desarrollo, las neuronas pueden migrar de un rombómero a otro, puesto que éstos dejan de ser distinguibles. Por consiguiente, los rombómeros son compartimentos propios del desarrollo, que desaparecen en el adulto. Así, durante el desarrollo, las neuronas de un rombómero permanecen dentro de él para alcanzar localizaciones específicas. En este sentido, la segmentación del romboencéfalo en rombómeros parece ser intrínseca de esta parte del neuroepitelio y, supuestamente, es debido a diferentes moléculas de reconocimiento de superficie, que reconocerían a las células de su propio rombómero y no a las del rombómero adyacente. Aunque es en el romboencéfalo en el que la segmentación es más aparente, la compartimentación también tiene lugar en el telencéfalo. En este caso se observan 6 ó 7 neurómeros, aunque su significado no está claro. Es más, se piensa que el telencéfalo y el diencéfalo están organizados en una serie de parches que pueden extenderse longitudinal o transversalmente.

La segmentación del romboencéfalo en rombómeros se lleva a cabo por la expresión de dos genes diferentes del grupo Krox-20, es decir, el *Sek-1*, que se expresa en los rombómeros impares y *Elf-2*, que lo hace en los pares. Este hecho crea clones celulares con diferentes proteínas de adhesión y/o reconocimiento, que quedan confinados en las zonas que más tarde darán lugar a

los rombómeros. Las particiones entre rombómeros se consolidan más tarde (del estado 13 embrionario en adelante) mediante la creación de separaciones estables que tiene lugar por la expresión zonal de el gen denominado *plz*, que codifica un factor de transcripción en dedo de zinc. Bajo la responsabilidad o no de este gen, en las zonas delimitadoras se sintetizan condroitín sulfato y vimentina, creando ambos el límite material entre rombómeros.

El desarrollo de los rombómeros se lleva a cabo mediante la expresión de los genes *Hox*, equivalentes en vertebrados a los del selector homeótico de *Drosophila*. En ellos se cumple el principio de colinearidad, que consiste en el hecho de que estos genes están agrupados de forma que se ordenan 3'--> 5' en el ADN, es decir, en el mismo orden que van a determinar la diferenciación de los rombómeros en el axis anteroposterior. Los genes *Hox* se inducen por un gradiente de ácido retinoico procedente del organizador. En efecto, en el organizador o nodo de Hensen se sintetiza retinoico, que difunde por los rombómeros en dirección 7-->2 (el rombómero r1 no posee genes *Hox*). El gradiente de ácido retinoico es, pues, el agente diferenciador del romboencéfalo, a través de la inducción de los genes *Hox*. Dado que estos genes son más sensibles al ácido retinoico cuanto más cercanos estén al extremo 3' del ADN, son los genes *Hox* colocados a la cabeza del grupo los primeros en inducirse, mientras que los situados hacia el extremo 5' se inducen tardíamente o permanecen silentes. De esta manera, y dado que el rombómero 7 recibe más retinoico, se expresarán en él todos los genes *Hox*, mientras que en los siguientes tendrá lugar un gradiente de expresión encabezados por los cercanos a 3' y decreciendo su expresión conforme se alejan de este extremo. De esta manera se cumple el principio de colinearidad puesto que el r2 (el primero en contener genes *Hox* inducibles) expresa más los genes *Hox* próximos a 3', mientras que en el rombómero más caudal, el r7, se expresan también los menos sensibles al ácido retinoico, es decir, los próximos a 5'. Los genes *Hox* responden al ácido retinoico gracias a que contienen en sus promotores elementos que responden al retinoico, denominados RAREs ("retinoic acid responsive elements") y RXREs, los que a su vez reconocen los receptores nucleares de la familia RAR y RXA, que se activan por su unión al ácido retinoico.

Como se ha mencionado, el rombómero 1 no expresa los genes *Hox*, homólogos a los genes del "selector homeótico" de *Drosophila*. En su lugar, el r1 expresa los genes *En-1* y *En-2*, homólogos a los "engrailed" de la *Drosophila*. Estos genes son los responsables del desarrollo del cerebelo y del tectum ópti-

co caudal. Otros genes implicados en el desarrollo del r1 son los Pax-2, Pax-5 y Pax-8, que son homólogos a los denominados “paired” en *Drosophila*. En el extremo rostral del r1 y separándolo del mesencéfalo, existe una zona cilíndrica denominada “istmo”, que constituye, junto con el organizador, la segunda zona organizadora de la segmentación del Sistema Nervioso. De hecho, en el istmo se segrega el factor FGF8, que induce el crecimiento y la polaridad del mesencéfalo. A esta labor colabora otra proteína, la denominada Wnt-1, que se segrega en el mesencéfalo justo en las proximidades del istmo. La FGF8 induce en el istmo la expresión del gen *fgf8*, mientras que la Wnt-1 la de los genes Wnt-1 y otros Wnts.

Otro grupo de genes, homólogos a los “orthodenticle” (*otd*) y “empty spiracles” (*ems*) de *Drosophila*, dirigen el desarrollo del mesencéfalo, diencefalo dorsal y todo el telencéfalo. Se exceptúa de este control la región más ventral del diencefalo. Estos genes están codificados formando un grupo homeótico constituido por: *Emx-1* < *Emx-2* < *Otx-1* < *Otx-2*, cuyos productos de expresión son supuestamente responsables de la diferenciación del mesencéfalo, diencefalo dorsal y telencéfalo. La zona ventral del diencefalo en la que los genes *Emx* y *Otx* no se expresan, va a dar lugar al hipotálamo y la hipófisis, bajo el control de otros genes homeóticos *Dlx*, denominados así por sus homólogos “distal-less” de *Drosophila*.

La zona caudal del tubo neural, destinada a formar la espina dorsal, sufre una segmentación en cierta manera similar a la del romboencéfalo, aunque el mecanismo de segmentación es diferente. En este sentido, el neuroepitelio del extremo caudal, denominado “rombómero 8”, se diferencia en el eje anteroposterior por la acción del mesodermo paraxial próximo (“interacción planar”, antes mencionada). La segmentación se produce mediante la formación de los esclerotomos, divisiones que forman los somitas. Estos últimos equivalen a los rombómeros del romboencéfalo, si no fuera porque dirigen una segmentación diferente, ya que los somitas no contienen diferentes tipos de células en compartimentos estancos. Sin embargo, el esclerotomo rostral de cada somita recluta células de la cresta neural (ver más adelante) que darán lugar a neuronas motoras. Es más, en el esclerotomo rostral está permitido el crecimiento de los axones que, finalmente, forman los nervios motores. Por el contrario, en el esclerotomo caudal de cada somita se segregan glicoproteínas, que no sólo impiden la migración de las células de la cresta en sus alrededores sino que, además, causan el colapso de los “conos de crecimiento” (zonas donde se inicia el crecimiento de los axones, descubierto por Ramón y Cajal en 1850).

Esta bipolarización anteroposterior de los somitas crea la segmentación de la espina dorsal correspondiendo con la segmentación del resto del cuerpo, incluida su inervación. Así, aunque no existe una segmentación propiamente dicha del neuroepitelio caudal, las neuronas motoras se sitúan en columnas discontinuas, emergiendo de ellas neuronas diferentes si se trata de la zona branquial o lumbar. Por consiguiente, en la zona caudal existe una segmentación similar a la del romboencéfalo. En este caso, la segmentación en diferentes clases de neuronas se debe a la expresión diferencial de la caja homeótica denominada LIM, que posee claras fronteras a lo largo del neuroaxis de la futura espina dorsal.

2.1.2.- Diferenciación dorsoventral

Es evidente que este sistema de diferenciación anteroposterior, por muy complicado que parezca, es claramente insuficiente para dar cuenta de la extrema complejidad de un tejido, que finalmente dará lugar a un billón de células, en poblaciones tan diversas como las diferentes clases de neuronas y glías, y todo ello entramado a la perfección para formar dos billones y medio de sinapsis. En efecto, inmediatamente finalizada la diferenciación anteroposterior del tubo neural se ponen en funcionamiento los mecanismos de diferenciación dorsoventral, que va a permitir el inicio de la diferenciación celular, causante, en último término, de la complejidad del Sistema Nervioso.

La responsable última de la diferenciación dorsoventral es la notocorda, una estructura cilíndrica que corre paralela a lo largo de la zona ventral del tubo neural, desde su extremo caudal hasta el comienzo del diencéfalo. De hecho, las células del neuroepitelio cercanas a la notocorda generan una clase específica de glía, que forma una estrecha franja de células que corre a todo lo largo del tubo neural hasta el comienzo del diencéfalo y que se denomina placa basal. La diferenciación dorsoventral producida por la notocorda no finaliza aquí, sino que las zonas próximas a la placa basal comienzan a diferenciarse en neuronas motoras, en segmentos que recorren el tubo neural desde el extremo caudal hasta el mesencéfalo (oculomotoras), derivan en neuronas eferentes acústico-vestibulares en la frontera de los rombómeros 4 y 5, o se diferencian en neuronas serotoninérgicas en el rombómero 1 y dopaminérgicas en la zona caudal del mesencéfalo. En resumen, la notocorda induce la diferenciación celular, primero, por la formación de la glía de la placa basal y, posteriormente, por la diferenciación de las primeras neuronas, que se transforman en neuronas motoras, serotoninérgicas, dopaminérgicas, etc.

El efecto diferenciador de la notocorda es debido a la expresión, primero en ella y posteriormente en la placa basal, de una proteína denominada SHH ("sonic hedgehog"). Esta proteína difunde a partir de la notocorda, induciendo la diferenciación celular próxima para formar las células de la placa basal. La SHH es, en realidad, un precursor que se rompe por autoproteólisis en dos fragmentos, el extremo N-terminal (SHH-N), causante de la diferenciación y el extremo C-terminal (SHH-C), de importantes funciones reguladoras. En este sentido, el extremo C-terminal es activador de la proteólisis del propio precursor SHH y funciona, además, como fijador del extremo N-terminal activo a la superficie de la notocorda. La fijación de la SHH-C a la superficie de la notocorda produce un gradiente diferenciador de la proteína, muy alto en las células próximas, que derivan en gía de la placa basal y mucho menor en las células neuroepiteliales adyacentes. Esta señal, "templada" por la retención de la SHH-C en los alrededores de la placa basal, es la clave para la diferenciación de las neuronas motoras en los segmentos correspondientes del tubo neural. Por otro lado, el efecto de la SHH es contrarrestado por la actividad de la proteína quinasa A (dependiente de cAMP), puesto que los activadores de esta enzima contrarrestan la diferenciación dorsoventral.

Es muy importante destacar que la señal de la SHH es idéntica a lo largo de toda la placa basal, de manera que el destino de las células a lo largo del tubo neural está predeterminada con anterioridad, seguramente por la diferenciación anteroposterior. En este sentido, la SHH-C induce neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo porque éstas ya estaban predeterminadas. De hecho, los explantes siguen diferenciándose a las neuronas previstas en origen con independencia del lugar del tubo neural donde se inserten artificialmente. La diferenciación de la placa basal se lleva a cabo por la inducción, mediada por SHH, del factor de transcripción en hélice alada MNF3beta, que es un marcador de la diferenciación de la placa basal, así como del gen homeótico Nkx2.1, un marcador de las células ventrolaterales del tubo neural. La SHH también reprime los genes homeóticos Msx-1 y Pax-3, lo que sugiere que la inactivación de ciertos genes también juega un papel esencial en el desarrollo dorsoventral del tubo neural.

La señal SHH se difunde por la placa basal a las células adyacentes, alcanzando débilmente al neuroepitelio próximo. Pues bien, la SHH induce allí la expresión del gen homeótico Isl-1, un gen de la caja LIM, que induce la diferenciación de las neuronas motoras inmediatamente tras su mitosis.

Posiblemente el gen *Isl-1* intervenga más en la diferenciación de las neuronas motoras que en la posible predeterminación de su destino, ya que el *Isl-1* interviene, asimismo, en la diferenciación de las interneuronas.

Como se ha mencionado antes, la notocorda se extiende desde el extremo caudal hasta la mitad del diencefalo. En este sentido, la inducción de neuronas motoras tiene un límite claro en la frontera del mesencefalo y diencefalo. Sin embargo, a pesar de la falta de notocorda, la diferenciación dorsoventral continúa hasta el extremo rostral, incluyendo toda la zona ventral del diencefalo y telencefalo. Por consiguiente, cabe preguntarse qué mecanismo subyace en la diferenciación del dorsoventral en las zonas rostroventrales del tubo neural. La respuesta es bien sencilla: la SHH se expresa a lo largo de la línea ventral del diencefalo y telencefalo, extendiéndose lateralmente en dos alas. Es más, las células ventrales de estas dos estructuras expresan *Isl-1*, aunque su inducción no resulta en la aparición de neuronas motoras, tal como tenía lugar en zonas más caudales. Este hecho indica, además, que el gen *Isl-1* es más un marcador general de la diferenciación dorsoventral que específico de las neuronas motoras. Sin embargo, las células ventrales del mesencefalo y telencefalo, que expresan *Isl-1*, también muestran actividad del *Nkx-2.1*, un gen específico del Sistema Nervioso Central y no de neuronas motoras, lo que pone de manifiesto, una vez más, que la señal SHH induce la diferenciación específica anteroposterior, de manera que en cada zona aparecen las células anteriormente predeterminadas.

La diferenciación dorsoventral del diencefalo y telencefalo es, sin embargo, más sofisticada, puesto que el diencefalo controla la diferenciación del telencefalo. Así, la SHH se expresa primero en el diencefalo ventral y las células rostrales de esta zona inducen el *Isl-1* en las células telencefálicas. Este perfil de diferenciación sugiere la existencia de una interacción "planar" como consecuencia de la difusión caudorrostral de la SHH. En este sentido, está fuera de toda duda que el diencefalo medial controla el desarrollo de ciertas zonas del telencefalo. Así, la SHH induce los genes *Pax-2* y *Pax-6*, responsables del desarrollo del ojo, incluidos la retina, el cristalino y la córnea. Curiosamente, estos genes tienen sus homólogos en *Drosophila*, donde desarrollan el ojo compuesto propio de los insectos, el cual no posee cristalino y en donde la imagen se forma mediante pequeños receptores aislados y no asociados entre sí como en el caso de la retina.

Cuando la placa neural comienza a combarse para formar el tubo neural, las células del ectodermo cercanas a los pliegues neurales que van a sellar el tubo comienzan a expresar el gen *Bmp-7*, lo que confina a los dos extremos de sellado del tubo. En efecto, estas células del confin de la placa comienzan a expresar *Slug*, dando origen a la cresta neural. En este sentido, las células de la cresta neural se extienden dorsalmente desde el extremo caudal hasta la primera mitad del diencéfalo y, una vez sellado el tubo, comienzan a migrar dorsoventralmente por el exterior de él. Esta migración dorsoventral respeta los rombómeros como si éstos fueran su guía. Es más, las células de la cresta correspondientes a los rombómeros r3 y r5 son suprimidas por apoptosis, de modo que las migraciones de los rombómeros 2, 4 y 6 quedan suficientemente separadas como para que no puedan tomar contacto. La apoptosis de las células de la cresta correspondientes a los rombómeros 3 y 5 se induce por los rombómeros adyacentes mediante la expresión de dos genes, el *Brup-4* y, subsecuentemente, la del gen homeótico *Msx-4*. A pesar de estos cambios, los rombómeros pares mantienen en los rombómeros 3 y 5 la expresión del gen *Krox-20*, así como la inhibición de los efectos de la folistatina (que se une a la activina inhibiéndola).

Como hemos mencionado antes, las células de la cresta emigran por el exterior del tubo. En el caso del diencéfalo la migración se lleva a cabo ventralmente, atravesando la zona del ojo. Sin embargo en el mesencéfalo y rombocéfalo la migración es dorsolateral. En la zona correspondiente a la espina dorsal, las células de la cresta emigran respetando la segmentación de los esclerotomos, ocupando la zona rostral de éstos, mientras que las caudales quedan prohibidas. En la zona caudal las células de la cresta se van a diferenciar a muy diferentes fenotipos, desde células de Schwann hasta neuronas sensoriales del sistema nervioso autónomo o, incluso, a células cromafines. Las células de la zona más caudal (vagal y sacra) invadirán el intestino, dando lugar al sistema autónomo de éste.

La migración de las células de la cresta por el exterior del tubo neural se lleva a cabo gracias a la matriz extracelular (ECM) que lo recubre. De hecho, las células no migran por las zonas ocupadas por otras células, sino por la matriz extracelular gracias a la interacción de sus integrinas con las proteínas de la ECM, tales como la fibronectina y la laminina. Es importante destacar que la ECM sólo actúa como sustrato por donde las células de la cresta pueden migrar, pero no les informa del camino a seguir. Así, la dirección puede que esté determinada por fuerzas repulsivas laterales que impiden que las células se salgan de su neurómero.

Una vez que las células alcanzan su destino comienzan a expresar moléculas de adhesión, tales como IgG y cadherinas, agrupándose en ganglios donde se diferencian las correspondientes neuronas o glías. De hecho, el fenotipo de la célula residente dependerá de numerosos factores, de los que sin duda el más importante es el neurómero que atraviesan durante la migración. Así, las células trasplantadas de un neurómero a otro dan origen a las células correspondientes al neurómero final y no al de su procedencia.

Sin embargo, es obvio que el proceso es aún más complejo, puesto que las células de la cresta dan origen, al menos, a 20.000 fenotipos diferentes. De hecho, las células de la cresta son, en origen, multipotenciales, aunque van diferenciándose gracias a la interacción con multitud de factores. Así, uno muy destacado es la edad de la célula, puesto que la primera en dividirse y tomar el camino de la migración tiene un mayor rango de fenotipos potenciales, mientras que las más tardías parecen emprender el camino con un destino fenotípico más restringido. Un segundo factor -sin duda uno de los peor conocidos- lo constituye el conjunto de interacciones que sufre la célula durante la migración. De hecho, las fuerzas repulsivas que le impiden abandonar un neurómero pueden perfilar el fenotipo de cada grupo de células. Por último, el "factor local", es decir, las interacciones existentes una vez alcanzado el lugar de residencia, son decisivas para que las células alcancen su definitivo perfil funcional.

2.2.- Desarrollo del neuroepitelio

Durante el desarrollo embrionario el tubo neural está formado por una capa de células, que permanece más o menos estable hasta que el tubo neural se ha diferenciado mostrando lo que serán las partes futuras del Sistema Nervioso, en lo que se ha denominado "tubo neural en cinco vesículas". Llegado este momento, sin embargo, se inicia la proliferación celular del epitelio comenzando por la zona más cercana al ventrículo, es decir, la denominada zona ventricular.

En 1880 Wilhelms His describió las células del neuroepitelio distinguiendo dos clases de células, a las que denominó germinales y espongioblastos. Sin embargo, poco más tarde, en 1897, A. Chaper inició la controversia al poner en duda la existencia de dos clases de células en el neuroepitelio germinal, indicando que en un principio todas las células eran iguales, denominándolas "indiferentes" o "no comprometidas". Una vez más, fue Ramón y Cajal

quien se encargó de resolver el enigma indicando que, en realidad, sólo existe una clase de células en el neuroepitelio, las que denominó “germinales”, si bien éstas están en diferentes estadios de desarrollo, a los que definió como: germinal, apolar, dipolar y multipolar.

De hecho el neuroepitelio está formado por una sola clase de células alargadas que, en un momento dado, retraen sus procesos hacia la zona ventricular donde entran en el ciclo celular. Las primeras células en diferenciarse son las células gliales radiales, que extienden sus procesos perpendiculares a la superficie del neuroepitelio a la que, finalmente, alcanzan. De esta manera, extienden sus procesos en toda la anchura del neuroepitelio, constituyendo el “andamio” por el que las neuronas van a trepar en busca de destinos más lejanos. En efecto, las neuronas primordiales se disponen en estratos y comienzan a avanzar hacia la superficie del neuroepitelio trepando por los procesos de las células gliales radiales para, finalmente, constituir las diversas capas en las que se distribuyen las células en el Sistema Nervioso Central.

Gracias a que las células gliales radiales poseen un antígeno específico, denominado RC2, de aparición precoz, se conoce que la diferenciación de las células gliales radiales es el fenómeno que inicia la neurogénesis. En la zona ventricular las neuronas proliferan y cuando salen de la mitosis generan una capa en la que se excluyen los núcleos, denominada zona marginal, que está destinada a ser la más lejana del ventrículo cuando termina la diferenciación definitiva de la corteza cerebral. En este estadio, por consiguiente, el neuroepitelio está formado por dos zonas, es decir, la zona germinal cercana al ventrículo y, por encima de ella, la zona marginal formada por los axones emitidos por las neuronas próximas a la zona germinal.

Ahora algunas neuronas empiezan a alejarse del ventrículo, atraviesan la zona marginal y forman un nuevo estrato denominado preplaca. Entre los axones de la zona marginal y la preplaca aparece un nuevo estrato denominado zona intermedia. Esta última zona constituirá el contacto de la corteza con el hipotálamo una vez finalizada la diferenciación del Sistema Nervioso Central. En resumen, al finalizar esta etapa, el neuroepitelio está formado por tres capas: la zona ventricular, formada por las células proliferativas multipotenciales (“indiferentes” o “no comprometidas”), la zona intermedia, formada por axones, y la preplaca, formada por las neuronas postmitóticas.

El proceso continúa mediante la aparición de más neuronas en la zona ventricular que, posteriormente, migran, a través de la zona intermedia, a la preplaca, a la que expanden formando la placa cortical. Esta última queda limitada por una nueva zona denominada subplaca, contigua a la zona intermedia, mientras que por el extremo superior la cubre la zona marginal definitiva.

Finalizada la diferenciación, la placa cortical formará los estratos de la corteza cerebral, a excepción de la I (la más externa), que corresponderá a la zona marginal definitiva. Por el extremo inferior, la corteza estará limitada por la materia blanca y, sólo en las denominadas "zonas germinales secundarias" (véase más adelante), continuará la proliferación, en una zonas que por su situación próxima al ventrículo y bajo el resto de la corteza se denominan "zonas subventriculares". En estos núcleos continuarán la neurogénesis y la gliogénesis durante el período postnatal. De hecho, la neurogénesis secundaria continúa en el caso del hombre hasta los dos años, generando interneuronas, tales como las células granulares del cerebro e hipocampo. Las interneuronas cerebelosas se forman, asimismo, desde la zona germinal secundaria del cerebelo, aunque ésta última está situada en el exterior de este órgano, puesto que la migración cerebelar es centrípeta. En el proceso de formación de la placa neural intervienen las proteínas de la matriz extracelular, puesto que el déficit de una de ellas, la reelina, en las células de Cajal-Retzius, impide la separación de la subplaca de la zona marginal definitiva, impidiendo la formación de la placa cortical.

Uno de los fenómenos más importantes en el desarrollo del Sistema Nervioso es el de la migración neuronal, puesto que este fenómeno es el responsable, en definitiva, de la arquitectura del Sistema Nervioso. Es más, como veremos más adelante, la migración neuronal no sólo sitúa la célula en su lugar correcto sino que, posiblemente, el lugar alcanzado condiciona, asimismo, la diferenciación final de la célula. Por consiguiente, gracias a esta migración dirigida no sólo se consigue el lugar adecuado sino que se condiciona la funcionalidad de la célula, siendo, por consiguiente, la clave del desarrollo del Sistema Nervioso.

En el Sistema Nervioso Central la migración neuronal es principalmente radial, aunque existen zonas en la corteza donde se lleva a cabo la migración tangencial. Ambos procesos tienen características muy diferentes y se llevan a cabo a través de sistemas no relacionados. Como hemos mencionado antes, la migración radial tiene lugar gracias al apoyo y dirección de las células gliales

radiales que dirigen y propagan la formación de los estratos de la corteza cerebral y cerebelosa. Sin embargo, la migración tangencial sólo tiene lugar en la capa de la corteza denominada zona intermedia y no requiere la presencia de células gliales. De hecho, no se conoce cómo tiene lugar la migración tangencial, no se sabe si los axones de unas neuronas dirigen la migración de otras y si el sistema de movimiento es el habitual de otras clases de células. De hecho, estas células se mueven gracias al movimiento del núcleo en interior del citoplasma, seguido de la retracción de los procesos alejados de él (“movimiento intercinético”). Sin embargo, aunque importante, la migración tangencial es mucho menos destacada que la migración radial en el desarrollo del Sistema Nervioso y parece destinada a realizar interconexiones entre placas, más que a la formación de los estratos del córtex.

La verdadera responsable de la estratificación del Sistema Nervioso Central es la migración radial, un fenómeno que, como veremos más tarde, no sólo tiene implicaciones funcionales y de desarrollo ontogénico sino que es, además, el motor de la evolución del Sistema Nervioso hacia estructuras sólo existentes en los seres superiores y, muy especialmente, en el *Homo sapiens*. De hecho, la migración radial es un hecho sorprendente “per se”, ya que gracias a ella las neuronas más externas llegan a recorrer distancias tan asombrosas como la de 3 mm. Asimismo, el camino radial es, en algunos casos, ondulante (como en el hipocampo), puesto que las neuronas siguen fielmente el trazado de los procesos de las células gliales radiales. Para llevar a cabo su andadura, la neurona adopta una forma bipolar, fielmente paralela al proceso glial. En el extremo más lejano a su lugar de origen comienzan a generarse unas uniones específicas entre neurona y célula glial, denominadas “uniones intersticiales”. Se trata de una estructura diferente a otras uniones intercelulares, consistente en un ensanchamiento del espacio intermembranal, que es ocupado por numerosos filamentos que se inician desde las proteínas de membrana de las neuronas conectadas con el citoesqueleto. Todo parece indicar que las uniones intersticiales sirven de anclaje a la neurona para iniciar la escalada, que se repite una y otra vez hasta alcanzar la ubicación adecuada. En el proceso glial se expresa una proteína de reconocimiento, denominada astrotactina, que es reconocida por la neurona y que, al parecer, inicia la formación de la unión intersticial. Se trata de una proteína con repeticiones de EGF y de algunos dominios de la fibronectina tipo III.

Sólo las neuronas que van a llevar a cabo la migración tangencial abandonan el andamio glial, mientras que la mayoría continúa hasta alcanzar el estrato previsto. Un hecho fundamental dentro de la migración radial es que cuanto más jóvenes sean las neuronas más lejano será su lugar de residencia definitivo, de manera que las primeras que salen de la zona germinal (ventricular) ocupan los lugares más cercanos, mientras que las que se generan posteriormente alcanzan estratos más externos. Este hecho suscita la pregunta clave acerca de la regulación de la migración radial. En efecto, dado que el lugar que finalmente ocupa cada célula está condicionado por su edad postmitótica y el lugar de residencia determina el fenotipo celular, ¿todo el proceso se regula por un reloj celular interno que dispara la mitosis y con ella el destino final de residencia y función? O, por el contrario, ¿las células se generan consecutivamente y el fenotipo está condicionado por efectores epigenéticos generados en el lugar de residencia final?

La resolución de este dilema ha preocupado ya desde el descubrimiento por Ramón y Cajal de la migración celular en el neuroepitelio. El primer hecho que destaca es que el andamio glial es permisivo y no instructivo en cuanto a la diferenciación neuronal. Es decir, que las células gliales radiales permiten la migración de las neuronas pero no determinan ni su lugar de residencia ni sus características fenotípicas. En este sentido, la migración neuronal puede consistir en una serie de interacciones célula-célula en las que la neurona llevaría consigo su destino tópico y fenotípico, usando la glía sólo como guía y soporte. De ser así, la neurona, al detectar la astrotactina, generaría una señal inductora de la síntesis de todas aquellas proteínas propias necesarias para la migración, mientras que mantendría una señal en la glía para que colaborara en su movimiento. Una vez alcanzado su lugar de destino, la propia neurona silenciaría los mecanismos de migración propios, así como de la célula glial radial.

Más difícil resulta imaginar los mecanismos de diferenciación neuronal. Sin embargo, puede descartarse la hipótesis del reloj biológico intrínseco para cada neurona, el cual definiría el momento y destino tópico de cada neurona. De hecho, los trasplantes de células progenitoras de la zona ventricular de embriones inmaduros a zonas determinadas de neuroepitelios más desarrollados, demuestran que éstas células adquieren el fenotipo que le corresponde a la zona del recipiente y no al supuesto reloj intrínseco que portara el explante.

Ahora bien, si se espera a que las células progenitoras entren en su penúltimo ciclo celular, la célula trasplantada mantiene las características fenotípicas de la zona del embrión donador. Por consiguiente, podemos concebir el proceso como establecido en dos pasos. Primero se iniciaría la proliferación de células progenitoras no comprometidas que, al alcanzar su penúltimo ciclo celular, reciben la señal que las conduce a su lugar de destino. Más tarde, una vez en su lugar de residencia, se produciría la diferenciación definitiva.

Queda por resolver la nada baladí cuestión de la procedencia y características de las señales que causan la “impronta” en el penúltimo ciclo celular y que, en definitiva, van a dar origen a la diferenciación neuronal. Poco conocemos de la naturaleza y procedencia de tales señales, aunque sí podemos conjeturar que la formación de las capas de la corteza cerebral está condicionada por los estratos previamente existentes. Así, las primeras células en proliferar darían origen a la capa VI, es decir, a la más cercana a la zona ventricular. La diferenciación final de estas células vendría controlada por factores tróficos procedentes de la zona ventricular. Una vez ocupada la primera capa, las células de ésta liberarían factores que marcarían el desarrollo de las células que, procedentes de la zona ventricular, ocuparían la segunda posición. Los factores tróficos procedentes de la primera capa no germinativa regularía la diferenciación de la capa que la cubre y así sucesivamente. Por consiguiente, cada célula diferenciada liberaría los factores neurotróficos necesarios para la diferenciación de la siguiente capa, generándose un gradiente de factores que pondrán en funcionamiento la expresión de conjuntos de genes (“subrutinas”) que originarían las características tópicas y fenotípicas propias de cada capa. La diferenciación de cada una de las capas dependerá de las subrutinas puestas en funcionamiento y del orden en que éstas son inducidas. Un ejemplo muy ilustrativo de la importancia del orden en que las subrutinas entran en funcionamiento se deduce de la comparación de la migración de las neuronas en cerebro y cerebelo. En el primero, la emisión de axones es posterior a la migración, mientras que en el segundo, las neuronas emiten axones característicos con los que inician la migración guiados por las células Bergmann. Curiosamente, en el cerebelo la migración neuronal tiene lugar de fuera a dentro, es decir, contraria a la del cerebro, pero las características de la migración y la diferenciación en capas es muy parecida.

En resumen, la Naturaleza juega con las diversas subrutinas que pueden ponerse en funcionamiento, así como el orden en que éstas son inducidas, de lo que resulta la enorme cantidad de alternativas que han hecho posible la complejidad de nuestro Sistema Nervioso. Por otro lado, la influencia de una capa en la diferenciación de la siguiente abre una puerta al entendimiento de la evolución del cerebro, una evolución que ha permitido la creación de una corteza cerebral tan compleja que ha llegado a dotarnos de una característica singular a la que denominamos inteligencia.

2.3.- Diferenciación celular del Sistema Nervioso

A lo largo de los dos apartados anteriores hemos visto aparecer paulatinamente la estructura orgánica del Sistema Nervioso. Hemos visto cómo la invaginación de la blástula crea la placa neural y ésta, al cerrarse sobre sí misma, constituye el tubo neural. Más tarde, esta estructura cilíndrica comienza a diferenciarse para constituir las partes principales de lo que luego será nuestro Sistema Nervioso. Finalmente, el desarrollo de las células neuroepiteliales y de la cresta neural terminarán de conformar las diferentes estructuras hasta llegar a componer este complicado entramado en el que los territorios celulares raramente tienen solución de continuidad.

Pero desde el comienzo del desarrollo de las células del neuroepitelio y de la cresta neural, el Sistema Nervioso comienza a poblarse de células muy distintas entre sí, aunque todas procedan de un mismo precursor muy indiferenciado, perteneciente al ectodermo blastular. Veamos ahora cómo la futura célula neural lucha por adquirir una identidad y qué caminos utiliza para encontrar su destino.

Aparentemente, la neurogénesis es el resultado de la lucha de genes a favor (proneurales) y en contra (neurogénicos), cuyo resultado es la aparición de un número discreto de células que, por su destino neural, se denominan neuroblastos. En efecto, todo parece indicar que los genes del complejo AS-C ("achaete-scute") y los *da* ("daughterless") y *ato* ("atonal") son los responsables de la diferenciación del ectodermo en neuroectodermo, mientras que los *N* ("Notch"), *bib* ("big brain") *DI* ("delta"), así como los *mam* ("mastermind"), *neu* ("neuralized") y *E(spl)-C* ("enhancer of split complex") se oponen a tal transformación, impidiendo la expresión de aquellas proteínas que causarían la diferenciación neural.

Sin embargo, esta aparente lucha entre genes es mucho más compleja, puesto que los principales genes a favor de la neurogénesis, es decir, los AS-C activan en cascada los Dl y E(spl)-C, claramente neurogénicos, es decir, supresores de la diferenciación del ectodermo. Esta aparente paradoja se resuelve si contemplamos el proceso dividido en dos etapas. En la primera se inducen los genes proneurales AS-C, cuyos productos de expresión son los bHLH (“basic helix-loop-helix”), es decir, proteínas nucleares pertenecientes a los factores de transcripción de la familia HLH, llamados así por su estructura terciaria característica. Podemos suponer, por consiguiente, que estos factores de transcripción inducirían la expresión de las proteínas neurales, mientras que acallarían la síntesis de todas aquéllas de carácter ectodérmico.

En una segunda etapa los propios genes proneurales del complejo AS activarían la expresión del gen neurogénico DL, cuyo producto de expresión es la proteína DL, proteína con repeticiones EGF y situada en la membrana de la célula. Cuando la proteína DL interacciona con el receptor N (codificado por el gen “Notch”) libera la proteína Su (H) (“supresor of hairless”) de su secuestro por la dx (“deltex”). La Su (H) libre induce el gen E(spl)-C y, posiblemente, los mam y los neu, los cuales reprimen la neurogénesis.

Con la cautela impuesta por la información fragmentaria proveniente del estudio en *Drosophila*, podemos conjeturar que la interacción entre la proteína de membrana Dl y el receptor N puede que tenga lugar entre diferentes células que al “reconocerse” evitan la diferenciación de la adyacente. De esta manera se limitaría la neurogénesis, con objeto de generar una zona discreta para el neuroepitelio. Así, en un primer momento se activarían los genes AS-C (posiblemente previa activación del gen da) lo que llevaría a un grupo de células a diferenciarse en neuroblastos. Sin embargo, transcurrido cierto tiempo, la subsiguiente activación de los genes Dl y E(spl)-C prohibiría la diferenciación de las células vecinas creando una solución de continuidad entre el ectodermo y neuroepitelio.

De esta manera se ha tomado la primera decisión en el largo camino de la diferenciación neural, es decir, la de constituirse en neuroblastos. Sin embargo, el neuroblasto es una célula totipotente neural, es decir, puede dar origen a cualquier neurona o glía del Sistema Nervioso. Por esta razón, inmediatamente se toma la segunda decisión, es decir, la pérdida de la totipotencia, a cambio de retener una cierta pluripotencia, hecho que limita el número de

fenotipos aunque sin conducirlo a uno sólo de ellos. En el paso de neuroblasto (totipotente) a progenitor (pluripotente) parece participar el gen *wg* (“wingless”) que, de una manera general, parece orquestar la diferenciación de los progenitores de los diversos linajes. Sin embargo, es necesario resaltar que se trata de un paso de totipotente a pluripotente, puesto que en la mayoría de los casos los progenitores pueden dar origen hasta a media docena de células con fenotipos diferentes.

Uno de los casos más conocidos es el de la diferenciación de las células de la cresta neural, que pueden dar origen a neuronas sensoriales y glía de Schwann en el Sistema Nervioso Periférico, neuronas adrenérgicas o colinérgicas en el Sistema Nervioso Autónomo o células cromafines en la médula adrenal. En este caso, la totipotencia del neuroblasto se pierde para pasar a un tipo de célula denominada progenitora simpaticoadrenérgica (SA), la cual va a dar origen a los más diversos fenotipos. En este sentido, si las células SA emigran a la médula adrenal, los glucocorticoides producidos por la corteza suprarrenal inhiben los genes neuronales, tales como aquéllos que codifican la GAP-43 (“growth associated protein”) y la periferina, proteínas responsables de fenotipos claramente neuronales. Sin embargo, los propios glucocorticoides inducen genes propios de las células cromafines, tales como el de la PNMT (feniletanolamina N-metil transferasa), enzima responsable de la síntesis de adrenalina. De esta manera los glucocorticoides, de forma extrínseca, dan origen a las células cromafines, células que poseen un fenotipo muy lejano al de las típicas neuronas.

Sin embargo, si las progenitoras SA no abandonan las proximidades del tubo neural, la presencia del factor de crecimiento bFGF las hace virar hacia precursoras de neuronas simpáticas. Así, bajo el efecto del bFGF las SA sintetizan y exponen al exterior los receptores de NGF (“nerve growth factor”), otro factor de crecimiento, específico del crecimiento neuronal. Bajo el efecto del NGF, el precursor de neurona simpática sintetiza GAP-43 y periferina, lo que le permite emitir axones y adoptar la forma y función de las neuronas simpáticas.

Sin embargo, el fenotipo bioquímico definitivo será impuesto por el tejido que va a inervar la neurona. De hecho, las neuronas simpáticas son generalmente noradrenérgicas, es decir su neurotransmisor sináptico es la noradrenalina. Sin embargo, si entran en contacto e inervan las glándulas sudoríparas se convierten en colinérgicas, de tal manera que se reprime la síntesis de la tiro-

sina hidroxilasa, enzima responsable de la síntesis de noradrenalina, mientras que se induce la acetil transferasa, enzima responsable de la síntesis de acetilcolina. De este cambio es responsable el tejido innervado, puesto que si la glándula sudorípara se sustituye experimentalmente por un trozo de glándula salivar, la neurona revierte a la noradrenérgica, indicando que el tejido segrega los factores responsables del cambio. En este sentido las neuronas simpáticas en cultivo son noradrenérgicas pero viran a colinérgicas en presencia de LIF ("leukemia inhibitory factor") y CNTF ("ciliary neurotrophic factor").

Otros de los dilemas importantes, el dilema neurona/glía, parece resolverse, al menos en *Drosophila*, gracias a la inducción de una serie de genes, entre los que se encuentran, el gen *en* ("engrailed") -que ya vimos como característico del rombómero 1-, el gen *pnt* ("pointed") y *gcm* ("glial cell missing"). De hecho, la supresión de estos genes produce la desaparición de la glía. Asimismo, el proceso requiere la inhibición de la proteína quinasa A (sensible al cAMP), puesto que si ésta permanece activa el resultado es la ausencia de glía. Por el contrario, los inhibidores de la proteína quinasa A promueven la aparición de la glía.

De hecho, las células del tubo neural y de la cresta neural no están comprometidas en origen para generar neuronas o glías, dando lugar a una u otra de estas células de acuerdo con el entorno químico que encuentran en su camino. Así, en el Sistema Nervioso Periférico los neuroblastos se convierten en glía gracias a la acción del GGF2 ("glial growth factor"), también llamado neuroregulina. Así, las células de la cresta expresan el receptor de GGF antes de iniciar la migración, por lo que dependiendo de la concentración de GGF2 que encuentran en su camino se convertirán en glía o permanecerán como neuronas. De hecho, la expresión de GGF2 se inicia en aquellas células que ya muestran el fenotipo de neuronas, por lo que son éstas las que condicionan la aparición de la glía.

En el Sistema Nervioso Central aparecen dos tipos de progenitores gliales procedentes de los neuroblastos. Los progenitores de los astrocitos tipo I (perivasculares), que darán origen a sólo este tipo de astrocitos y los progenitores O-2A ("oligodendrocyte-type2-astrocyte") que originarán los astrocitos tipo II (perinodulares) y los oligodendrocitos. De hecho, los astrocitos tipo I maduros segregan PDGF ("platelet derived growth factor") y NT-3 (neurotrofina-3) que inducen la transformación de los O-2A en oligodendrocitos. Por otro

lado, el CNTF (“ciliary neurotrophic factor”) promueve la conversión de los O-2A en astrocitos tipo II.

Como vemos, la proliferación y diferenciación de las células neurales en su conjunto es un complicado proceso del que sólo conocemos algunos aspectos, generalmente dilucidados en *Drosophila* y de los que inferimos el programa seguido en los seres superiores. Pues bien, junto a estos complicados mecanismos, entre los que cada célula tiene que encontrar su sitio y función, ocurre un fenómeno aun más sorprendente, el que se ha dado en llamar “muerte celular programada”. Es decir, que durante el proceso de diferenciación celular existe una masiva muerte celular que se rige por reglas precisas, aunque no totalmente dilucidadas. Este proceso es cuali y cuantitativamente importante, puesto que ocurre en prácticamente todas las zonas del Sistema Nervioso y supone la desaparición de aproximadamente la mitad de la dotación celular del Sistema Nervioso del embrión.

Resulta difícil comprender cómo la Naturaleza programa la muerte de unas células a las que trabajosamente ha dado lugar y forma. Parece como si la proliferación celular hubiese transcurrido sin control y un malthusianismo innato decidiera suprimir las células que han crecido en exceso. Esta idea, que se mantuvo como hipótesis durante cierto tiempo, es absolutamente falsa. En este sentido, se ha demostrado que, al menos en ciertas zonas del cerebro, la proliferación alcanza unas cotas determinadas, absolutamente reguladas e infranqueables, antes de que comience la muerte celular programada. Así es que este mecanismo no es un ajuste “in extremis” de una proliferación fuera de control, sino que debe poseer alguna teleonomía más sofisticada.

Es cierto que durante la embriogénesis se crean estructuras que, pasado el tiempo, son innecesarias y, por lo tanto, prescindibles. De hecho, la muerte neuronal programada se utiliza también para esta misión y numerosas células pertenecientes a estructuras cuya función es sólo transitoria son hechas desaparecer una vez que su presencia es innecesaria. Sin embargo, se trata de casos excepcionales, mientras que la muerte celular programada tiene lugar en amplias zonas del Sistema Nervioso, sin confinarse en lugares o tiempos. Por consiguiente, la muerte celular programada debe tener una función más general y perentoria.

Dado que, como veremos más tarde, la muerte neuronal programada está controlada por el tejido o zona neural inervada, la hipótesis más plausible para explicar la razón final de este fenómeno es la del “ajuste por tamaño”, es decir, que aquellas células cuya acción no es necesaria, puesto que exceden en número al tamaño y características de la zona inervada, desaparecen para permitir el crecimiento racional de las supervivientes. Se trata de un reajuste en destino, dado que el remitente desconocía “a priori” las necesidades del destinatario.

La muerte celular programada tiene lugar por apoptosis, un mecanismo de autodestrucción celular que evita el vertimiento del contenido celular, lo que previene la reacción inflamatoria. En contraposición a la necrosis, la célula que entra en apoptosis muestra una agregación característica de la cromatina en la pared nuclear y la presencia de discretos cuerpos apoptóticos, que son fagocitados por los macrófagos y, en menor grado, por la glía radial y las células de Schwann que actúan como macrófagos “no profesionales”. La necrosis, sin embargo, se caracteriza por la rotura de la membrana celular, lo que lleva consigo la puesta en funcionamiento de la reacción inflamatoria como respuesta a la extravasación del contenido citoplasmático. Asimismo, la necrosis es un fenómeno no programado que sobreviene tras el trauma o la intoxicación. Es lógico, por tanto, que la Naturaleza haya escogido la apoptosis para llevar a cabo la muerte celular programada, dado que ésta es un ajuste necesario que no debe causar trastornos en el desarrollo del Sistema Nervioso.

La apoptosis se pone en funcionamiento por la apertura del poro de transición mitocondrial, a través de su componente apoptótico, es decir, la proteína bcl-2. La apertura del poro libera citocromo c que activa las caspasas en una cascada rígidamente controlada, que conduce a la apoptosis. El ADN es atacado en los espacios internucleosomales liberándose fragmentos bicatenales de aproximadamente 200 pb, mientras que se forman los cuerpos apoptóticos que dividen la célula en dominios discretos fácilmente fagocitables.

Aunque aceptemos la necesidad de este extremo mecanismo que lleva a la célula a su suicidio, resulta difícil entender cómo se ha llegado evolutivamente a él, puesto que la apoptosis supone tener guardado el programa de una muerte silente para lanzarlo en el momento en que la comunidad celular así lo requiera. La explicación más plausible para la aparición de la apoptosis a lo largo de la evolución es considerarla, en principio, como un sistema de defen-

sa contra la infección viral. Se ordena la muerte celular para privar al virus de la maquinaria nuclear que permite su multiplicación. Este sacrificio celular impedirá la difusión del virus, ofreciéndole la supervivencia al organismo pluricelular. Bien es sabido que la supervivencia es condición "sine qua non" para la trayectoria de la evolución. Si así fuera, una vez más la Naturaleza ha encontrado una utilidad adicional a mecanismos previamente adquiridos. Es decir, un mecanismo de supervivencia antiviral es utilizado en el sofisticado "perfeccionamiento" del Sistema Nervioso. La naturaleza conservadora de la Madre Naturaleza encuentra nuevas aplicaciones para "útiles" antiguos.

En 1942, Levi-Montalcini propuso que la muerte neuronal estaba ocasionada por un reajuste del número de neuronas a la extensión del tejido inervado y que tal reajuste estaba dirigido por el propio tejido inervado. Este sensacional descubrimiento condujo en 1969 a la purificación del NGF ("nerve growth factor"), que resultó ser el factor neural más importante para la supervivencia neuronal. Según la hipótesis hoy ampliamente aceptada, son los tejidos (incluido parte del Sistema Nervioso) los que producen NGF, un factor que es imprescindible para la supervivencia neuronal. De hecho, la falta de este factor induce la apoptosis y, por consiguiente, la desaparición de las neuronas afectadas. El NGF es captado por la neurona mediante un receptor específico, internalizado y transportado retrógadamente hasta el soma neuronal, donde inhibe la apoptosis.

Dado que el NGF es un bien escaso, los axones compiten entre ellos, entrando en apoptosis aquellas células cuyos axones fueron incapaces de retenerlo. Puesto que el NGF lo produce el tejido inervado, es éste el que regula el número de axones aferentes. Asimismo, este proceso tiene lugar en un estricto periodo ("ventana") de desarrollo, pasado el cual no se producen cambios. Así, el número de neuronas motoras se ajusta al número de miocitos, pero la posterior proliferación de éstos destinada a la formación definitiva de músculo no produce cambios en el número de neuronas. Así, todo parece indicar que los nuevos miocitos, aún en el supuesto de que produzcan NGF, no pueden inducir la supervivencia de neuronas ya inexistentes.

Las células gliales también dependen del NGF para su supervivencia, puesto que los oligodendrocitos y las células de Schwann entran en apoptosis en ausencia de NGF. Curiosamente, la fuente de NGF en estos casos parece ser

la propia neurona, que segrega NGF para permitir el crecimiento de la glía, de la que va a depender su propia supervivencia futura.

Hoy sabemos que la supervivencia neural requiere la presencia de otros factores neutróficos además del NGF. Así, las neuronas sensoriales, por ejemplo, requieren además, BDNF, NT-3 y NT-4/5, mientras que las motoras, BDNF, NT-4/5, IGF y GDNF. Sin embargo, es muy posible que estos nuevos factores tróficos intervengan exclusivamente en la diferenciación neuronal, aunque si ésta se interrumpe accidentalmente, la célula entra en apoptosis.

2.4.- Axogénesis

Santiago Ramón y Cajal denominó “cono de crecimiento” al extremo del axón que crece y que con movimientos ameboideos es capaz de pasar entre las células en busca de su destino final, contactando finalmente con otra neurona con la que hacer sinapsis. El cono posee una parte plana semicircular denominada lamelipodio, de la que emergen salientes en forma de dedos denominados filopodios. El extremo del lamelipodio y todo el filopodio está repleto de F-actina con apenas orgánulos subcelulares. Por el contrario, la zona proximal al soma no es plana y posee abundantes mitocondrias y endosomas. Existen, además, en esta zona unas estructuras multilamelares de membrana plasmática que forman pilas unidas a la propia membrana. Estas estructuras multilamelares son, posiblemente, las que suministran membrana para el crecimiento del axón, mientras que las mitocondrias suministran la energía para el constante movimiento del cono. La profusión de caveolas y de endosomas indica la existencia de un reciclaje activo de la membrana durante el crecimiento. Aunque la mayoría de las proteínas necesarias para el crecimiento del cono proceden del soma y llegan a él mediante el transporte axonal, la presencia de ribosomas en el cono indica la existencia de síntesis proteica “in situ”, posiblemente, de aquellas proteínas más específicas del propio cono.

El lamelipodio está compuesto por microfilamentos y microtúbulos mientras que los filopodios sólo poseen estos últimos. En efecto, los microtúbulos penetran en los filopodios por su extremo “más”, es decir, donde tiene lugar la polimerización de la tubulina. Los microfilamentos del lamelipodio no están tan polarizados, aunque la mayoría de sus extremos pilosos se orientan en la dirección del crecimiento. Sin embargo, los microfilamentos se entrecru-

zan en la zona distal del lamelipodio donde se apoyan los microtúbulos. Es más, se piensa que en esta zona de entrecruzamiento se lleva a cabo la polimerización de la F-actina, mientras que la despolimerización se lleva a cabo en la zona proximal. De hecho, el avance del cono se lleva a cabo mediante este proceso de polimerización/despolimerización de la actina de los microfilamentos, mientras que la prolongación de los filopodios se lleva a cabo por la polimerización de la tubulina.

El movimiento del cono es autónomo, puesto que puede continuar su avance durante días separado del soma. Al avance de los filopodios le sigue, posteriormente, la colonización de la zona elongada por los microtúbulos. Aparentemente, el cono no puede hacer giros superiores a 90° y sigue la dirección de donde existe más tensión. Esta última es causada por la existencia de "sustrato permisivo", es decir, proteínas de la familia de las integrinas, inmunoglobulinas y cadherinas, a las que se une la F-actina. La elongación se lleva a cabo, asimismo, dirigida por los estímulos eléctricos, aunque este efecto puede que esté mediado por los gradientes de calcio causados por el propio impulso nervioso. El aumento de la concentración de calcio puede que condicione la unión de la actina con el "sustrato permisivo".

Las proteínas que constituyen el "sustrato permisivo" son integrantes del propio axón que, a su vez, reconocen los "corredores" por los que el axón crece. Estos corredores están formados por proteínas específicas de la matriz extracelular, tales como la laminina-1, la fibronectina o la tenascina. De esta manera, las integrinas, principal componente del "sustrato permisivo" del axón, interaccionan con la laminina, lo que genera un estímulo positivo al crecimiento. Sin embargo, la interacción con los glucosaminoglicanos es repulsiva y, por lo tanto, desvía el crecimiento. Al parecer, la tenascina tiene dominios permisivos junto a otros no permisivos o repulsivos. Por otro lado, otros componentes del "sustrato permisivo", las inmunoglobulinas, interaccionan con la fibronectina Tipo I a lo largo de sus repeticiones o, incluso, con ellas mismas por interacción homofílica.

De hecho, las inmunoglobulinas del "corredor" protagonizan otro fenómeno singular de los axones. En este sentido, la denominada fascilina II se reconoce a sí misma en una interacción homofílica, siendo la responsable del agrupamiento de los axones para formar los nervios, mientras que la axonina-1, mediante interacción heterofílica con la Nr-CAM de la placa basal, permite que

el axón la atraviese por el extremo permisivo del esclerotomo. En el direccionamiento de los axones intervienen, asimismo, factores segregados por células próximas. Éste es el caso de la netrina-1, producida por las células de la placa basal, que sirve para atraer a los axones. O el de las semaforinas, de las cuales una de las componentes de la familia, la colapsina-1, causa el colapso del cono de crecimiento.

Por último, una vez alcanzado el tejido a inervar, el axón debe encontrar su diana. Esto se lleva a cabo mediante la secreción, por parte de las células diana, de factores atrayentes o repelentes. Este es el caso de las efrinas que interaccionan con los receptores EpK de los axones de la retina.

2.5.- Sinaptogénesis

“Qué cruel ironía del destino unir como gemelos siameses a adversarios científicos de caracteres tan encontrados”-, escribía Ramón y Cajal en 1931 refiriéndose al hecho de compartir con Golgi el Premio Nobel de Medicina de 1906. En efecto, Ramón y Cajal mantuvo una dura controversia con Golgi acerca de la discontinuidad de las neuronas en el Sistema Nervioso. Pues bien, esta discontinuidad, que más tarde se denominó sinapsis, ha resultado ser la clave del funcionamiento del Sistema Nervioso y, para los modernos antropólogos, la clave de la aparición en nuestra especie de la inteligencia. De hecho, las sinapsis funcionan como sofisticados diodos o transistores que permiten, refuerzan o impiden el paso de los impulsos nerviosos, regulando así el tráfico de la información y controlando el flujo de las órdenes que emanan de nuestro Sistema Nervioso.

La sinapsis es morfológicamente sencilla, a la vez que claramente paradójica desde el punto de vista funcional. En efecto, se trata de un vacío, una solución de continuidad existente en el extremo del axón de una neurona y el comienzo de la dendrita de la neurona adyacente. Sin embargo, este vacío sináptico puede salvarse gracias a los neurotransmisores, sustancias químicas que se liberan en el extremo de la neurona presináptica y distribuyen la información al otro lado, es decir, en la neurona postsináptica. Dado que los neurotransmisores pueden ser activadores o inhibidores, la señal puede ser detenida o reforzada en un complejo entramado de posibilidades casi infinitas que bien orquestadas, pueden dar origen a la inteligencia.

En la creación de la sinapsis parece intervenir primero la neurona presináptica y, posteriormente, la respuesta positiva de la postsináptica configurará la sinapsis en el extremo axonal. Aunque sabemos poco de la generación de sinapsis en el Sistema Nervioso Central, conocemos mejor la formación de la placa neuromotora, una gran sinapsis entre el nervio motor y el músculo. En este caso, el axón envía señales a la membrana muscular en forma de neuroregulina (NRG ó G8F2). Este factor induce en el miocito la síntesis del receptor de acetil-colina. Otra proteína segregada por el axón, la agrina, provoca el agrupamiento de los receptores de acetil-colina mediante la fosforilación de su subunidad beta. La fosforilación se lleva a cabo mediante el MuSK (“muscle-specific kinase”), es decir, un receptor con actividad tirosina kinásica.

La actividad de los receptores es denotada por la neurona presináptica, a través de una señal aún no conocida, de manera que la terminación del axón construye las estructuras necesarias para la liberación de los neurotransmisores. Este hecho es de tal importancia para la formación de la sinapsis, que la represión de la síntesis del receptor de la neurotransmisión parece ser el mecanismo para frustrar o suprimir la formación de una sinapsis.

Aunque este modelo de formación de la sinapsis de la placa neuromotora no es ni mucho menos aplicable al Sistema Nervioso Central, dado que en éste la agrina no parece jugar papel alguno, podemos pensar, sin embargo, que el sistema de interacción pre-postsináptica seguida de la respuesta post-presináptica puede aplicarse a la formación y supresión de sinapsis a lo largo de todo el Sistema Nervioso.

2.6.- Desarrollo postnatal del cerebro humano

El cerebro del recién nacido humano sigue su crecimiento durante el período postnatal, multiplicando por cuatro su peso debido a la proliferación neuronal y glial, con el correspondiente crecimiento de axones, dendritas y procesos gliales. Por otro lado, la mielinización es un proceso eminentemente postnatal, contribuyendo muy sensiblemente al aumento del volumen y peso del cerebro del neonato. Este crecimiento se corresponde con un aumento del volumen del cráneo, a la vez que el aumento de las circunvoluciones cerebrales aprovecha eficientemente el espacio disponible. Así en la etapa postnatal, concretamente durante el primer año, se desarrollan totalmente los denominados surcos terciarios, circunvoluciones cerebrales que han aparecido durante los dos últimos meses de la gestación.

La neurogénesis "secundaria", llamada así por que tiene lugar en la segunda fase de proliferación neuronal, es característica de los vertebrados y, en el hombre, tiene lugar durante el período postnatal. De hecho, durante la fase postnatal de la neurogénesis se genera un importante número de poblaciones neuronales de gran importancia en el desarrollo final del Sistema Nervioso Central. La proliferación neuronal secundaria se lleva a cabo en las denominadas "zonas germinales secundarias", áreas del cerebro y del cerebelo que continúan generando neuronas hasta el segundo año de vida. En el recién nacido, la corteza cerebral está limitada en su extremo inferior por la materia blanca, que excepcionalmente se interrumpe por las zonas germinales secundarias, que por su situación próxima al ventrículo y bajo el resto de la corteza se denominan "zonas subventriculares". En el caso del cerebelo, estos núcleos o zonas compactas están situadas cercanas al labio rómbico, siendo la migración de las nuevas neuronas de carácter centrípeto y no centrífugo, como en el caso del cerebro, es decir, siguiendo un comportamiento similar a las neuronas "primarias".

En estas zonas del cerebro y del cerebelo la neurogénesis y gliogénesis continúan durante el período postnatal, prolongándose, en el caso del hombre, hasta los dos años de vida. En el cerebro, las zonas subventriculares dan origen a neuronas que emigran al bulbo olfatorio o forman las células granulares del hipocampo, aunque también se forman células gliales de la corteza. En el cerebelo, las zonas germinales subventriculares dan lugar a interneuronas, mientras que las del labio rómbico generan células granulares, que formarán la capa granular interna del cerebelo. Las neuronas "secundarias" generadas en esta segunda fase se intercalan en las estructuras ya existentes creadas durante la neurogénesis primaria, completando así la compleja estructura del Sistema Nervioso Central.

El crecimiento postnatal del número de neuronas tiene lugar principalmente en el córtex donde, dependiendo de las zonas, el crecimiento neuronal continúa hasta los cinco meses, como en el caso de la corteza visual, o hasta los siete años como en el córtex frontal. La proliferación neuronal se acompaña del crecimiento de las dendritas, lo que indica que la diferenciación sigue a la proliferación. Así, el número de espinas dendríticas, aquellas estructuras donde se realizan las sinapsis, aumenta hasta los cinco meses en la corteza visual, coincidiendo con la neurogénesis. De hecho, el número de sinapsis crece exponencialmente tras el nacimiento, multiplicándose por dos entre el segundo mes y

el final del primer año. Asimismo, el consumo de glucosa, un excelente índice del metabolismo energético, aumenta significativamente hasta el cuarto año, lo que refleja el esfuerzo sinaptogénico que se lleva a cabo durante este período

3.- Estrategia neoténica. Especies precoces versus no precoces

Si miramos con cierta perspectiva la evolución del Sistema Nervioso en los mamíferos percibimos claramente que, aunque se trata de un sistema extremadamente complejo, se asienta en un esquema general que se amplía en la escala filogenética tomando como boceto el sencillo de los anfibios. Parece como si la Naturaleza se hubiese tomado tiempo para perfeccionar un esquema primitivo, añadiendo sofisticadas estructuras a las sencillas y funcionales primitivas. Este hecho se percibe más claramente cuando observamos el proceso en el que se ejecuta el proyecto, puesto que el desarrollo ontogénico parece un acelerado relato del largo y accidentado camino filogenético. De hecho, el embrión humano en sus primeros estadios se parece extraordinariamente al de los anfibios, aunque inmediatamente se transforma adquiriendo las características del feto humano. Es como si en el seno de la madre se ejecutara, en poco tiempo, todo lo diseñado durante millones de años por la selección natural. De hecho, si se demostrara fehacientemente que el desarrollo ontogénico es una recapitulación del filogenético poseeríamos un registro observable de lo que ha tenido lugar a lo largo de miles de millones de años. Así, estas células, que en pocos meses se convierten en un cachorro de *Homo sapiens sapiens*, recorren un camino supuestamente trazado por la propia evolución de su especie.

Sin embargo, llama poderosamente la atención el hecho de que esta especie, supuestamente la más evolucionada, accede a la vida extrauterina con un retraso evolutivo con respecto a especies inferiores en la escala filogenética. Siempre nos ha sorprendido comprobar cómo la mayoría de las otras especies traen a este mundo sus recién nacidos plenamente capacitados para funciones tan elementales como la de seguir a su madre o buscar el alimento. Así, el cervatillo, aunque torpemente, se levanta inmediatamente tras su salida del seno materno para, primero con dificultad y, más tarde con precisión, encontrar las ubres maternas. Pero no sólo llega a este mundo con habilidades olfativas y motoras, sino con la suficiente coordinación instintiva como para conocer a su madre entre miles de sus congéneres. El caso de la cebra es particularmente expresivo, ya que la cría aprende rápidamente a reconocer los dibujos de la piel de su madre entre tantos perfiles aparentemente indistintos.

Por el contrario, nuestro recién nacido es ciego, inválido para moverse en busca de su sustento y dependiente de la madre durante años, siendo incapaz siquiera de acercar la boca a la mama con la que su madre le ofrece su primer alimento. Por no citar su indefensión, que le obliga a descansar en sus padres su protección y defensa hasta bien alcanzada la pubertad. Sin embargo, este aparente retraso evolutivo no es más que un mero guiño de la Naturaleza, algo aparente tras lo cual se esconde uno de los mayores logros de los seres vivientes, tan importante que les ha permitido desarrollarse hasta el extremo de ser conscientes de sí mismos y de llegar a preguntarse acerca del misterio de su existencia, procedencia o futuro. Les ha permitido generar aquello que los iguala a los dioses, aquello que es el origen de sus innegables éxitos, aquello que los ha hecho superiores, aquello que los ha hecho... inteligentes.

Pero para llegar a esta sorprendente conclusión deberemos profundizar en el tempus del desarrollo de nuestro Sistema Nervioso, para ver cómo nuestra especie ha escogido un certero diseño para su desarrollo, aunque envuelto en una aparente estela de retraso y precariedad. Porque, en un principio, todo parece falsar nuestra hipótesis. Así, el peso del cerebro de nuestro recién nacido es muy inferior al del adulto, en una proporción muy lejana a la mayoría de las especies. De hecho, la mayoría de los mamíferos son "precozes", es decir, su cerebro se desarrolla pronto en el seno de la madre. Por el contrario nuestra especie es claramente "no precoz", puesto que el 80% de su desarrollo se realiza tras el parto, a lo largo de los cuatro primeros años de vida extrauterina. Es necesario resaltar que todo parece aconsejar el desarrollo intrauterino, puesto que en el seno de la madre el feto se encuentra perfectamente protegido de las agresiones fisicoquímicas externas. En este entorno, termorregulado y amortiguado, el desarrollo tiene que transcurrir armónicamente sin distorsiones ni influencias indeseables. Es más, los monos, es decir, nuestros más cercanos predecesores en el árbol evolutivo, han optado por la precocidad, puesto que consuman el desarrollo de su cerebro mucho antes de acceder a la vida extrauterina. Pero olvidamos que la evolución es la antítesis del confort, puesto que la selección natural es, sin duda, el paradigma del cambio.

Pensaremos, quizás, que el peso del cerebro es un burdo índice del desarrollo cerebral y que, si investigamos a fondo, encontraremos en nuestro recién nacido un Sistema Nervioso avanzado en su dimensión microscópica aunque inmaduro en su aspecto anatómico. Pero no, si utilizamos herramientas

moleculares que nos hablen del grado de desarrollo bioquímico del cerebro de nuestro neonato, nos encontramos con un panorama semejante. Así, las enzimas de la glucólisis, quizás el proceso bioquímico evolutivamente más antiguo, muestran una inmadurez palmaria en nuestro neonato, aunque están plenamente desarrolladas en las especies precoces indicadas. Nuestra especie, por el contrario, tiene que esperar meses de vida extrauterina para conseguir un grado de desarrollo similar al de las especies precoces. De nuevo, la precocidad morfológica se corresponde con la celular y la bioquímica.

Resistiéndonos a aceptar el retraso de nuestra especie, pensaríamos que las células del cerebro de nuestro recién nacido puede que sean más primitivas, pero quizás más eficientes, en sus funciones nerviosas. No obstante, tenemos que rendirnos a la evidencia de que el cerebro de nuestro recién nacido es claramente inmaduro, puesto que el número de conexiones sinápticas es muy bajo en el momento del nacimiento. De hecho, la mayor parte de las interconexiones neuronales se llevan a cabo postnatalmente, acompañadas del crecimiento del entramado glial.

En nuestra resistencia a admitir el retraso de nuestro recién nacido podríamos argüir que el desarrollo bioquímico, celular o sináptico no tiene paralelismo con el desarrollo de la inteligencia, característica esencial de nuestra especie y que, por consiguiente, toda inferencia al respecto tiene, a lo más, un interés anecdótico. Este argumento aunque falaz, resulta difícil de rebatir mediante pruebas científicas. Puesto que ¿cómo medir la inteligencia en un recién nacido?

Pues bien, este difícil reto fue abordado por Morgan en un intento de evaluar tanto el "tempo" como el "tempus" del retraso mental producido en el Síndrome de Down. Para ello, estudió el desarrollo del coeficiente de inteligencia en recién nacidos normales, con objeto de conocer la influencia del Síndrome de Down en el desarrollo cognitivo. De acuerdo con sus datos, el coeficiente intelectual crece en el recién nacido tras el parto, en un rápido ascenso que es prácticamente anulado por la enfermedad. Es más, el retraso en el desarrollo intelectual producido por el Síndrome de Down coincide con cambios en el contenido lipídico del cerebro del enfermo, relativo a una caída de los ácidos grasos monoinsaturados, así como con una disminución de las conexiones sinaptosomales.

Es evidente, pues, que nuestro recién nacido accede a la vida extrauterina con un cerebro inmaduro, un hecho que no parece obedecer a un patrón filogenético, puesto que las especies más cercanas no lo siguen. Sin embargo, no tenemos que recurrir al invento de nuevas pautas para entender este fenómeno, puesto que, si por un momento olvidamos la paradoja de que los seres más evolucionados lleguen al mundo en tan precarias condiciones y comparemos la situación con otras similares observadas en vegetales o animales, todo nos invita a aceptar que se trata de un caso de neotenia.

Como sabemos, la neotenia es un salto evolutivo mediante el cual se impone la persistencia en el adulto de rasgos juveniles que parecen quedar “congelados” durante el desarrollo ontogénico. Tenemos ejemplos de rasgos neoténicos en todos los Reinos de los seres vivos. Desde las plantas adultas, que conservan características propias de las plántulas, hasta insectos que permanecen en forma de larva durante toda su vida mientras que sus congéneres se desarrollan más allá del estado pupa. Este fenómeno es también observable en el hombre que conserva el hirsutismo y la cabeza erecta del feto de los primates.

Por otro lado, la neotenia ha ayudado a explicar, al menos en parte, los saltos evolutivos que nos muestra el registro fósil y que tanto preocupó a Darwin. Así, resulta inexplicable que ciertas especies hayan perdurado sin cambios aparentes, mientras que otras hayan cambiado profusamente generando una extensa variedad de especies prole. Darwin lo atribuyó a que el registro fósil estaba incompleto. Sin embargo, los “saltos” son observables aún hoy que conocemos el registro mucho mejor. Es más, hoy sabemos que los saltos evolutivos no coinciden con las grandes extinciones sino, muy probablemente, con saltos neoténicos. De hecho, la neotenia ha dado base a la teoría “saltista”, “episódica” o “puntuista” de la evolución, la cual intenta explicar los saltos evolutivos manifestados por ciertas especies. De hecho, el fenómeno neoténico podría explicar el “efecto fundador”, como denomina Mayr a la innovación introducida por ciertas especies, o la aparición de los “monstruos esperanzadores”, que según Goldschmidt fueron los grandes mutantes que dirigieron la evolución. Es sorprendente, sin embargo, que la teoría saltista no haya prestado demasiada atención a la neotenia como base en la que sustentar su hipótesis, dejando en un segundo plano las causas de los saltos.

Por el contrario, la neotenia se considera esencial en la evolución de los primates, ya que el hombre posee numerosas características del feto de los simios. El cuello erecto, la cara plana, los grandes ojos, el hirsutismo, etc. son características presentes en el feto de los simios pero inexistentes en los primates adultos, excepto en el hombre. De hecho, se dice que el hombre es un feto de simio adulto, puesto que conserva muchas de sus características morfológicas. Desafortunadamente, el hecho de tratarse de una similitud aparentemente morfológica ha restado interés a la investigación de las causas y efectos de tal salto neoténico, quedando sin respuesta el cómo, el porqué y el para qué de este fenómeno. Intentaremos dilucidar este misterio en las próximas líneas.

La respuesta a cómo tiene lugar el salto neoténico es bien sencilla: El salto neoténico se produce por el adelanto del parto en la especie humana. Es decir, se trata de un parto prematuro, en el que el feto humano accede a la vida extrauterina inmaduro, posiblemente hacia la mitad del desarrollo normal del feto de simio. No obstante, la neurogénesis es un proceso precoz en el hombre, de manera que, aun prematuro, el feto ha llevado a cabo gran parte de la proliferación neuronal en el momento del nacimiento. Es verdad que aún le quedan por realizar las tareas más importantes, tales como la diferenciación neuronal y la glial, así como la neurogénesis secundaria y la sinaptogénesis.

Sea como fuere, el supuesto parto prematuro contesta al cómo se ha llevado el proceso neoténico, aunque no al porqué, es decir, a cuáles fueron las causas últimas que provocaron la instauración sistemática del parto prematuro en nuestra especie. La contestación a esta pregunta es ciertamente arriesgada, dada la escasez de datos aportables. Pensamos, sin embargo, que el adelanto del parto tuvo lugar como consecuencia de la excesiva encefalización del feto de nuestra especie, que aumentó de tal manera su tamaño que superó la capacidad del hueco pélvico. A las dificultades originadas por el tamaño del cráneo del feto a la hora del parto hay que añadir las derivadas de la postura erecta que la mujer adopta como consecuencia de la bipedación. Así, en los simios el coxis se sitúa de manera que el orificio pélvico coincide casi en línea recta con la vagina. En la mujer, sin embargo, el feto una vez que atraviesa la pelvis tiene que girar dorsoventralmente para embocar el cuello uterino.

De todas maneras, la instauración de la bipedación y, por consiguiente, la colocación quasi-sagital de las caderas ocurrió, posiblemente, antes del adelanto del parto, puesto que, si éste se debió a un exceso de encef-

falización, es a partir de *Homo habilis/rudolfensis* cuando el tamaño del encéfalo se duplica en relación a los simios. En efecto, dado que la cadera de Lucy (*Australopithecus afarensis*) ya se parece mucho a la de la mujer actual, el primer tramo de encefalización, hasta el *Homo habilis/rudolfensis*, en el que se duplica el volumen del encéfalo, tiene lugar cuando la disposición de las caderas ya impide un parto fácil. Es, posiblemente, en este tramo, de aproximadamente un millón de años, cuando se instaura el parto prematuro.

La instauración de esta pauta en el adelanto del parto se llevó a cabo, posiblemente, bajo las crueles reglas de la selección natural. Aquellas mujeres en que se le adelantó el parto sobrevivieron, así como su prole. En las que fisiológicamente siguieron su curso, el tamaño del encéfalo impediría el parto provocando, posiblemente, la muerte de ambos, madre y feto. Una visión menos catastrofista propondría que el excesivo volumen del encéfalo con respecto a la edad gestacional provocaría el parto prematuro a través de los mecanismos habituales. Quizás el elevado volumen del feto, en el que la cabeza constituye una buena parte del total de su cuerpo, aumentaría la producción de PAF ("platelet activation factor"), el cual induciría la secreción de las prostaglandinas $F_2\alpha$ y E_2 por parte de la decidua, lo que incrementaría los efectos de la oxitocina sobre las contracciones del útero. Si fuese así, se salvaría la vida de la madre y del hijo, además de dar un salto genial en el desarrollo de nuestra especie.

Sea como fuere, las ventajas a largo plazo son evidentes, puesto que la encefalización puede continuar postnatalmente de manera ilimitada. Tanto... tanto como para que el *Homo sapiens* triplicara el grado de encefalización de los demás simios. Por consiguiente, el adelanto del parto puede ser la clave de la alta encefalización de los homínidos, que permitió el desarrollo cerebral sin restricciones y que, por lo tanto, dio paso a la aparición de la inteligencia.

Podemos resumir nuestra hipótesis como sigue: Conocemos que la bipedación es tan antigua como los *Ardipithecus* (5,5-4,5 millones de años); o el *Sahelanthropus tchadensis* (7 millones de años) esto es, si no aceptamos como antepasado al *Orrorin tugenensis* (6 millones de años), ya que todo parece indicar que éstos practicaban la bipedación. Por consiguiente, la mujer homínida es erecta desde hace 5-6 millones de años, comenzando entonces las dificultades para el parto. Este hecho conduce a una adaptación del "aparato" pélvico, de manera que el orificio oval se va haciendo progresivamente más circular. Asimismo, la pelvis se va alargando hacia la zona ventral, tomando una

forma muy femenina, es decir, al contrario de los simios, se diferencia cada vez más de la del macho, adoptando una forma característica que se ha denominado "hiperfemenina". Este hecho es ya ostensible en los *Australopithecus*, puesto que sus hembras tiene el orificio pélvico muy poco ovalado y su pelvis se alarga ventralmente tomando la forma típicamente hiperfemenina.

Por consiguiente, aproximadamente 2 millones de años después de la aparición de la bipedación, la mujer ha adaptado su pelvis para el difícil parto a que le obliga la adopción de la posición erecta. La bipedación ha impuesto una pelvis situada en una posición casi paralela al suelo, con objeto de balancear los pesos cuando uno solo de los pies sostenga el tronco durante el desplazamiento. Así, las claras ventajas de la bipedación que hemos mencionado antes, imponen a la mujer la servidumbre de una postura de la pelvis que dificulta el parto. En este sentido, el feto humano tiene que girar casi 90 grados para embocar la vagina tras su paso por el hueco pélvico, a diferencia de los simios en los que la posición inclinada de la pelvis sitúa el orificio pélvico y la vagina en una misma dirección. En nuestra opinión, este hecho, junto con el excesivo crecimiento del cráneo como consecuencia de la encefalización, favoreció la aparición del parto prematuro sistemático y, con él, el fenómeno neoténico.

Todas estas dificultades que para el parto tiene la mujer homínida, han hecho proponer a los antropólogos la hipótesis de que la mujer primitiva requiriese ya la ayuda externa para la realización del parto, lo que induciría al establecimiento de las relaciones sociales, el gregarismo y, finalmente, la organización social. Asimismo, las matronas primitivas, cada vez más experimentadas por el intercambio de información propio de la vida tribal, ayudarían a hacer más fácil el parto, disminuyendo la vulnerabilidad de la madre y del feto a esta difícil maniobra.

En resumen, a partir de Lucy (*Australopithecus afarensis*; 3,3 millones de años) la mujer está preparada para el difícil parto a que le obliga la bipedación. No es de extrañar, pues, que a partir de este momento se acelere la encefalización, duplicándose el volumen del cerebro en apenas 1 millón de años. Dado que la cesárea no es aún practicable, la única solución es la de adelantar el parto, de manera que el cráneo del feto, aún pequeño, pueda atravesar la pelvis por el estrecho superior y acceder a la vida extrauterina indemne, aunque para ello deba ser al principio un ser inmaduro y desvalido.

Progresivamente, la selección natural favorece a las mujeres que adelantan el parto, hasta que la prematuridad se implanta como algo natural, confundándose con la duración “normal” de la gestación en nuestra especie. Se abre paso a la encefalización postnatal que, al no estar limitada estéricamente, inicia un camino de amplios horizontes que va a finalizar en la creación de la mente. Sin embargo, el camino neoténico es peligroso, puesto que el recién nacido neoténico es inmaduro y extremadamente vulnerable al entorno extrauterino. Los depredadores podían tomar ventaja de su indefensión y utilizarlos como presa fácil y apetitosa; su incapacidad para buscar alimento puede conducirle a la inanición y a la muerte; fuera del seno materno los factores ambientales pueden alterar su desarrollo...

No obstante, se apuesta por el riesgo, se apuesta por lo difícil. Puesto que el premio puede ser importante, el premio puede ser algo nunca visto hasta ahora, algo nuevo destinado a revolucionar el planeta. Se trata de la generación de la inteligencia, se trata del nacimiento de la mente. Es más, el propio camino, lleno de peligros e incertidumbres, va a dar resultados beneficiosos inesperados. Así, la dependencia paterna de nuestro recién nacido, motivada por su necesidad de protección y ayuda, le obliga a convivir con sus padres durante un largo período de tiempo. Entre tanto, sus padres no se limitan a cuidarlo en sus necesidades físicas y nutricionales, sino que aprovechan el tiempo para transmitirle sus experiencias y habilidades, advertirle de los peligros, enseñarle la tecnología, los métodos cinegéticos, etc. Se inicia, pues, la civilización, en la que se dan pasos adelante basándose en las experiencias de los predecesores; se aprende de éstos evitando repetir experimentos fallidos o inútiles. Es más, a partir del *Homo ergaster* comienza la comunicación oral, primero con gruñidos y, posteriormente, en el *Homo sapiens*, con palabras claras y de creciente complejidad. Este hecho permitirá transmitir a la prole conocimientos y experiencias no vividas por uno mismo. Por consiguiente, con independencia del grado de desarrollo alcanzado, la dependencia paterna será civilizadora además de contribuir al agrupamiento social que tanta importancia ha tenido en el desarrollo intelectual de nuestra especie.

Pero lo que hemos denominado como encefalización postnatal presenta, asimismo, ventajas extraordinarias para el desarrollo cerebral. Pues fuera del seno materno el recién nacido recibe una mayor cantidad de estímulos que, por realimentación, van conformando el Sistema Nervioso, aumentando el número de interconexiones neuronales y, en consecuencia, creando el complejo entra-

mado nervioso que abrirá paso a la inteligencia. En este sentido, es un hecho bien conocido que el Sistema Nervioso requiere estímulos externos para su desarrollo, a los que responde creando nuevas conexiones interneuronales. Así, sabemos que el estímulo de la luz es necesario para la creación de las vías nerviosas del sistema visual, que el ejercicio estimula la inervación del músculo o que la "estimulación precoz" mejora el curso de los niños con determinadas secuelas neurológicas. Pues bien, cuando se accede a la vida extrauterina, los estímulos externos se constituyen en conformadores del Sistema Nervioso, cincelándolo hasta lograr los grados de perfección estructural y funcional que conocemos en el adulto. Todos los estímulos son aprovechados para que el tejido nervioso se desarrolle de manera que pueda dar cuenta de las difíciles tareas a las que deberá enfrentarse. Y este sistema es tan eficiente que el bebé aprende con prontitud a reconocer en la cara de la madre tristeza o alegría. Se establece pronto una relación enriquecedora entre el neonato y su entorno, que implementa no sólo su evolución intelectual sino, sin duda por ello, el desarrollo del sustrato material que lo sustenta.

De manera que, en contra de lo esperado, la vulnerabilidad de nuestro recién nacido, incrementada por su prematuridad en acceder a la vida extrauterina, no sólo no trae consigo consecuencias indeseables sino que, posiblemente, es la responsable directa del desarrollo del Sistema Nervioso del hombre. Responsable, en definitiva, de ese destello de autorreconocimiento que llamamos inteligencia.

EPÍLOGO

"Parturium montes, nascetur ridiculus mus"

"Parieron los montes y dieron lugar a un ridículo ratón"

Este hexámetro latino, utilizado antiguamente en la enseñanza del latín, nos va a servir para hilar este epílogo y construir la historia fulgurante del nacimiento de la mente, de ese momento culmen en la historia de la Naturaleza en la que la materia se hace "animada". A partir del progenote y a través de los peces, roedores y primates, la Vida adquiere conciencia de sí misma, se hace inteligente, en definitiva, va a adquirir aquello que Aristóteles denominó "alma".

"Parieron los montes..."

En esto tiene razón el hexámetro, la materia inanimada, los montes, dio origen a la Vida. Pero antes de parir, los montes tuvieron que ser creados. Parten de la "Gran Explosión" en la que la energía se convierte en materia, aquella que finalmente se agregó para formar los planetas. Sin embargo, solamente uno de ellos fue capaz de concitar las fuerzas que le permitieron albergar la Vida. Uno sólo de los tres candidatos, la Tierra, salió victorioso en su lucha contra la entropía, pues sus compañeros Venus y Marte no fueron capaces de mantener en su superficie este asombroso giro de la Naturaleza. Es como si la Tierra hubiese diseñado su puesta en escena. Primero enfría el escenario mediante poderosos movimientos tectónicos para que uno de los protagonistas, el agua, pueda mostrar todo su esplendor y forme los océanos. El agua toma el mando y controla el efecto invernadero al disolver y precipitar el anhídrido carbónico. La suerte está echada, la temperatura es suficiente como para que las reacciones químicas operen con prontitud, pero insuficiente como para que el agua abandone la tierra. De esta comfortable bambalina sale la Vida y comienza su reinado con una contribución nada desdeñable a la adecuación del escenario. Pronto diseña los estromatolitos, que no sólo crean los montes calizos, sino que generan un nuevo gas, el oxígeno, que va a revolucionar la tierra. Sus efectos serán implacables: los que no resisten a sus radicales libres serán extinguidos, los que consigan protegerse de sus deletéreos efectos aumentarán su rendimiento energético. La Vida se convierte en Biosfera, se confunde con el escenario y

forma un todo llamado Gaia.

Paradójicamente, los montes deben también su existencia a la Vida, pues los estromatolitos, los más antiguos predecesores del estúpido ratón, van a generar los montes calizos. Sin embargo, el estúpido ratón no ha podido tampoco prescindir de los montes, puesto que sobre sus silicatos se han llevado a cabo las reacciones que formaron las biomoléculas. Biomoléculas que comienzan ahora su tejer y destejer, cual Penélope convertida en alquimista, en espera de un Ulises que, disfrazado de ARN, desplazará a sus competidores y mutando poblará la tierra. Asustado de su propia mutabilidad, el ARN copia sus éxitos en un estable ADN, el cual se convertirá en el legado que los seres vivos transmitirán a su descendencia. Ya sólo queda atrincherarse tras una muralla que preserve de interferencias a los negocios internos. Nace la membrana plasmática y con ella el progenote, hipotético paradigma del protobionte.

... y dieron lugar a un ridículo ratón”

Los sucesores del progenote no sólo van a ser capaces de sobrevivir a numerosos cataclismos, sino que tras cada gran extinción van a renacer con todo su esplendor. Tras cada extinción los supervivientes encuentran menos competidores y evolucionan en un paraíso lleno de alimentos y oportunidades. Y tras una de estas grandes extinciones, la más espectacular quizás, puesto que hace desaparecer los temibles dinosaurios, sobrevive uno de los seres más pequeños del momento, tan insignificante que posiblemente no es objeto de atención por parte de los grandes depredadores. Tan pequeño que, por extensión, damos su nombre a todo animal pequeño y despreciable. Se trata de la musaraña, el más pequeño de los roedores, un minúsculo ratón, pero que ya posee aproximadamente el mismo número de genes que el futuro rey del planeta. Genes que, barajados por expertos tahures, van a dar origen al hombre.

Sin embargo, la larga transformación del ARN en mono, que ha durado 4.500 millones de años, no es suficiente como para transformar un mono en Hombre. Puesto que éste es un primate muy especial. Y no por su morfología o por su peculiar manera de andar, sino por algo más distintivo, algo tan insólito que no puede explicarse con los paradigmas de la biología; una característica o un millón de ellas reunidas en una sola palabra; una cualidad indefinible e incomprensible a la que llamamos inteligencia. Se trata del verdadero “eslabón perdido” entre el mono y el hombre. ¿Quién entre el Orrorin y el Homo

sapiens sapiens se preguntó primero por el objeto de su existencia? Las marcas en el cráneo de las circunvoluciones cerebrales no son suficientes como para colegir quién de nuestros predecesores miró por primera vez a su interior en busca del origen de su existencia. Porque creemos que el crecimiento de la corteza cerebral fue imprescindible para la aparición de la inteligencia. Pero, ¿cuándo tal crecimiento fue suficiente como para permitir que los instintos se convirtieran en emociones y los recuerdos en evocaciones? ¿Cuándo podemos datar el surgir de la mente?

Este trabajo no pretende responder a estas preguntas, sólo trata de estudiar el camino que permitió tal acontecimiento. Y en este camino creemos haber encontrado la puerta que conduce al prado donde la inteligencia ha evolucionado libremente. Se trata de un salto neoténico, una táctica habitual en la evolución filogenética, por el que las estructuras cerebrales aún inmaduras son expuestas a los rigores de la vida extrauterina. Algo tan sencillo como un parto prematuro, pero tan sutil como para constituirse en lanzadera de la inteligencia. Algo que libera al encéfalo de las restricciones estéricas. Algo que permite a las neuronas alcanzar las altas cotas del córtex, donde construir estratos sofisticados. Algo que, en definitiva, permite el crecimiento del sustrato de la mente.

Pero ¿en qué difiere este primate de sus congéneres, que le induce a este arriesgado adelantamiento del parto? Posiblemente, la postura erecta, tan característica de los homínidos, que para permitir la bipedación requiere una pelvis casi paralela al suelo, en la que distribuir las cargas durante el desplazamiento. Sin embargo, este indudable avance evolutivo dificulta el parto, un parto sobradamente dificultado por el crecido encéfalo del feto homínido. De ser esto cierto, la bipedación, uno de los grandes avances evolutivos de los homínidos es, asimismo, el inductor del parto prematuro, el cual libera a la encefalización de las restricciones impuestas por el hueco pélvico. Se abre la puerta hacia la encefalización postnatal que, aún repleta de peligros y dificultades, posee una característica sin par: la de la libertad. La de la libertad para evolucionar sin límites, la de alcanzar la tecnología, el arte, la poesía. Se ha alcanzado la mente, algo superior a la materia que le contiene, se ha construido el alma de Aristóteles, el sustrato molecular del pensamiento universal.

"Parturium montes, nascetur ridiculus mus"

"Parieron los montes y dieron lugar a un ridículo ratón"

Este hexámetro latino que trata de expresar la frustración subsiguiente a un suceso fallido, al que precede una alta expectación, se convierte en una lección de humildad para la entera humanidad. El Hombre, a pesar de su supuesta genialidad, procede de un humilde ratón. Aunque un ratón que llegará a ser lo suficientemente inteligente como para comprender cuán vano es sustentarse en la soberbia como para proponer un hexámetro, supuestamente aleccionador, pero que a los ojos de la ciencia resulta tan ridículo como ridículo quiso ponerse al denostado ratón.

En realidad, por cuanto hoy conocemos, los montes, efectivamente, parieron y dieron lugar a un estúpido ratón, pero éste ni era ratón, pues se trataba de una musaraña, ni sería estúpido, pues con sus genes estamos hechos todos nosotros.

He dicho. Muchas gracias

**REAL ACADEMIA DE DOCTORES
DE ESPAÑA**

CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO

EXMO. SR. DR. D. JULIO R. VILLANUEVA

Excmo. Sr. Presidente
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores:

Mis primeras palabras han de ser para manifestar mi agradecimiento de un lado al Prof. José María Medina y de otro a la Presidencia de la Real Academia de Doctores por el encargo que me han hecho de contestar al discurso de ingreso en esta Real Academia de un nuevo académico. Siempre resulta agradable intervenir cuando se reconoce y premia la labor científica y docente de un colega, compañero de claustro y sobre todo, de frecuentes y numerosas actividades en el Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces a lo largo de las últimas décadas. A decir verdad, en recientes años hemos tenido ocasión de tratar al nuevo académico en la Universidad de Salamanca, como dedicado profesor con gran inquietud por las actividades docentes e investigadoras, así como por el interés en la formación de jóvenes investigadores en áreas científicas de su campo.

Nos resulta así mismo grato reconocer que a lo largo de su trayectoria universitaria el Profesor Medina ha transitado por todos los estamentos de la docencia desde sus primeros años de vida académica, una vez ultimada la Licenciatura en Farmacia, en la Universidad de Granada, incorporándose para realizar el doctorado al Departamento de Bioquímica de esa prestigiosa Universidad.

Resumen del Curriculum vitae

El Profesor Medina nace en la preciosa ciudad de Ronda y está casado con María Pilar, también farmacéutica, con la que tiene dos hijos, habiendo obtenido la Licenciatura de Farmacia en 1967 en la Universidad de Granada, en donde también se doctoró en 1972 con Premio Extraordinario. Su primer cargo académico como Profesor Titular lo ostenta en la misma institución granadina, pasando luego a la Universidad Autónoma de Madrid donde alcanza el cargo de Profesor Agregado en 1975. Posteriormente, en 1981 obtiene la Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Salamanca, plaza que ocupa desde entonces hasta la actualidad. Durante este período de tiempo las enseñanzas correspondientes a la especialidad las ejerce en diversas Facultades, impartiendo docencia desde Farmacia a la de Químicas, Biología, Medicina, Veterinaria y en la nueva especialidad de Bioquímica. Interesa subrayar que durante cinco años actúa como Jefe del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Ya en la ciudad de Salamanca, ejerce el cargo de Director del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular desde 1993 hasta casi nuestros días, en donde desarrolla una intensa labor docente e investigadora, contribuyendo decisivamente a la formación de jóvenes investigadores de su especialidad. De hecho, el Profesor José María Medina ha supervisado y dirigido nada menos que 19 Tesis Doctorales y 35 Tesinas de Licenciatura, siendo su principal área de investigación la Neurobioquímica.

Por lo que se refiere a su formación, el Profesor Medina ha llevado una interesante trayectoria científica, inicialmente bajo la dirección del Profesor Federico Mayor Zaragoza, cuando ejercía éste primero como catedrático y después como Rector de la Universidad de Granada, donde inició la formación de su grupo docente de investigación en Bioquímica. Una vez finalizado el doctorado en 1972, con la calificación de sobresaliente Cum laude y Premio Extraordinario, con el título "Efecto de la fenilbiguanida (fenformina) sobre la gluconeogénesis en hígado perfundido de rata", el Profesor Medina se traslada a la Universidad de Oxford nada menos que para incorporarse al grupo que estaba dirigiendo el Profesor Sir Hans Krebs, uno de los Premios Nobel en Fisiología y Medicina de mayor prestigio y reconocimiento en el campo de la Bioquímica, regresando a la Universidad de Granada en 1973. Esta importante etapa es seguida más tarde por otras cortas estancias en la Eigenossische Technische Hochschule (ETH) de Zurich (1975) y, posteriormente, ya en 1979,

en el Instituto Internacional de Pathologie Cellulaire et Moleculaire de la también prestigiosa e histórica Universidad de Lovaina. Participó así mismo en los prestigiosos Cursos especializados de Biología organizados por el Dr. N. Van Udem, patrocinados por la Fundación Gulbenkian en Lisboa, a los que acudieron un buen grupo de científicos de diferentes Universidades españolas.

Desde otro punto de vista, en el contexto universitario, a lo largo de los últimos 35 años el Profesor Medina transita por los diferentes niveles del sistema docente a nivel superior, iniciando su carrera en Granada como Profesor Ayudante en 1967, después como Profesor Adjunto Numerario en 1975, Profesor Agregado Numerario en 1977 en la Universidad Autónoma de Madrid y, por último, como Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca desde 1981.

Durante todos estos años desarrolla la docencia en las Universidades de Granada y Autónoma de Madrid, por un período de 5 años. Más tarde, ejerce como Director del Instituto de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM) durante 3 años y, por último, ya en la Universidad de Salamanca, actúa como Director del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular en el nuevo Edificio Interdepartamental, en donde encabeza un amplio grupo de jóvenes investigadores y docentes.

Es oportuno mencionar también, que la principal línea de investigación como denominador común en todo este tiempo ha sido la Neuroquímica del Desarrollo, área a la que pertenecen, como luego mencionaremos, un elevado número de sus trabajos científicos. Durante todo este amplio período de dedicación a la investigación científica dirige nada menos que 19 Tesis Doctorales y 35 Tesinas de Licenciatura, principalmente en la Universidad de Salamanca, donde sigue su labor docente e investigadora actualmente. A la mencionada actividad investigadora habría que añadir la publicación de no menos de 90 artículos aparecidos en revistas internacionales de reconocido prestigio, tanto europeas como americanas, además de 34 libros y monografías, 26 Revisiones y Proceedings en revistas nacionales e internacionales y 187 Comunicaciones presentadas y defendidas en Congresos Nacionales e Internacionales. Su amplia labor desarrollada en su especialidad neurológica, obtuvo el reconocimiento nacional del Premio Reina Sofía de Investigación sobre la Prevención de Deficiencias, en esa escuela de tanta transcendencia des-

arrollada por su maestro el Profesor Federico Mayor Zaragoza, primero en la Universidad de Granada y posteriormente en la Universidad Autónoma de Madrid.

Prueba del amplio campo de investigación desarrollado por el nuevo académico es el reconocimiento alcanzado como Académico Correspondiente de la Real Academia de Farmacia, así como Académico Electo de esta Real Academia de Doctores. Interesa destacar que el Profesor Medina es miembro de número de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, de destacada trayectoria en España a lo largo de los últimos casi 40 años, siendo también miembro de la prestigiosa e histórica Biochemical Society del Reino Unido, de la New York Academy of Science, así como de la International Society for Neurochemistry. Al compartir ambas actividades importantes, sobre todo en relación a la selección de proyectos de investigación y la adjudicación de becas, campo en el que el nuevo académico es un reconocido especialista, tenemos que subrayar la gran labor que a lo largo de los últimos años viene desarrollando en la Fundación Ramón Areces, donde desde la época del fundador forma parte del Consejo Científico, que antes había presidido el Profesor Severo Ochoa y últimamente el Profesor Federico Mayor Zaragoza, su maestro. Las actividades del Profesor Medina en la Fundación se enfocan, sobre todo, a la evaluación de proyectos de investigación y al gran trabajo de selección de becarios tanto para la realización de tesis doctorales como para ser pensionados para una estancia de dos años en Universidades y centros extranjeros. Decir, por último, que desde hace unos años ha ejercido su función como Miembro de Número del Club de Roma en el campo del Capítulo Español.

Como datos más sobresalientes del curriculum del Profesor Medina interesa destacar su papel como Investigador principal de 33 proyectos de investigación apoyados por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, por la Dirección General de Política Científica, por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología, por la Fundación Ramón Areces, por la Consejería de Educación y Cultura de la Junta de Castilla y León, por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, así como desarrollando Acciones Integradas con Francia y el Reino Unido en épocas posteriores y en la actualidad.

Tras esta breve semblanza realizada con pequeñas descripciones de la trayectoria científica del nuevo académico resulta obligado glosar la importante lección que en su discurso nos acaba de dar y que todos hemos seguido con el máximo interés y atención.

Resumen de la labor científica

No resulta fácil resumir la labor científica del nuevo académico aunque deseamos intentarlo, haciendo especial hincapié en dos de los aspectos más importantes en los que a lo largo de las últimas décadas se han centrado las investigaciones del Prof. José María Medina. En primer lugar comentaremos las interesantes aportaciones en relación a la utilización del ácido láctico por el cerebro. Parece demostrado que el recién nacido utiliza con cierta rapidez la elevada cantidad de ácido láctico que se acumula en la sangre durante la gestación. El grupo dirigido por el Profesor Medina ha sido capaz de demostrar que el consumo del ácido láctico no se lleva a cabo por la conocida vía glucogénica, sino que lo hace mediante su oxidación a través del ciclo tri-carboxílico. Esta observación señalaba al ácido láctico como un sustrato metabólico esencial en la supervivencia perinatal. Como consecuencia de estos datos, el grupo de investigación se centró en el estudio sobre la clase de tejidos neonatales que consumían ácido láctico de una forma preferencial. Tomando en cuenta a los órganos que lo hacían, en principio corazón, pulmón, hígado, etc., las investigaciones se centraron en el cerebro, dado que su desarrollo en la especie humana es, principalmente, perinatal. De forma ciertamente efectiva el grupo de investigación pudo demostrar que el cerebro del neonato consumía ácido láctico de forma preferente, de hecho, con mayor velocidad que otros sustratos relevantes durante este período, tales como la glucosa y los cuerpos cetónicos. En fechas posteriores se aislaron y cultivaron neuronas, astrocitos y oligodendrocitos con la finalidad de aclarar cuáles de las células que constituyen el Sistema Nervioso eran las responsables del consumo del ácido láctico. Mediante una serie de publicaciones el Profesor Medina y su equipo pudieron demostrar que las neuronas, los astrocitos y, más recientemente, los oligodendrocitos, metabolizan ácido láctico con preferencia sobre otros sustratos; en cualquier caso utilizan el ácido láctico tanto con fines energéticos como plásticos. En fases ulteriores el equipo científico ha podido demostrar cómo para hacer llegar los sustratos metabólicos a las neuronas lejanas los astrocitos utilizan las denominadas "gap junctions", como sistema de bombeo con objeto de distribuir los nutrientes entre las células del sistema nervioso.

El segundo campo importante de actuación del equipo investigador se relaciona con el ácido oleico, como nuevo factor neurotrófico. Se parte de la base de que la barrera hematoencefálica es impermeable a la albúmina excepto durante el período perinatal. Según han demostrado los investigadores salmantinos, bajo los efectos de la albúmina los astrocitos sintetizan específicamente ácido oleico a partir de los substratos metabólicos utilizados habitualmente por el cerebro, es decir, glucosa, ácido láctico y cuerpos cetónicos. De esta forma han aclarado que el ácido oleico, una vez sintetizado, es liberado por los astrocitos para ser utilizado por las neuronas. Los resultados han puesto de manifiesto cómo el ácido oleico se incorpora a las membranas de las neuronas en aquellos puntos en los que se requiere mayor fluidez y plasticidad. De esta forma los "conos de crecimiento", en donde se inicia el desarrollo de los axones, se enriquecen en ácido oleico, algo que posiblemente da lugar a la flexibilidad que requiere esta estructura. Teniendo en cuenta todos sus resultados, el grupo del Profesor Medina demuestra cómo, de forma aún más sorprendente, el ácido oleico actúa, además, como agente neurotrófico, induciendo la proteína asociada al crecimiento axonal denominada GAP-43. Se ha demostrado que esta proteína cumple un papel que se considera fundamental en el crecimiento de los axones, pues constituye el andamiaje por el que se construye la estructura axonal. Como se ha demostrado, además, bajo los efectos del ácido oleico, las neuronas se agrupan y emiten sus axones para contactar con los grupos vecinos, dando lugar a estructuras como las observadas en el cerebro "in vivo". A la vista de estos resultados, parece ser que el ácido oleico no sólo sirve de substrato plástico en la construcción de los axones, sino que actúa, a su vez, como factor neurotrófico, tendiendo a controlar el desarrollo postnatal del cerebro.

Los datos que acabamos de exponer no cabe duda de que proyectan algunos resultados prácticos. El Profesor Medina ha subrayado en alguna de sus publicaciones cómo el descubrimiento de que el ácido oleico resulta ser un factor absolutamente decisivo en el desarrollo cerebral, algo que lo señala como un nutriente esencial para el desarrollo psicomotor del recién nacido. A este respecto se puede recordar el hecho de que los pacientes con Síndrome de Down presentan una menor concentración de albúmina sérica, algo que se acompaña por un porcentaje menor de ácidos grasos monoinsaturados en los fosfolípidos neuronales. Una explicación a estos hechos es que estas alteraciones bioquímicas podrían estar implicadas en la falta de interconexiones neuronales observada en los niños con Síndrome de Down. Por otro lado, se ha de tener además en cuenta, que el complejo albúmina-ácido oleico

puede constituir un arma terapéutica en la reparación de las estructuras cerebrales tras el "ictus". Es un hecho que en estas circunstancias la barrera hemoencefálica está dañada y, por esta razón, la albúmina puede acceder a la zona afectada.

Un aspecto que nos interesa destacar es la gran cantidad de proyectos de investigación en los que el Prof. José María Medina ha participado, primero como colaborador en proyectos sufragados por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, bajo el título "Effectors of terpene biogenesis" cuando aún estaba en la Universidad de Granada. Participa así mismo como colaborador en el proyecto titulado "Adaptación metabólica al ejercicio", sufragado por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica de la Presidencia de Gobierno (1972-75). Durante esa época coincide su traslado a la Universidad de Oxford becado por el British Council para trabajar con el Profesor H.A. Krebs en el Metabolic Research Laboratory, Radcliffe, desarrollando un proyecto titulado "On competition of long and short-fatty acids for oxidation" utilizando hígado perfundido y hepatocitos aislados de rata, trabajo que fue financiado por el National Research Council del Reino Unido.

Más tarde, ya en España, a partir del año 1976 actúa como Investigador Principal de una larga serie de proyectos, comenzando por uno financiado por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica sobre "Regulación del ciclo glucosa-ácidos grasos y de la cetogénesis durante el período perinatal". La misma Comisión Asesora ha financiado otro proyecto sobre "Influencia de la diabetes materna en el metabolismo fetal y neonatal de rata". En esta línea de trabajo ha desarrollado no menos de 20 proyectos de investigación, en los que el Prof. Medina ha actuado como Investigador Principal, financiados por la Fundación Ramón Areces, por la Junta de Castilla y León, por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología y por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, en especial el proyecto titulado "Regulación del metabolismo de astrocitos y neuronas por la comunicación intercelular". Por su importancia económica merece la pena mencionar también el proyecto "Efecto de la administración de tetrahidrobiopterina sobre la biosíntesis de óxido nítrico en el Sistema Nervioso Central. Posible papel en la prevención de los efectos deletereos de la hipoxia y de las enfermedades neurodegenerativas", financiado por la Dirección General de Enseñanza Superior e Investigación Científica, Plan Nacional de I+D.

Otra faceta en la que el nuevo académico también se ha distinguido es en el de su actividad como conferenciante, habiendo desarrollado a lo largo de las tres últimas décadas cerca de 80 conferencias en las más diver-

sas Universidades, Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Cursos de Análisis Clínicos, Hospitales de la Seguridad Social, Universidad Internacional Menéndez Pelayo de Santander y en la Universidad San Pablo CEU. Otra actividad en la que se ha destacado ha sido la relacionada con la organización de reuniones científicas y congresos en diferentes Universidades españolas, así como la participación en Congresos que han tenido lugar en Granada, Salamanca, Madrid, Londres y Nueva York. Las ponencias presentadas en Congresos por invitación se elevan a 30 y en general relacionadas con el glucógeno durante el desarrollo, la endocrinología perinatólogica, bases moleculares de la Diabetes mellitus, metabolismo energético del neonato prematuro, cambios metabólicos y nutrición durante el período perinatal, regulación enzimática en astrocitos y neuronas en cultivo, bases nutricionales del desarrollo cerebral y sobre el desarrollo postnatal del Sistema Nervioso Central.

Por último, nos llama la atención de su "curriculum vitae" el elevado número de comunicaciones científicas presentadas en reuniones científicas y en congresos, un número que se aproxima a las 190, versando sobre temas que en general se relacionan con los temas antes mencionados. No podemos por menos de comentar el elevado número de capítulos relacionados con libros y que llega a las 35 contribuciones, principalmente tratando aspectos de Bioquímica perinatal y sobre la nutrición y alimentación del prematuro. Así mismo las revisiones y "proceedings" en revistas han sido numerosas, más concretamente 26.

Sin embargo el aspecto más importante de la labor investigadora del Profesor J. M. Medina se relaciona con los artículos en revistas científicas internacionales de prestigio sometidas a evaluadores especializados y cuyo número se acerca al centenar. Entre estas revistas destacan FEBS Letters; Biochemical Journal; Molecular and Cellular Biochemistry; Archives of Biochemistry and Biophysics; Enzyme; Biology of the Neonate; Biochimica et Biophysica Acta; Journal of Inherited Metabolic Disease; Hormone and Metabolic Research; IRCS Medical Science; Life Sciences; Biochemical Pharmacology; Medical Science Research; Comparative Biochemistry and Physiology; Journal of Neurochemistry; Pediatric Research; Experimental Cell Research; Molecular Pharmacology; Endocrinology; Glia; Brain Research Protocols; Brain Research y Journal of Biological Chemistry.

En nombre de nuestra Corporación, sea bienvenido el Dr. D. José María Medina Jiménez.