



El Dr. José M. Eirín López es investigador y profesor en el Departamento de Biología Celular y Molecular de la Universidade da Coruña, donde dirige desde 2009 el grupo dedicado al estudio de la estructura, la función y la evolución de la fibra de cromatina (CHROMEVOL). Durante los últimos 10 años ha liderado diversos proyectos centrados en el estudio del material genético y su evolución. Dicho trabajo se ha plasmado en la publicación de más de 40 artículos de investigación en revistas internacionales, múltiples contribuciones a libros especializados en la evolución molecular de genes y genomas, así como en la formación de estudiantes de Máster y Doctorado. A lo largo de este período ha desempeñado su labor docente en el Área de Genética de la citada Universidad.

ISBN 978-84-9749-547-9



9 788497 495479



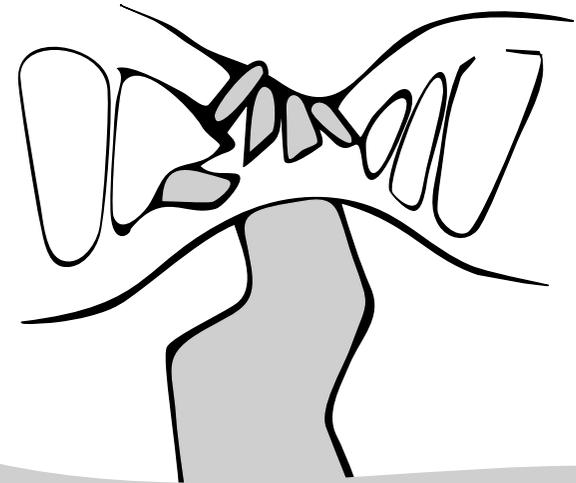
UNIVERSIDADE DA CORUÑA

A PROPOSITO DE LA EVOLUCION

JOSÉ M. EIRÍN LÓPEZ



A PROPOSITO DE LA EVOLUCION



CLAVES PARA COMPRENDER
CÓMO EVOLUCIONA
NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

JOSÉ M. EIRÍN LÓPEZ

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA
NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

— **Dr. José M. Eirín López** —

Departamento de Biología Celular y Molecular
Universidade da Coruña, A Coruña

Department of Biological Sciences
Florida International University, Miami

— email: jeirin@udc.es —

— URL: www.chromevol.com —

— Tlf.: 981 167 000 (ext. 2257) —

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN. CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO.

EIRIN LÓPEZ, José María

A Coruña, 2013
Universidade da Coruña, Servizo de Publicacións

Ciencia Aberta, nº 3

Nº de páxinas: 116

14 x 20 cm.

Índice, páxina: 3

ISBN: 978-84-9749-547-9

Depósito legal: C ****

BIC: PSAJ: Evolución.- PSAK: Xenética

Edición

Universidade da Coruña
Servizo de Publicacións:

© Os autores

© Universidade da Coruña

Distribución

Galicia: CONSORCIO EDITORIAL GALEGO. Estrada da Estación 70-A, 36818, A Portela. Redondela (Pontevedra). Tel. 986 405 051. Fax: 986 404 935. Correo electrónico: pedimentos@coegal.com

España: BREOGÁN. C/ Lanuza, 11. 28022, Madrid. Tel. 91-725 90 72. Fax: 91- 713 06 31. Correo electrónico: breogan@breogan.org

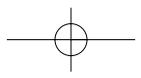
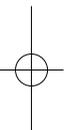
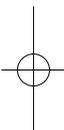
Web: <http://www.breogan.org>

Imprime: Gráficas Mera SL

Reservados todos os dereitos. Nin a totalidade nin parte deste libro pode reproducirse ou transmitirse por ningún procedemento electrónico ou mecánico, incluíndo fotocopia, gravación magnética ou calquera almacenamento de información e sistema de recuperación, sen o permiso previo e por escrito das persoas titulares do copyright.

TABLA DE CONTENIDOS

PRESENTACIÓN	5
1. A propósito de la evolución: razón y religión	9
2. Biodiversidad: Diversidad biológica, diversidad molecular	15
3. La estructura del material hereditario: Genes en la máquina del tiempo	21
4. Evolución molecular: ...te da alas (¡y aletas!)	27
5. Mecanismos de evolución molecular: Gigantes de la evolución	33
6. Filogenias moleculares: Éste es el árbol de tu vida	39
7. Especies biológicas: Leyendo nuestro código de barras genético	47
8. Evolución de genes: Guerras moleculares	53
9. Familias de genes: Uno de los nuestros	59
10. El genoma: Nuestro manual de instrucciones genético	65
11. Evolución de los genomas: <i>The Dark Fly Rises</i>	73
12. La evolución molecular del sexo: Cómo conocí a vuestra madre	81
13. Epigenética: Caracteres adquiridos sobre nuestros genes	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
ÍNDICE DE CONTENIDOS	99
FIGURAS	108



PRESENTACIÓN

Los seres vivos que observamos a nuestro alrededor (nosotros mismos incluidos) son el resultado de la evolución. Partiendo de un organismo ancestral común hace miles de millones de años, este proceso ha ido moldeando la biodiversidad existente en la tierra, dando lugar a formas de vida tan dispares como bacterias capaces de vivir congeladas en el hielo, aves capaces de volar miles de kilómetros cada año, plantas capaces de utilizar CO₂ para formar sus tejidos o incluso mamíferos que tras vivir en tierra firme millones de años regresaron al mar de donde provinieron originalmente. Como seres humanos, somos también parte de este lienzo tan sumamente diverso, una más de las 8.7 millones de especies que se estima existen en la actualidad.

Desde los albores de la consciencia humana hemos mostrado curiosidad no sólo por nuestra propia naturaleza, sino también por la del resto de animales, plantas y microorganismos con los que convivimos. Sin embargo, a medida que hemos sido capaces de conocer «qué» nos rodea, lo que más ha llamado nuestra atención es «cómo» y «por qué» han surgido todas estas formas de vida. La ciencia se ocupa de responder a la primera pregunta (causa), dejando el por qué (finalidad) a la filosofía. Así, encontramos la clave para comprender la causa de dicha biodiversidad en la característica común que unifica absolutamente a todos los seres vivos en la naturaleza: sus instrucciones de funcionamiento están escritas en su material genético (habitualmente DNA) el cual es capaz de replicarse y transmitirse de generación en generación. Dado que el DNA de

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

cada una de las especies es una «huella genética» única, la misión más importante de un ser vivo es transmitir la mayor cantidad posible de material genético a la siguiente generación, sus descendientes, garantizando así la supervivencia de su especie.

A lo largo de los últimos años, mi experiencia docente y divulgadora me ha permitido interactuar con diferentes generaciones de estudiantes universitarios, vinculados y no vinculados a las ciencias de la vida. He tenido así la oportunidad de comprobar que, en mayor o menor medida, todos están familiarizados con los términos evolución, selección natural y material genético hereditario. No obstante, la combinación de los mismos para explicar qué es y cómo actúa la evolución molecular sobre el material hereditario se convierte en una barrera conceptual insalvable en la mayor parte de los casos. En otras palabras, aunque no resulta complicado comprender que un ser vivo es el producto de su DNA, es extremadamente difícil transmitir el concepto de selección natural y evolución sobre su información genética.

El objetivo principal de este libro es acercar la evolución del material genético (evolución molecular) a una audiencia amplia, de una forma directa y concisa. Su motivación es especialmente oportuna en el momento actual por dos razones fundamentales: por una parte, la evolución de la información genética unifica a todos los seres vivos en un mismo proceso; por otra, el avance tecnológico durante la última década ha incrementado dramáticamente el conocimiento acerca de la diversidad del material genético en diferentes especies. Este trabajo constituye así una oportunidad inmejorable para dar a conocer los mecanismos que rigen la evolución molecular,

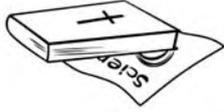
CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

sirviendo un propósito docente y divulgador especialmente dirigido a estudiantes de grados y postgrados vinculados a las ciencias de la vida. Para tal fin se ha seguido una organización de los contenidos en un orden de complejidad creciente, ilustrándolos mediante ejemplos actuales y figuras detalladas. Un primer bloque discute el contexto actual de la Teoría de la Evolución, estableciendo un vínculo entre la biodiversidad biológica y la estructura y diversidad molecular (capítulos 1 a 3). A continuación, el concepto de evolución molecular y su mecanismo de acción son referidos, así como los métodos desarrollados para su estudio y sus aplicaciones más importantes (capítulos 4 a 7). El siguiente bloque nos acerca a la evolución de las unidades de información en nuestro DNA, los genes, así como a la evolución de los genes como un conjunto, el genoma (capítulos 8 a 11). Este trabajo finaliza discutiendo el papel de la evolución molecular durante la transmisión de la información genética entre generaciones (capítulos 12 y 13). Conjuntamente, estos contenidos ofrecen al lector una perspectiva actual y precisa acerca de la evolución de nuestro material genético, y cómo este proceso se refleja en la increíble biodiversidad que nos rodea.

Quiero finalizar la presentación de este trabajo expresando mi más profundo agradecimiento a todos los estudiantes con los que he tenido la suerte de discutir conceptos de Genética y Evolución durante los últimos diez años. Sin ninguna duda, su entusiasmo por la Biología y su curiosidad por averiguar cómo funciona la evolución de nuestro material hereditario constituyen la motivación principal de este libro. Asimismo, este trabajo tendría muchas imperfecciones si no hubiese contado con la minuciosa revisión de los miembros del grupo de investigación sobre estructura y evolución de la cromatina en

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

la Universidade da Coruña. A todos ellos, así como a muchos otros lectores anónimos, mi más sincero agradecimiento. Quiero también dar las gracias a Investigación y Ciencia por haberme brindado la oportunidad de participar en sus blogs de ciencia y tecnología (SciLogs), en los que se ha gestado el embrión de este libro. Finalmente, muchísimas gracias a Ana Meira por sintetizar la esencia de cada uno de los capítulos de este libro en una colección de ilustraciones originales, así como por su infatigable curiosidad y apoyo.



CAPÍTULO 1

A propósito de la evolución: razón y religión

«Entre el Papa y el aire acondicionado, me quedo con el aire acondicionado». Woody Allen.

El concepto de evolución como teoría unificadora de la Biología fue perfectamente sintetizado en un ensayo publicado en 1973 por Theodosius Dobzhansky: «En la Biología nada tiene sentido si no es en el contexto de la evolución» (*Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution*). Sin embargo, los mecanismos que rigen la evolución de las especies siguen siendo desconocidos para la inmensa mayoría de las personas. Por ejemplo, si preguntásemos a personas con educación universitaria qué conceptos asocian con la Teoría de la Evolución, una gran mayoría invocarían fuerzas que dirigen el cambio de las especies «hacia algo», generalmente más complejo que lo existente en la actualidad. Estas respuestas suelen referirse a términos como «adaptación», «respuesta» y «transformación», reminiscentes de un modelo de evolución basado en la herencia de los caracteres adquiridos (Lamarckista) y por tanto erróneo.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

El mecanismo clave de la evolución es la selección natural. En ciertos casos, los cambios (mutaciones) en el DNA de las especies modificarán sus rasgos biológicos, ejerciendo efectos positivos o negativos sobre su capacidad de supervivencia. Por ejemplo, una mutación que interrumpa la producción de insulina (necesaria para que las células de nuestro páncreas regulen el metabolismo de hidratos de carbono y grasas en nuestro cuerpo) será fatal para el individuo, provocando su muerte prematura y evitando así que dicha mutación sea transmitida a la descendencia (dicho individuo no llegará a la madurez sexual y no se reproducirá). Opuestamente, una mutación que proporcione a una planta resistencia a plagas de insectos será indudablemente beneficiosa, ya que permitirá que dicha planta (y su DNA) sobreviva mientras sus congéneres (competidores) mueren. En ambos casos, el destino del mutante (morir o sobrevivir) depende de su habilidad para «vencer» al proceso de selección natural, o de otro modo, de su capacidad de reproducirse y perpetuar su DNA generación tras generación.

Sin embargo, ¿cómo es posible que la evolución seleccione un ala que permita volar o un ojo que permita ver si dichos rasgos no existían previamente?. Esta pregunta fue formulada a Charles Darwin por su mujer, Emma, y es similar a preguntar si fue primero el huevo o la gallina. Antes de responder a esta pregunta debemos comprender que la evolución es un proceso gradual y extremadamente lento en el que no se forman estructuras radicalmente nuevas. Todo lo contrario, las estructuras que observamos en los seres vivos son el resultado de millones de años de evolución gradual. Su presencia prueba no sólo su valor evolutivo presente sino también la aptitud selectiva de las formas intermedias que precedieron a su

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

aparición actual (por ejemplo, nuestros ojos son el resultado de millones de años de evolución partiendo de una única célula fotosensible en organismos ancestrales).

Las hipótesis en las que se sustenta la evolución de las especies han sido científicamente comprobadas a lo largo de más de 150 años, convirtiéndolas de este modo en una Teoría científica. Durante este período, el escrutinio al que ha estado sometida la Teoría de la Evolución ha superado al de otras teorías (como por ejemplo la Teoría de la Gravitación Universal o la Teoría Heliocentrista) dadas sus implicaciones religiosas y filosóficas. Sin embargo, los hechos han ratificado constantemente sus predicciones. Si en la actualidad nadie duda que la ley de la gravedad es responsable tanto de la caída de una manzana como del movimiento de los cuerpos celestes, ni de que la tierra gira alrededor del Sol, ni siquiera de que el gran cañón del Colorado es el resultado de la erosión de la roca por el río Colorado a lo largo de millones de años, entonces, ¿por qué nos resulta tan difícil creer y comprender la Teoría de la Evolución?. Un trabajo publicado el pasado año en la revista *BioEssays* (Abril 2011, 33:240) propone dos respuestas complementarias a esta pregunta: en primer lugar, la Teoría de la Evolución no es intuitiva. En segundo lugar, es dramáticamente opuesta a la visión que el ser humano tiene de la vida y del mundo en el que vive.

Figura 1.1.- Nadie duda que el gran cañón de Colorado se formó fruto de la erosión ejercida por el río Colorado sobre la roca durante millones de años. Sin embargo, las implicaciones espirituales que la Teoría de la Evolución posee para el hombre hacen que su grado de aceptación sea mucho menor que el de cualquier otra Teoría científica.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Pensemos por ejemplo en los seres vivos que habitan nuestro planeta. Si tuviésemos que proponer una teoría que explicase su origen y diversidad basándonos en nuestra intuición, lo más lógico sería pensar que las aves tienen alas para volar, que los mamíferos tenemos ojos para ver y que el gen encargado de producir insulina existe en nuestro DNA para permitir que las células de nuestro páncreas regulen el metabolismo de hidratos de carbono y grasas en nuestro cuerpo. Sin quererlo (probablemente) estamos invocando la presencia de un diseño inteligente detrás de la aparición de estas estructuras, tal y como lo definió el obispo William Paley en 1809: «del mismo modo que el encontrar un reloj en la playa prueba la existencia de un relojero, las criaturas vivas que habitan la tierra prueban la existencia de un poder divino». Aunque intuitiva, la lógica de este argumento es diametralmente opuesta a la Teoría de la Evolución. Para comprender esta última es preciso un conocimiento previo de los hechos y los conceptos en que se sustenta (la lucha por la existencia, la selección natural, la base genética de la vida y la mutación del DNA, entre otros). Por tanto, no es sorprendente que la comprensión de la Teoría de la Evolución entrañe dificultad para el lector no especializado.

Figura 1.2.- Nuestra intuición nos sugiere que las alas han aparecido para volar, los ojos para ver y las moléculas para desempeñar una función en la célula. Si la existencia de un reloj prueba la existencia de un relojero, las formas de vida complejas sugieren entonces la existencia de un creador. La Teoría de la Evolución, sin embargo, explica la vida en la tierra sin necesidad de invocar la presencia de una divinidad creadora. La imagen del ojo de halcón es cortesía de S. Juvetson, con licencia Creative Commons Attribution-Share alike 3.0.

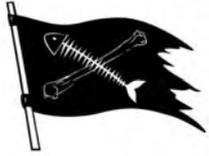
CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

Tal y como mencionamos en la parte inicial de este capítulo, es un error muy común atribuir una finalidad al proceso evolutivo. Si bien el estudio científico de la evolución se preocupa del «cómo», intentando comprender los mecanismos responsables de dicho proceso, la observación filosófica de la evolución se pregunta «por qué», indagando sobre la finalidad de la misma. La respuesta que la Teoría de la Evolución da a esta última pregunta es, posiblemente, la causa principal de su incompreensión: en la vida no existe una finalidad. La evolución de las especies no las lleva a ninguna parte, ni a ser progresivamente más complejas ni a alcanzar la perfección. ¿Significa esto que nuestra existencia no tiene propósito?. Precisamente, en el caso de los seres humanos, la capacidad de comprender y modificar el ambiente en el que vivimos nos hace dueños de nuestro futuro y así, la razón de nuestra existencia depende de nosotros mismos. En otras palabras, somos capaces de burlar la evolución (por ejemplo, una persona miope como es mi caso no habría superado la prueba de la selección natural en la prehistoria). La búsqueda de una finalidad en nuestra existencia está íntimamente ligada al pensamiento trascendental y religioso. Se ha sugerido incluso que la religiosidad constituiría un rasgo ventajoso durante la evolución, dado que representa el camino cognitivo menos tortuoso. Opuestamente, el no creer representa un esfuerzo deliberado contra nuestra naturaleza espiritual. Consecuentemente, la falta de finalidad de la Teoría de la Evolución la enfrenta con la visión trascendente y religiosa que la mayor parte de la humanidad tiene del mundo en que vivimos.

Aunque el proceso que explica la Teoría de la Evolución carece de finalidad y describe la vida sin una intervención divina, no prueba que la trascendencia o Dios no existan. Sin embargo, si

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

decidiésemos creer en la presencia de una divinidad creadora del universo y la vida, de nuevo podríamos preguntarnos ¿quién ha creado entonces a Dios?. El astrofísico y divulgador Carl Sagan proporcionó una respuesta muy sugerente a esta pregunta: si decidimos que esta pregunta es incontestable y que Dios siempre ha existido, ¿por qué no ahorrar un paso y concluir que el universo siempre ha existido?. Nuestra consciencia como seres humanos nos capacita para asumir la responsabilidad de nuestro destino. La divulgación de la Teoría de la Evolución ayudará a que el público general la comprenda y la acepte fruto de dicha satisfacción intelectual. ¿Merece la pena?. Si el objetivo es un mundo más justo, sustentado en la razón y el conocimiento en lugar de en el dogma y el misticismo, desde luego que sí.



CAPÍTULO 2

Biodiversidad: Diversidad biológica, diversidad molecular

«Somos el producto de 4,500 millones de años de evolución biológica fortuita. No existe razón para pensar que el proceso evolutivo haya terminado. El hombre es un animal transitorio, no es la culminación de la creación». Carl Sagan.

La diversidad de formas de vida existentes en la naturaleza posee una magnitud tan inmensa que incluso la mente humana moderna difícilmente puede racionalizar su increíble complejidad. El intentar unificar tal diversidad en un único pensamiento, en un acto de síntesis que nos permitiese armonizar todos los grupos de organismos (ser humano inclusive) que coexisten en nuestro planeta, constituye un objetivo ciertamente ambicioso. Aun así, la observación, descripción y clasificación de los seres vivos ha constituido una obsesión recurrente desde los orígenes del pensamiento científico y natural. Con tal fin se han establecido criterios de clasificación y organización que han facilitado la catalogación de los innumerables matices que ilustran el lienzo natural que nos rodea. Esta labor tan meticulosa fue fundamental en la concepción de la Teoría de la Evolución por Charles Darwin y Alfred Russell Wallace. Mediante la observación de dicha

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

biodiversidad ambos se percataron de dos características fundamentales: la presencia de variación dentro de las especies y el hecho de una cruel lucha por la existencia.

Figura 2.1.- Charles Darwin (1809-1882) y Alfred Russell Wallace (1823-1913) propusieron, de modo independiente, la teoría de la evolución mediante selección natural en 1858.

El desarrollo de estas ideas condujo a una serie de teorías (cada cual más escandalosa en el marco del pensamiento científico natural del siglo XIX, el cual creía firmemente que las especies eran fijas e inmutables a lo largo del tiempo) que fueron formalmente publicadas en 1859 por Charles Darwin en el libro *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life* (El origen de las especies por medio de la selección natural, o la preservación de las razas favorecidas en la lucha por la existencia). En este libro, Darwin atribuyó la extraordinaria diversidad biológica que nos rodea a un proceso de evolución gradual, mediado por selección natural a partir de un ancestro común.

Figura 2.2.- El primer «árbol de la vida», relacionando la diversidad biológica mediante ramas que derivan de un tronco común, fue propuesto por el naturalista alemán Ernst Haeckel (1834-1919) en su libro «Generelle morphologie der organismen» publicado en 1866. La progresión evolutiva reflejada en el árbol evidencia la sintonía con las ideas darwinistas. Sin embargo, muchos criticaron a Haeckel por dar a entender que los mamíferos en general (y más concretamente el ser humano) son los organismos más evolucionados, siendo esto una especulación. Desafortunadamente, la propaganda nazi utilizó dicho razonamiento como base pseudocientífica para justificar el exterminio de las razas inferiores.

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

El impacto de de la Teoría de la Evolución fue extremadamente polémico, no sólo por rechazar que las especies fuesen fijas (con todas las implicaciones que esto conlleva desde el punto de vista religioso y de la creación), sino también por sugerir implícitamente que todas las formas de vida que observamos en la actualidad no son más que una ínfima muestra de todos los seres vivos que, durante miles de millones de años, han surgido y sucumbido fruto del proceso evolutivo. En otras palabras, la majestuosa diversidad de los seres vivos actuales (desde una bacteria a una ballena, desde un virus a una orquídea, desde una medusa hasta un avestruz) no es más que un fotograma, una instantánea de una película que comenzó hace miles de millones de años. ¿Podemos imaginar cómo fueron las formas de vida que aparecieron (y desaparecieron) previamente en esta película?

Dicha tarea se perfila imposible. El único testimonio con el que contamos es el registro fósil, una fuente de vital importancia por ser nuestra única ventana al pasado. Desafortunadamente, dadas las excepcionales circunstancias necesarias para que un organismo fosilice, se estima que en la actualidad únicamente poseemos registro paleontológico de entre el 0.1% y el 1% de todas las especies que habitaron nuestro planeta. Parafraseando a Jerry Coyne en su libro publicado en 2009 *Why Evolution is True* (Por qué la Teoría de la Evolución es verdadera, Ed. Crítica), es sobrecogedor pensar en la extraordinaria cantidad de criaturas fantásticas que debieron haber existido en el pasado, sin embargo aún lo es más el saber que la posibilidad de llegar a conocerlas se ha perdido para siempre. Similarmente, podemos también maravillarnos imaginando cómo serán las especies que nos sucederán en los próximos cientos de miles o millones de años.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

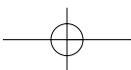
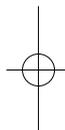
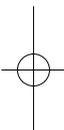
Como hemos mencionado, la Teoría de la Evolución permite armonizar la extensa biodiversidad que nos rodea en un único proceso, constituyendo de este modo la teoría unificadora de la Biología. El proceso evolutivo es el resultado de la acumulación de cambios graduales en el material hereditario de los seres vivos y, absolutamente todos los seres vivos, tenemos un material genético hereditario compuesto por ácidos nucleicos (DNA y RNA).

Charles Darwin (1809-1882) falleció no muchos años antes del redescubrimiento de los trabajos de Gregor Mendel en el año 1900, en los que se describía la herencia de caracteres entre generaciones dando lugar al nacimiento de la Genética como disciplina científica. Consecuentemente, su teoría era totalmente ajena al hecho de que el material genético hereditario está contenido en ácidos nucleicos, a que el DNA posee una estructura en doble hélice y a que contiene piezas de información (genes) que codifican toda la información necesaria para construir un ser vivo. Sin embargo, Darwin ya se había percatado de la presencia de variación entre individuos de una misma especie, que gran parte de esta variación era heredable de una generación a la siguiente y que la lucha por la existencia propiciaba la selección natural de aquellos individuos mejor adaptados a un ambiente concreto en un momento determinado.

Figura 2.3.- El material genético hereditario de la mayoría de los seres vivos (excepto el caso de unos pocos tipos de virus que poseen RNA) está contenido en el DNA. Estructuralmente, esta molécula consiste en una doble hélice extraordinariamente estable a la par que simple.

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

Hoy en día sabemos que dicha variación se debe a la presencia de cambios (mutaciones) en el DNA y que muchas de estas mutaciones se heredan, facilitando la formación de nuevas especies. Consecuentemente, la evolución de los seres vivos está supeditada al cambio en su material genético hereditario. Las mutaciones en aquellas regiones de DNA que determinan la formación, estructura o funcionamiento de diferentes componentes celulares serán las que, en última instancia, propiciarán la presencia de variación en las especies. Por tanto, la diversidad que observamos en la naturaleza es el reflejo de la variación que existe en el material hereditario y de este modo, la evolución de las especies es el resultado de la evolución molecular.





CAPÍTULO 3

La estructura del material hereditario: Genes en la máquina del tiempo

«Vale, tiene todo el dinero del mundo, pero hay una cosa que no puede comprar ... un dinosaurio». Homer Simpson.

La variación en el material hereditario, el DNA, es responsable de la biodiversidad que nos rodea así como de nuestra propia naturaleza humana. Estos cambios posibilitan que, por ejemplo, las bacterias adquieran resistencia a antibióticos (mutaciones ventajosas), aunque también estos cambios en el DNA pueden provocar enfermedades genéticas (mutaciones perjudiciales o deletéreas). Pero quizá la característica que mejor define a nuestro material hereditario (junto a su capacidad de codificar el mensaje genético) es su estabilidad. Si bien dicha estabilidad ha constituido la piedra angular de la evolución de la vida tal y como la conocemos hoy en día, la información genética no siempre estuvo contenida en el DNA. De hecho, es sumamente probable que en su origen el material genético estuviese contenido en otro tipo de ácido nucleico conocido como RNA.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Nosotros (y todos los seres vivos) poseemos RNA en nuestras células, aunque no como «recipiente» de la información genética sino como «mensajero» de la misma. El almacenamiento de información en el RNA no constituye una estrategia eficiente por una sencilla razón, el RNA no es estable. Consecuentemente, el DNA debió reemplazar al RNA como portador de la información hereditaria de forma muy temprana en la evolución (sin embargo, este último permanece todavía como portador de la información genética en algunos virus como el de la gripe, hepatitis C o SIDA). La estabilidad del DNA es incluso patente en el laboratorio, donde es relativamente fácil que las muestras se contaminen con DNA exógeno (por ejemplo, del propio científico que realiza los experimentos o incluso DNA de bacterias que están en el suelo). Opuestamente, la contaminación por RNA es prácticamente inexistente debido a que esta molécula no es estable, degradándose rápidamente en el exterior de la célula.

Intentemos visualizar la importancia de la estabilidad del DNA para nuestra evolución fijándonos primero en su estructura. El DNA es una molécula a modo de doble hélice extremadamente simple, lo que podría sugerir que es muy frágil. No obstante, gracias al análisis del DNA, hoy en día es posible identificar restos humanos, de animales, plantas o bacterias en descomposición desde hace semanas o meses. Aunque el DNA también se degrada paulatinamente como el resto de la materia orgánica, su resistencia es mayor. Si a ello añadimos la presencia de múltiples copias de esta molécula (dos por cada célula del organismo), es entonces posible llevar a cabo el estudio de fragmentos de DNA dispersos para reconstruir posteriormente la molécula completa de DNA. Esta tecnología es muy útil en genética forense, en la que su aplicación es decisiva para la identificación de sospechosos de crímenes.

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

Prestemos ahora atención a una ventana de tiempo mayor, cambiemos la escala de meses a años. En octubre del pasado año 2011 un grupo de investigadores fue capaz de reconstruir un «borrador» de la molécula de DNA de una bacteria muy especial (este trabajo se publicó en la revista *Nature*, Octubre 2011, 478:506). Se trata de la bacteria *Yersinia pestis*, responsable de la enfermedad conocida como peste bubónica. La singularidad de este estudio radica en que el DNA analizado no pertenece a una bacteria actual, sino que se trata de material genético perteneciente a bacterias presentes en los restos mortales de individuos fallecidos a causa de la peste negra entre los años 1347 y 1351 (extraído principalmente a partir de dientes). En otras palabras, el DNA estudiado ha permanecido intacto durante más de 600 años. Dicho estudio ha permitido clarificar cómo esta bacteria llegó a Europa desde Asia y su papel decisivo en las plagas que diezmaron la población del viejo continente durante aquellos años.

Figura 3.1.- Restos óseos de víctimas de peste bubónica (1720-1721) en una fosa común hallada en Martigues, Francia.

Pero intentemos mirar incluso más atrás en el tiempo, tanto como antes del propio origen del ser humano moderno. En el año 2010, otro equipo de investigadores fue capaz de reconstruir el DNA no de una bacteria, sino de un homínido neandertal (publicado en la revista *Science*, Mayo 2010, 328:710) a partir de restos de material genético presentes en huesos con más de 30,000 años de antigüedad. Estos estudios permitieron no sólo satisfacer nuestra curiosa mirada al pasado, sino que además nos informaron acerca de las relaciones evolutivas que nos unen a estos homínidos. El DNA analizado permaneció más de 30 milenios en un estado lo suficientemente íntegro como para ser analizado y descifrado.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Figura 3.2.- La gran estabilidad del material hereditario hace posible la recuperación de DNA fósil a partir de huesos de neandertal con más de 30,000 años de antigüedad.

El último ejemplo de la estabilidad del DNA que referiremos es, si cabe, más espectacular que los anteriores. La especie *Silene stenophylla* es una hierba típica de climas extremadamente fríos conocidos como tundra, la cual se distribuye desde el este de Siberia hasta las regiones montañosas de Japón. Un grupo de investigadores rusos hallaron semillas de esta planta ocultas en una madriguera congelada en el suelo siberiano (llamado permafrost). Su estudio reveló que habían sido recogidas y almacenadas por una ardilla hace más de 30,000 años. En este caso, más allá de la propia integridad estructural del DNA de esta planta, estos investigadores fueron capaces de evidenciar su funcionalidad, ya que consiguieron que estas semillas germinasen produciendo nuevas plantas fértiles (los detalles de este trabajo fueron publicados en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, Febrero 2012, 109:4008). Estos ejemplares han sido transportados en un viaje de miles de años en el tiempo, desde su hábitat original en la estepa de los mamuts en la edad de hielo hasta nuestros días, abriendo un excitante campo de estudio en el que podría ser posible «resucitar» otros organismos actualmente extintos.

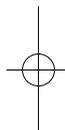
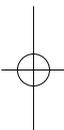
Figura 3.3.- Ejemplar de *Silene stenophylla* resucitado a partir de semillas conservadas desde la edad de hielo, hace más de 30,000 años. Imagen cortesía de David Gilichinsky.

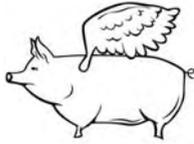
Inevitablemente, este estudio plantea la posibilidad futura de resucitar otro tipo de organismos más complejos, tales como animales o incluso seres humanos, con implicaciones éticas

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

decisivamente controvertidas. Aunque es probable que esto sea una posibilidad viable en el futuro, nuestra sociedad no está todavía a la altura científica y tecnológica necesaria para llevar a cabo dicho objetivo (no olvidemos que a diferencia de las plantas, los animales necesitan un proceso de gestación embrionaria mucho más complejo). Sin embargo, en la actualidad existen ya bancos de DNA encargados de conservar el material hereditario de especies en peligro de extinción o recientemente extintas. Tal vez generaciones futuras puedan utilizar dicha información genética en programas de conservación biológica.

La estabilidad del DNA es extraordinaria. Conjuntamente con su capacidad para portar el mensaje genético, dicha estabilidad permitió el nacimiento de la vida en la tierra. No obstante, de un modo si cabe más importante, su flexibilidad para acumular cambios (mutaciones) de forma esporádica propició la aparición de diversidad genética en las poblaciones, o dicho de otra manera, el material sobre el que opera la selección natural para dar lugar a la evolución de las especies.





CAPÍTULO 4

**Evolución molecular: ...te da alas
(¡y aletas!)**

«Sin desviación de la norma, el progreso no es posible». Frank Zappa.

El descubrimiento de la naturaleza del material genético hereditario por Watson y Crick en 1953 quizá represente el hallazgo más importante de la historia de la humanidad por la capacidad que la molécula de DNA, con su «elegante» simplicidad, posee para unir a todos los seres vivos bajo un denominador común: la presencia de ácidos nucleicos como portadores del mensaje genético. Desde entonces hasta nuestros días, el conocimiento de la Genética y la biología molecular ha crecido de forma dramática. Sin embargo, dicho avance científico no habría sido posible sin el desarrollo tecnológico necesario para profundizar en el estudio de nuestro material genético. Por ejemplo, hace 10 años la caracterización de un fragmento minúsculo de DNA era un laborioso proceso que bien podría tomar varios días de intenso trabajo en el laboratorio. Hoy, sin embargo, es posible analizar el DNA completo de varios organismos en poco más de un día. Dicha información es fundamental no sólo para el estudio de nuestro

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

propio DNA, sino también para compararlo con el de otras especies, nuestras compañeras en el viaje de la evolución.

Figura 4.1.- Sistema de análisis de DNA Ion torrent. Su reducido tamaño y bajo precio harán posible que sea utilizado como una herramienta cotidiana más en laboratorios de Biología Molecular.

Habitualmente, cuando nos planteamos clasificar un grupo de objetos, de animales o de personas, tomamos como referencia uno o varios rasgos en función de los cuales realizamos dicha organización. En el caso de los seres vivos, éste ha sido el objetivo de filósofos y naturalistas desde prácticamente los albores de la humanidad. Así, se han clasificado organismos en diferentes grupos según sus rasgos externos, sus hábitos y otras características en especies, géneros, familias, etc. Sin embargo la similitud de rasgos externos no implica necesariamente una mayor proximidad evolutiva. Por ejemplo, la presencia de alas en aves y murciélagos sugeriría que ambos organismos voladores estarían muy emparentados evolutivamente. Otro ejemplo serían las aletas de las ballenas y las del tiburón. No obstante, hoy sabemos que murciélagos y ballenas son mamíferos y que por tanto están más relacionados entre sí que respecto a aves, peces o cualquier otro organismo no mamífero, independientemente de los mucho que se parezcan en apariencia.

La presencia de similitudes morfológicas entre organismos evolutivamente no emparentados es lo que se conoce como homoplasia, y es consecuencia de un proceso de convergencia evolutiva en la que dos órganos con orígenes genéticos independientes se especializan para realizar una función similar (volar o nadar). Sin embargo, ambos rasgos no poseen un

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

origen evolutivo común. En otras palabras, estos rasgos son similares (homoplásicos) pero no homólogos. Por ejemplo, si podríamos decir que la estructura ósea de las aletas de las ballenas es homóloga respecto a la estructura ósea de nuestros brazos, ya que ambas derivan de una única estructura en un mamífero ancestral común del cual divergieron cetáceos y primates.

Tal y como adelantamos, toda la diversidad de formas de vida que existe en la naturaleza está supeditada a la información existente en su DNA. Al asumir que diferentes especies provienen de un ancestro evolutivo común, implícitamente asumimos que su material genético también deriva del DNA de dicho ancestro. De este modo, trasladamos el concepto de homología (entendido como la presencia de un origen evolutivo común) al ámbito molecular. Así, estudio del DNA ofrece una gran ventaja respecto a estudios basados en caracteres fenotípicos (rasgos externos), ya que proporciona una cantidad de información inmensamente mayor.

Figura 4.2.- El conjunto de genes (1, 2 y 3 en este ejemplo) que determinan la estructura ósea de las aletas pectorales de ballenas y la estructura ósea del brazo en humanos son homólogos, es decir, provienen de un mismo grupo de genes en el ancestro evolutivo común de ambas especies. Opuestamente, los genes que determinan la estructura de las aletas pectorales de tiburones no comparten un origen evolutivo común con los de ballenas.

El mensaje hereditario está codificado en el DNA por una sucesión o secuencia de nucleótidos (A: adenina, G: guanina, C: citosina, T: timina) los cuales constituyen las unidades de información hereditaria, los genes. Podemos de este modo estudiar cada uno de esos nucleótidos de forma independiente.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Supongamos por ejemplo un gen pequeño, de aproximadamente 500 nucleótidos. Si analizamos este gen como una única unidad de información dispondremos solamente de un dato (si este gen es «normal» o «mutante»). Sin embargo, estudiando cada uno de los nucleótidos de forma separada tendremos no sólo 500 veces más información, sino que podremos determinar exactamente la posición de la mutación, si existe sólo una o varias mutaciones y dónde se localizan a lo largo del gen. De este modo, el concepto de homología anteriormente referido es también extrapolable a este ámbito. Si nuestro gen (llamémosle A1 y supongamos que pertenece al ser humano) es homólogo respecto al gen A2 de ratón, no sólo asumimos que ambos comparten un origen evolutivo común en el gen A0 presente en el ancestro común de humano y ratón. También asumimos que el nucleótido 1 del gen A1 y el nucleótido 1 del gen A2 derivan del nucleótido 1 del gen A0 ancestral, y lo mismo para los 499 nucleótidos restantes. Consecuentemente, el estudio de las secuencias moleculares de DNA nos permite tener una información extremadamente detallada acerca de la naturaleza del mensaje hereditario, la cual puede ser utilizada para estudiar la evolución de los genes que subyacen a la diversificación de las especies en la naturaleza.

Figura 4.3.- El estudio de la homología a nivel nucleotídico incrementa de forma muy importante la información evolutiva que podemos extraer a partir de la comparación de secuencias de DNA.

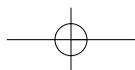
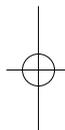
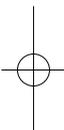
La gran capacidad que existe hoy en día para llevar a cabo la caracterización de secuencias de DNA (la secuenciación de sus nucleótidos) ha dado lugar a una increíble densidad de información. La última actualización de la base de datos

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

GenBank (en la que se catalogan y almacenan todas las secuencias de DNA conocidas hasta la fecha) indica que existen aproximadamente 157,889,737 secuencias que aglutinan un total de 145,430,961,262 nucleótidos. Consecuentemente, resulta inevitable recurrir a recursos computacionales y bioinformáticos para manipular y analizar toda esa información, especialmente a la hora de realizar comparaciones entre diferentes secuencias, buscar homologías entre diferentes genes y analizar de manera global el conjunto de todos los genes de una especie (su genoma).

Figura 4.4.- Representación gráfica del vertiginoso incremento de la cantidad de información molecular contenida en la base de datos GenBank.

Esta información es la clave de la vida tal y como la conocemos hoy en día, y su poder es inmenso para ayudarnos a comprender el proceso evolutivo de las secuencias de DNA a nivel molecular y cómo éste ha gobernado la evolución de las especies.





CAPÍTULO 5

Mecanismos de evolución molecular: Gigantes de la evolución

«Si he sido capaz de ver más que otros, ha sido encaramándome a hombros de gigantes». Isaac Newton.

La disciplina conocida como «evolución molecular» estudia, como su propio nombre indica, el proceso evolutivo a nivel de las moléculas portadoras de la información genética, es decir DNA, RNA y las proteínas a las que éstas codifican mediante sus secuencias de nucleótidos. El origen de esta disciplina se remonta a la década de 1960, una vez determinadas la naturaleza y estructura del material genético hereditario. El desarrollo posterior de tecnologías capaces de descifrar secuencias moleculares en un amplio abanico de seres vivos impulsó el florecimiento de la evolución molecular, facilitando el estudio comparativo del material genético de diferentes especies. Desde entonces hasta la actualidad, la cantidad de información molecular descifrada ha crecido de modo exponencial, generando un universo de datos con gran valor biológico. Sin embargo destaca el potencial que esta información posee para explicar cómo el material genético ha

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

ido cambiando a lo largo del tiempo, y cómo dichos cambios han resultado en la biodiversidad que nos rodea.

Si bien multitud de científicos han contribuido al estudio de la evolución de los seres vivos a lo largo de la historia, muy pocos pueden compararse a dos «gigantes» de la genética evolutiva que nos abandonaron a lo largo del pasado año. Ambos han tenido en común muchas características no sólo científicas, sino también de gran calado humano. Han desarrollado una dilatada y prestigiosa carrera que ha durado (literalmente) hasta el último día de sus vidas, compartiendo un compromiso con la formación de futuros científicos a lo largo de los años, hoy herederos y también diseminadores de su legado. Ambos comparten también un papel fundamental en el nacimiento y expansión de la evolución molecular. Sin embargo, antes de revelar su identidad, recapitemos los acontecimientos más importantes de la historia de la genética y la evolución.

Los comienzos del siglo XX fueron excitantes para la biología evolutiva. La Genética nace como disciplina en el año 1900 al amparo del redescubrimiento de los trabajos de Gregor Mendel, en los que se describen las leyes de la herencia. Entre los años 1918 y 1932, R.A. Fisher, J.B.S. Haldane y S. Wright establecen las bases teóricas de la genética de poblaciones, es decir, el estudio de la variación genética dentro y entre poblaciones a lo largo de las generaciones. La genética de poblaciones permitió vertebrar la Teoría de la Evolución de Charles Darwin y Alfred Russell Wallace con la Genética en un marco común, resultando en la Teoría Sintética de la Evolución en las décadas de 1930 y 1940. Dicha teoría postula que la variación genética observada en las poblaciones es, fundamentalmente, consecuencia de la selección natural. El

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

papel omnipresente de la selección sobre la variación genética prevaleció hasta bien entrada la década de 1960. Durante este período, y como consecuencia del incipiente estudio de la evolución molecular de proteínas (y posteriormente DNA), diferentes voces comenzaron a cuestionar el papel totalmente determinista de la selección sobre la variación genética. Es en este punto donde desvelaremos la identidad del primer «gigante» de la genética evolutiva.

El Profesor James F. Crow (18 Enero 1916 - 4 Enero 2012) desarrolló la mayor parte de su carrera en la Universidad de Wisconsin (Estados Unidos), en la que durante más de 50 años formó a multitud de genéticos de poblaciones. Entre sus contribuciones más relevantes al estudio de la evolución molecular nos quedaremos con sus trabajos junto al científico japonés Motoo Kimura. Juntos desafiaron al pensamiento establecido por la Teoría Sintética de la Evolución, ya que propusieron y demostraron que, lejos del papel absoluto de la selección natural, la mayor parte de la variación molecular que existe en las poblaciones naturales es debida a cambios aleatorios en las frecuencias de diferentes mutantes que son selectivamente neutros (es decir, son «igual de buenos» ante los ojos del proceso selectivo).

Figura 5.1.- Jim Crow (izquierda) conversa con Motoo Kimura en la estación de tren de Mishima (Japón, 1972). Imagen cortesía de Joe Felsenstein.

El cambio aleatorio de dichas variantes neutras a lo largo de las generaciones se denomina deriva genética. Junto a la mutación, la selección y el flujo génico entre poblaciones (migración), el papel de la deriva genética fue reconocido como fundamental

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

en la evolución de la diversidad molecular. Jim Crow dirigió la tesis doctoral de Motoo Kimura, teniendo por tanto un papel definitivo en la concepción formal de la Teoría Neutralista de la Evolución Molecular por parte de este último.

Figura 5.2.- La deriva genética puede causar efectos inesperados en la evolución de las especies. Si el proceso evolutivo está únicamente guiado por la selección natural, los mutantes muy ventajosos (rojos) terminarán desplazando a los mutantes menos ventajosos (tal y como se muestra en la parte superior de la ilustración). No obstante, el efecto del azar puede cambiar este resultado evolutivo. En la parte inferior se representa el mismo proceso evolutivo, sin embargo, en un momento determinado y como consecuencia de una catástrofe natural (por ejemplo una erupción volcánica en una isla) los mutantes muy ventajosos desaparecen, siendo así los mutantes menos ventajosos (negros) los que terminarán dominando la población.

Ya a finales de la década de 1960, el rápido incremento en la cantidad de información molecular existente hacía prácticamente imposible su estudio «manual», es decir, sin la asistencia de métodos computacionales. No debemos olvidar que cada secuencia de DNA puede poseer decenas, miles o millones de nucleótidos que deben ser examinados individualmente dentro o entre diferentes poblaciones. Dicha complejidad motivó el desarrollo de metodologías específicamente diseñadas para analizar secuencias moleculares, así como su implementación en programas informáticos capaces de llevarlas a cabo. Fue precisamente en esta faceta en la que el segundo «gigante» de la genética evolutiva tuvo un papel pionero y decisivo.

El Profesor Walter M. Fitch (21 Mayo 1929 - 10 Marzo 2011) es uno de los padres fundadores de la evolución molecular.

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

Curiosamente compartió institución de trabajo con Jim Crow (la Universidad de Wisconsin) durante la primera parte de su carrera, si bien se trasladó a la Universidad de Southern California y posteriormente a la Universidad de California en Irvine en los años siguientes. Fue durante este período cuando sus innovadores trabajos contribuyeron a sentar las bases del análisis de secuencias moleculares, desarrollando algoritmos computacionales capaces de inferir relaciones evolutivas (filogenias) entre diferentes organismos en función de dichas secuencias.

Figura 5.3.- Walter Fitch haciendo gala de su clásico estilo distendido, típico de la costa oeste norteamericana. Imagen cortesía Chung Cha Fitch.

Además de sus contribuciones científicas, Walter Fitch impulsó el desarrollo de la evolución molecular mediante la fundación (junto a Masatoshi Nei) de la *Society for Molecular Biology and Evolution* (SMBE), así como la revista *Molecular Biology and Evolution* (MBE) la cual se ha convertido en la publicación más importante del mundo en este campo. El legado formativo del Profesor Fitch es muy extenso y su excelencia en este aspecto es anualmente conmemorada mediante el *Walter M. Fitch Award*, un premio internacional que reconoce al mejor investigador joven en el campo de la evolución molecular.

Figura 5.4.- La reconstrucción de árboles filogenéticos ha permitido utilizar la información contenida en las secuencias moleculares para estudiar la evolución de los genes y las especies. En esta figura se muestra la filogenia del gen codificante para la histona H2A en plantas y animales. La longitud de las ramas del árbol filogenético son proporcionales a la «distancia» evolutiva, es decir, las diferencias entre las secuencias de DNA de este gen en diferentes especies.

La presencia de Jim Crow y Walter Fitch, así como sus valiosas contribuciones, serán añoradas en el laboratorio, en las reuniones científicas así como en las publicaciones especializadas. Sin embargo, la transcendencia y actualidad de su inmenso legado garantiza su perdurabilidad y transmisión, generación tras generación, a los jóvenes científicos que redefinirán el futuro de la evolución molecular.



CAPÍTULO 6

Filogenias moleculares: Éste es el árbol de tu vida

«Los árboles solitarios, si llegan a crecer, lo hacen de una forma extraordinariamente firme». Winston Churchill.

La información contenida en la molécula portadora del mensaje genético, el DNA, posee gran importancia para el estudio presente de los seres vivos (por ejemplo en cuanto a su apariencia externa, su capacidad reproductiva, su longevidad, salud, etc.). Sin embargo, dado que la evolución de dichos organismos está determinada por la acumulación progresiva de mutaciones en su material hereditario, la información presente en su DNA constituye también una «huella» que nos dará información sobre su pasado. Tal y como referimos previamente, el estudio del DNA nos dará una información mucho más detallada que la simple comparación de rasgos externos entre diferentes organismos por dos razones fundamentales: por una parte, el estudio molecular de cada uno de los nucleótidos que constituyen el DNA proporcionará una cantidad de información extraordinariamente mayor que el estudio de los genes como unidades de información; por otra,

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

esta información ayudará a reconstruir el proceso de evolución de las especies en el pasado. Consecuentemente, seremos capaces de formular hipótesis acerca de las relaciones evolutivas entre diferentes especies y sobre cómo ha transcurrido su historia evolutiva desde el pasado hasta el presente.

El estudio de la evolución molecular ha venido desarrollándose desde mediados del pasado siglo. Desde entonces, el gran desarrollo tecnológico y computacional ha permitido llevar a cabo estudios muy detallados sobre la evolución de genes, genomas y especies a partir del estudio comparativo de su material genético. Ha sido de este modo posible abordar el estudio global de la evolución de los seres vivos mediante la reconstrucción del árbol de la vida. Esta iniciativa, conjuntamente con el análisis de datos fenotípicos y paleontológicos, ha permitido caracterizar la evolución reciente de muchos grupos de organismos, estimado incluso el tiempo (en una escala de millones de años) que separa a las especies actuales de su ancestro común (extinto) en el pasado.

Figura 6.1.- Representación gráfica del árbol de la vida en el que se detallan las relaciones evolutivas entre diferentes grupos de organismos, desde un ancestro común en el pasado (raíz) hasta el presente (ramas).

No obstante, la ventana de tiempo hacia el pasado sobre la que nos informa el DNA es limitada. Podríamos imaginar que los nucleótidos que constituyen el DNA son las sillas en un aula de cualquier Universidad. A medida que el tiempo pasa, los alumnos que ocupan esas sillas van cambiando, y tras un tiempo lo suficientemente grande ninguno de los alumnos originales seguirán ocupando esas sillas (serán reemplazados por

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

nuevos alumnos). En otras palabras, el mensaje genético irá cambiando de forma gradual a lo largo del tiempo, debido a la acumulación de mutaciones y el efecto catalizador de otras fuerzas como la selección, la migración y la deriva genética aleatoria. De este modo, tras cientos o miles de millones de años, el DNA habrá sufrido tantas mutaciones que no seremos capaces de apreciar cual era la secuencia «original» que contenía en el pasado. Así, el estudio de la evolución molecular de las especies a lo largo del tiempo sólo puede ser abordado mediante la formulación de hipótesis, a las que denominamos filogenias. La filogenia de un grupo de especies es una hipótesis acerca de su modo de evolución desde el pasado hasta el presente, ilustrada mediante un diagrama en forma de árbol (árbol filogenético) en el que las secuencias de DNA pertenecientes a diferentes especies se conectan mediante ramas.

Figura 6.2.- Evolución paulatina de las secuencias de DNA originadas a partir de una secuencia ancestral. La acumulación progresiva de mutaciones (indicadas mediante asteriscos) propiciará que, tras un período de tiempo lo suficientemente largo, las secuencias actuales de las especies 1 y 2 sean completamente diferentes a la secuencia ancestral de la que derivaron. Como consecuencia, la única forma de estudiar la información contenida en la secuencia ancestral pasará por la formulación de una hipótesis evolutiva, plasmada en la filogenia de las secuencias analizadas.

La validez de la filogenia como hipótesis evolutiva está directamente determinada por la cantidad y calidad de información utilizada, así como por los métodos empleados en su reconstrucción. En otras palabras, nuestra hipótesis representará más verazmente la realidad cuanto más información genética incorporemos en nuestros análisis, utilizando métodos estadísticos y probabilísticos optimizados.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Hoy en día, las bases de datos de DNA y proteínas contienen grandes cantidades de información que pueden ser utilizadas en estos estudios, no sólo en el caso de genes independientes sino también en el caso de genomas completos. No obstante, los resultados de nuestros análisis dependerán también de que sean llevados a cabo de un modo adecuado. Igualmente que en el caso de los rasgos morfológicos, nunca debemos confundir homología (origen evolutivo común) con homoplasia (origen evolutivo independiente). Así, en la inferencia filogenética es imprescindible que comparemos posiciones (nucleótidos) homólogas de secuencias moleculares homólogas. La identificación de dichas posiciones en secuencias moleculares constituye quizá la tarea más delicada en los estudios filogenéticos, ya que cualquier error en dicho planteamiento afectará de modo negativo a los análisis posteriores. La caracterización de homología se obtiene alineando las secuencias (comparación de las secuencias nucleótido a nucleótido) minimizando el número de nucleótidos diferentes entre las mismas.

Figura 6.3.- El alineamiento de secuencias homólogas busca identificar aquellos nucleótidos que poseen un origen evolutivo común en un mismo nucleótido ancestral. Para ello se minimiza el número de diferencias entre las secuencias.

Una vez precisadas las posiciones homólogas es posible comparar diferentes secuencias, determinando cuales son más parecidas (evolutivamente cercanas). Dicha estimación constituye nuevamente un problema. Por ejemplo, podemos inferir las relaciones evolutivas entre un grupo de secuencias a partir del número de diferencias observadas entre ellas. Sin embargo, estas diferencias pueden no ser una medida fiable del

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

número de sustituciones que realmente ocurrieron durante la evolución de las mismas. Para minimizar este error es necesario utilizar modelos de evolución que contemplen peculiaridades propias de las secuencias de DNA, tales como la frecuencia de cada nucleótido, sus tasas de cambio, etc. La utilización de estos modelos nos permite «corregir» la estimación de las diferencias o distancias entre dos secuencias, o la probabilidad de un alineamiento de secuencias dada una hipótesis filogenética determinada. Consecuentemente, la elección de un modelo de evolución adecuado constituye (tras el correcto alineamiento de secuencias) la segunda constricción importante en la inferencia de filogenias.

Figura 6.4.- El DNA sufre continuas mutaciones que cambian los nucleótidos a lo largo de cada una de las posiciones de su secuencia. Las diferencias observadas entre dos secuencias actuales no suelen reflejar el número de sustituciones que realmente ocurrieron entre ellas. Por ejemplo, imaginemos que dos secuencias poseen el nucleótido «A» en una posición determinada. Asumiremos así que en esa posición no existen diferencias entre las secuencias y que, muy probablemente, ambas provengan de un nucleótido ancestral «A». Sin embargo, no podemos asegurar que en el pasado no hubiesen ocurrido cambios intermedios (por ejemplo $A \rightarrow T \rightarrow A$). En este caso concreto habrían sucedido 2 sustituciones que no detectaremos si calculamos únicamente el número de nucleótidos diferentes entre las secuencias, subestimando así el número de sustituciones reales entre las mismas.

La representación gráfica de las relaciones evolutivas entre las secuencias de DNA y proteínas objeto de estudio constituye, habitualmente, el paso final en la inferencia de filogenias. Existen diferentes métodos de reconstrucción de árboles filogenéticos, entre los que se incluyen aquellos basados en las

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

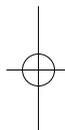
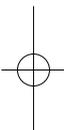
distancias estimadas entre las secuencias (estimación de las sustituciones reales entre las mismas) así como los basados en el modelo evolutivo de máxima parsimonia o en modelos probabilísticos de evolución (máxima verosimilitud o Bayesianos). Obtenemos así un diagrama que ilustra las relaciones evolutivas entre las secuencias estudiadas. Éste consiste en una estructura de ramas que generalmente se bifurcan a partir de nodos, y cuya longitud puede ser proporcional a la distancia evolutiva entre secuencias o incluso al tiempo que las separa. Adicionalmente, el árbol puede tener una raíz, dando de esta forma dirección al proceso evolutivo representado (desde el ancestro común de todas las secuencias en el pasado hasta las secuencias actuales en el presente). Finalmente, y dado que existen diversos métodos de inferencia filogenética, es muy común analizar la significación con la que cada uno de ellos relaciona las secuencias entre sí, ofreciendo una estimación de la «confianza» con la que cada grupo de secuencias es definido en los nodos de la topología.

Figura 6.5.- El árbol filogenético constituye una hipótesis evolutiva acerca de cómo evolucionaron las secuencias objeto de estudio. En la figura se representa la evolución del gen doublesex en insectos, involucrado en la determinación del sexo. Las secuencias actuales están representadas por ramas que convergen en nodos internos (los cuales representan las secuencias ancestrales). La presencia de una raíz en el árbol permite dar un sentido al proceso evolutivo desde el pasado (izquierda) al presente (derecha). Los números en los nodos internos son estimadores de la confianza con la que la topología del árbol agrupa las secuencias en sus ancestros comunes correspondientes.

La disciplina que estudia las filogenias moleculares es muy joven y en la actualidad, los métodos empleados en la reconstrucción de árboles filogenéticos están rodeados de un

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

halo de controversia. Ello se debe a que los modelos utilizados son generalmente crudas estimaciones de la realidad (el poder de predicción de los modelos es generalmente limitado en las ciencias de la vida, dada la gran complejidad de los sistemas biológicos). De este modo, la filogenia real es casi siempre desconocida y debe ser estimada por un árbol filogenético que es, en sí mismo, una hipótesis evolutiva.





CAPÍTULO 7

Especies biológicas: Leyendo nuestro código de barras genético

«Un mono, después de emborracharse con brandy, nunca lo tocará de nuevo, siendo así mucho más sensato que la mayor parte de los hombres». Charles Darwin.

La capacidad de descifrar la información almacenada en el DNA ha supuesto una revolución para el estudio del origen y la evolución de las formas de vida en la tierra. Sin embargo, esta tecnología no sólo nos ayuda a reconstruir la filogenia de las especies, sino que además nos permite llevar a cabo su clasificación en grupos según características comunes, es decir, su clasificación taxonómica. Desde sus orígenes, el estudio de la diversidad biológica se ha valido del análisis de rasgos morfológicos para organizar a los seres vivos en grandes grupos. Por ejemplo, dentro del grupo de los insectos agrupamos a aquellos organismos que poseen un exoesqueleto quitinoso, un cuerpo dividido en tres partes (cabeza, tórax y abdomen), tres pares de patas, ojos compuestos y un par de antenas. Posteriormente, otros rasgos más específicos (hábitat, comportamiento, etc.) han sido utilizados para definir unidades cada vez más especializadas de clasificación hasta llegar a la unidad básica de clasificación taxonómica, la especie.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Figura 7.1.- Lámina perteneciente al trabajo botánico Hortus Cliffortinaus (1738) en la que se representa la morfología de hojas en diferentes especies de plantas para su clasificación. Dicho trabajo fue escrito en colaboración entre Carl Linnaeus y Georg Dionysius Ehret.

Se estima que en la actualidad existen aproximadamente 8.7 millones de especies (excluyendo bacterias), si bien muchas de ellas son todavía desconocidas. Dado que gran parte de las especies conocidas fueron descritas y catalogadas antes de la publicación de la Teoría de la Evolución de Charles Darwin y Alfred Russell Wallace, no es sorprendente que muchos de los naturalistas responsables de su estudio creyesen firmemente que las especies son fijas e inmutables, y que no están conectadas de algún modo entre sí (este era el caso, por ejemplo, del naturalista sueco Carl Linnaeus, padre de la taxonomía moderna). Curiosamente fue Jean-Baptiste Lamarck, uno de los científicos más estigmatizados durante el pasado siglo por su interpretación errónea de la evolución de las especies (herencia de los caracteres adquiridos), el primero en cuestionar a principios del siglo XIX el creacionismo y fijismo de las especies (además de ser el primero en utilizar el término «Biología» en su sentido actual).

La definición de especie biológica constituye hoy en día un problema. Tradicionalmente se ha definido como especie a un grupo de organismos capaces de reproducirse entre sí produciendo una descendencia fértil. Sin embargo, dicha definición no es del todo precisa en aquellos organismos que, como las bacterias, carecen de una reproducción sexual propiamente dicha. Existen de este modo diferentes criterios para definir lo que es una especie, basados fundamentalmente

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

en la combinación de datos morfológicos, ecológicos y genéticos. No obstante, la diversidad de criterios supone un problema a la hora de definir de forma unificada una nueva especie o adscribir un grupo de individuos a una especie preexistente, constituyendo el «problema de las especies».

El descubrimiento del DNA como molécula portadora de la información genética mejoró el estudio taxonómico de las especies, aunque también planteó nuevos interrogantes como el referido en el «problema de las especies». Cada especie posee en su DNA un conjunto de genes característico, su genoma. El estudio del genoma constituye así una herramienta muy poderosa para la identificación molecular de las especies. Aún más, el estudio individualizado de cada uno de los nucleótidos que constituyen el genoma permite incluso discriminar entre dos individuos cualesquiera pertenecientes a una misma especie. Esta «huella» genética es actualmente utilizada en estudios de genética forense para identificar sospechosos de crímenes, cadáveres y realizar pruebas de paternidad, entre muchas otras aplicaciones.

Figura 7.2.- El estudio de la huella genética (DNA fingerprinting) constituye una herramienta muy útil para la identificación y clasificación de especies. En este ejemplo, el DNA del melón ha sido estudiado con el objetivo de definir marcadores genéticos capaces de discriminar entre diferentes variedades de esta planta. La figura revela la presencia de un marcador de DNA que está presente de forma específica en la variedad de melón con piel gruesa, mientras que otro marcador diferente es específico de la variedad de melón con piel fina. © 2012 Gao et al. PLoS ONE 7(12): e52431.

El estudio del material hereditario es imprescindible para identificar características genéticas propias de una especie,

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

permitiendo diferenciarlas de otras especies evolutivamente cercanas en aquellos casos en los que el estudio de rasgos morfológicos es insuficiente. Quizá el ejemplo más claro de la aplicación del estudio molecular en este ámbito sea el de los complejos de especies crípticas (especies que son virtualmente idénticas en su morfología). Dado que es prácticamente imposible discernir entre diferentes especies de este complejo basándonos únicamente en rasgos morfológicos, el análisis de su DNA es imprescindible para su identificación. Este es por ejemplo el caso de las ranas leopardo, un complejo de 14 especies morfológicamente idénticas que únicamente pueden ser diferenciadas entre sí combinando estudios ecológicos, comportamentales y morfológicos con análisis moleculares conocidos como *DNA barcoding*. Estos últimos se valen del estudio de pequeños segmentos de DNA en el genoma para determinar si un organismo pertenece o no a una especie concreta (como un código de barras genético). A diferencia de las filogenias moleculares que identifican nuevas especies, el *DNA barcoding* nos ayuda a adscribir un organismo a una especie ya conocida.

Figura 7.3.- Ejemplar de rana leopardo perteneciente a la especie *Rana sphenoccephala*. Esta especie pertenece a un complejo de especies crípticas que únicamente pueden ser diferenciadas entre sí mediante tests genéticos.

No cabe duda de que los análisis moleculares han revolucionado el estudio taxonómico de las especies, no sólo en lo que a su evolución se refiere (mediante la reconstrucción de filogenias moleculares) sino también en cuanto a la organización de la biodiversidad en el árbol de la vida. El potencial de esta estrategia de estudio se ha puesto una vez más

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

de manifiesto en un estudio recientemente publicado en la revista *Current Biology* (Noviembre 2012, 22:R905), permitiendo incrementar la información sobre una especie de mamífero apenas conocida. Dicho trabajo se centra en una especie de ballena picuda conocida como *Mesoplodon traversii*, habitante del sur del Océano Pacífico y nunca antes vista por el ser humano. La existencia de esta especie era únicamente conocida por el hallazgo de unos pocos huesos entre Nueva Zelanda y Chile durante los últimos 140 años. Sin embargo, el reciente descubrimiento de dos ejemplares completos varados en una playa neozelandesa ha conmocionado a la comunidad científica.

Figura 7.4.- Los dos ejemplares de ballena varados (uno de ellos se muestra en la imagen) fueron inicialmente confundidos con ballenas de Gray (*Mesoplodon grayi*). Los estudios moleculares permitieron clarificar su identidad como *Mesoplodon traversii*. Imagen cortesía del Gobierno de Nueva Zelanda.

El estudio morfológico preliminar de estos dos especímenes sugirió que se trataba de ballenas de Gray (*Mesoplodon grayi*), una especie muy común por esas latitudes. No obstante, el estudio molecular de su material genético confirmó que ambas ballenas mostraban un 99% de similitud con el DNA obtenido a partir de los huesos de la especie *Mesoplodon traversii*. Dichos datos, junto a un estudio morfológico más detallado, permitieron adscribir estos ejemplares a la misteriosa (y nunca antes vista) especie *Mesoplodon traversii*. Este trabajo es muy singular, ya que es muy poco habitual que mamíferos de un tamaño tan grande hayan permanecido inéditos para el ojo humano. Sin embargo podemos encontrar una explicación fijándonos en el hábitat de estas ballenas. La especie *Mesoplodon*

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

traversii habita en las aguas del Océano Pacífico sur, el cual aglutina el 14% de la superficie de nuestro planeta y en el que existen numerosas fosas de gran profundidad, siendo estos los lugares preferidos por estas ballenas. De hecho, esta región oceánica constituye un «punto caliente» (*hotspot*) de biodiversidad marina que todavía conocemos muy poco, y en la que muy probablemente existirán cientos de especies aún por describir y clasificar. En esta tarea, el estudio molecular del DNA será fundamental.



CAPÍTULO 8

Evolución de genes: Guerras moleculares

«Una paz injusta es mejor que una guerra justa». Marco Tulio Cicerón.

El avance científico y tecnológico que nuestra sociedad ha alcanzado a lo largo del siglo XX ha sido extraordinario, especialmente dado el corto período de tiempo en el que ha tenido lugar. Fijémonos en la siguiente sucesión de acontecimientos: la Genética como disciplina científica nace en el año 1900, la naturaleza del material hereditario (DNA y RNA) se descubre ya entre los años 30 y 40, tan sólo una década más tarde (años 50) entramos de lleno en la era de la genética molecular y únicamente 20 años después se lleva a cabo la secuenciación del primer genoma. Sin duda, tal progresión en el conocimiento nos ha beneficiado enormemente, sobre todo en campos como la Medicina y las ciencias de la salud, en las que se han desarrollado vías de tratamiento para prácticamente todo tipo de enfermedades (terapias genéticas, tratamientos capaces de eliminar o detener infecciones bacterianas y víricas, métodos de fertilización

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

asistida, trasplantes de órganos, etc.). No tenemos más que mirar a nuestra esperanza de vida, cada vez mayor en los países del primer mundo, para darnos cuenta de ello.

Sin embargo, echando la vista atrás únicamente hasta la generación de nuestros abuelos, nos percataremos de que la esperanza de vida en aquellos años era significativamente menor y que además, las principales causas de fallecimiento (excluyendo los conflictos bélicos) eran totalmente diferentes. Por ejemplo, la incidencia de enfermedades directamente vinculadas al envejecimiento (como cáncer o Alzheimer) era mucho menor en aquel entonces por una sencilla razón: únicamente un porcentaje muy reducido de la población alcanzaba edades tan avanzadas. De este modo, ¿cuál o cuáles era la principales causas de mortalidad entre la población en aquel entonces?. La respuesta la encontramos en infecciones causadas por microorganismos, especialmente bacterias. Enfermedades como la tuberculosis, sífilis, cólera, meningitis, tifus, lepra, difteria y escarlatina, entre otras, resultaban fatales en un gran número de casos, dada la carencia de tratamientos efectivos capaces de paliar la enfermedad en estadios avanzados o simplemente en aquellas personas más débiles.

Figura 8.1.- Microfotografía de la bacteria *Salmonella typhimurium*, responsable de la salmonelosis.

Los avances en la Biología y la Medicina permitieron cambiar completamente este escenario durante el primer cuarto del siglo pasado, gracias al descubrimiento y posterior generalización en el uso terapéutico de sustancias antibacterianas denominadas antibióticos. Su descubrimiento vino de la mano de los trabajos pioneros de Alexander Fleming, los cuales resultaron en el

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

aislamiento y posterior aplicación de la penicilina en el tratamiento efectivo de un amplio rango de enfermedades. Los antibióticos, al menos inicialmente, no fueron sintetizados de manera artificial en el laboratorio sino que fueron aislados a partir de organismos ya existentes en la naturaleza. Por ejemplo, la penicilina es un antibiótico producido de forma natural por hongos del género *Penicillium* como un sistema de defensa natural frente a bacterias invasoras. La capacidad de producir antibióticos constituye así un «escudo antimisiles» construido por estos hongos a lo largo de miles de años de evolución del cual, desde su descubrimiento para la medicina, nos beneficiamos.

Figura 8.2.- El científico y médico escocés Alexander Fleming, descubridor de la penicilina.

La aplicación masiva de antibióticos supuso el remedio a enfermedades con una elevada tasa de mortalidad como las citadas anteriormente. Los resultados fueron tan positivos que incluso en los años 60 el Departamento de Sanidad Estadounidense llegó a anunciar la práctica desaparición de muchas de estas enfermedades y una reducción irreversible en mortalidad causada por enfermedades bacterianas. Como veremos, la frase «misión cumplida» también se pronunció de forma muy prematura en este caso ya que pocos años después se detectó, nuevamente, un incremento más agresivo incluso en la incidencia de estas infecciones. Sin embargo, lo más espeluznante no fue el repunte de estas enfermedades, sino la pérdida de eficacia de los antibióticos utilizados hasta ese momento. La estrategia elegida para reprimir la «respuesta armamentística» bacteriana consistió en aislar nuevos antibióticos, si bien esta alternativa demostró ser poco efectiva

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

debido a la aparición cada vez más prematura de resistencia en las bacterias. Se llegó incluso a extremos en los que fue necesario sintetizar nuevos tipos artificiales de antibióticos, no existentes en la naturaleza, para neutralizar a las bacterias más patógenas.

Figura 8.3.- Anuncio publicitario promoviendo la utilización de antibióticos durante la II Guerra Mundial (1944).

Las bacterias son organismos unicelulares extremadamente sencillos, muchísimo menos complejos que cualquiera de las células de nuestro cuerpo. ¿Cómo es entonces posible que puedan burlar sistemáticamente nuestras defensas naturales?, ¿cómo pueden permanecer inmunes a los efectos de medicamentos sintéticos de última generación?, ¿qué mecanismos les permiten no sólo resistir a los tratamientos, sino además responder (no sin arrogancia) al ataque generando nuevas formas infecciosas?. Efectivamente, las bacterias son organismos extremadamente simples que llevan habitando la tierra desde prácticamente su origen hace más de 4,000 millones de años. En otras palabras, las bacterias son los organismos con mayor capacidad de adaptación e instinto de supervivencia que existen (y que probablemente hayan existido) sobre la faz de la tierra. Las características propias de estos microorganismos tales como su capacidad de infección, las fuentes de nutrientes que utilizan, el hábitat en el que viven y, por supuesto, la capacidad de resistencia a agentes antimicrobianos, están determinadas por su DNA. Concretamente, la resistencia a antibióticos está determinada por genes específicos que llevan presentes en el genoma bacteriano al menos 30,000 años, tal y como se ha demostrado en un estudio reciente publicado en la revista *Nature* (Septiembre 2011, 477:457). De este modo, la resistencia a

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

antibióticos no constituye un fenómeno nuevo y para nada es producto de la utilización indiscriminada de los mismos en la medicina moderna.

Al contrario, dicha resistencia es una respuesta evolutiva fraguada en bacterias durante millones de años para combatir los agentes antimicrobianos sintetizados por sus hospedadores naturales (por ejemplo, hongos). Se trata de una «carrera armamentística» en la que las innovaciones vienen determinadas por mutaciones en el material hereditario que generan, por una parte, nuevas variantes de antibióticos cada vez más optimizadas, así como bacterias cada vez más resistentes a los mismos. Si bien esta carrera ha transcurrido dentro de las pautas del proceso evolutivo, con un tempo muy lento, la aplicación masiva de antibióticos durante los últimos 70 años ha provocado su aceleración. La eliminación de bacterias mediante antibióticos no ha hecho más que seleccionar artificialmente aquellas que son resistentes, y dado que la resistencia posee una base genética, estas bacterias se reproducirán y todos sus descendientes heredarán dicha resistencia. Así, la aplicación indiscriminada de antibióticos con fines terapéuticos ha acelerado la selección de aquellas bacterias más resistentes y con mayor potencial patógeno para nuestra salud. Contra ellas será cada vez más difícil obtener antibióticos efectivos.

El desarrollo de resistencia a antibióticos en bacterias constituye un claro ejemplo del proceso de evolución molecular en acción. Las mutaciones en el material hereditario constituyen una fuente de variación genética que se traduce en nuevos rasgos, tales como dicha resistencia. En presencia de un proceso selectivo (como por ejemplo la aplicación de penicilina),

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

aquellas bacterias no resistentes serán eliminadas (y con ellas su DNA). Entretanto, aquellas bacterias con genes alternativos que les confieran resistencia prevalecerán, dando lugar a una nueva generación de bacterias totalmente resistentes a la penicilina. En este contexto, y dado que la aplicación indiscriminada de antibióticos más que solucionar un problema crea otro aún mayor, no es sorprendente que su utilización deba ser estrictamente supervisada por facultativos médicos. Ésta constituye la estrategia más adecuada para desacelerar la evolución de la resistencia en bacterias, reservando la aplicación de antibióticos únicamente para aquellos casos en los que sea realmente indispensable.



CAPÍTULO 9

Familias de genes: Uno de los nuestros

«Haz creer que estás en inferioridad y alenta la arrogancia de tu enemigo». Sun Tzu.

El pasado mes de Junio de 2012 se celebró en la ciudad Irlandesa de Dublín el Congreso Anual de la Sociedad para el Estudio de la Biología Molecular y la Evolución (*Society for Molecular Biology and Evolution*, SMOBE, <http://www.smbe.org/>). Esta cita internacional es la de mayor importancia para los investigadores dedicados al estudio de la evolución del material hereditario a su nivel más fundamental, el DNA y las proteínas. La buena salud de este campo de investigación está avalada por la gran afluencia de participantes (más de 1,300) pertenecientes a instituciones repartidas a lo largo y ancho de todo el mundo. Este Congreso sirve como foro para presentar y discutir gran cantidad de trabajos relacionados, entre otras muchas cosas, con los diferentes mecanismos que rigen el cambio progresivo del material hereditario y cómo los mismos determinan la evolución de los seres vivos. Durante la presente edición de dicho Congreso tuve el honor de organizar, junto al Dr. Julio Rozas (Catedrático de Genética de la Universitat de Barcelona), uno de los 26 simposios en los que se dividió su programa científico,

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

concretamente referido al estudio de los mecanismos moleculares involucrados en la evolución de las familias génicas.

Figura 9.1.- De izquierda a derecha y de arriba abajo: Trinity College de la Universidad de Dublín, sesión de paneles en el Congreso del SMBE, presentación plenaria en la primera jornada del Congreso y panorámica del Centro de Convenciones de Dublín.

Pero, ¿qué es una familia génica?. Como ya sabemos, nuestro material hereditario (y el de todos los seres vivos) contiene piezas discretas de información conocidas como genes. Estos genes codifican proteínas con infinidad de funciones diferentes, encargadas de llevar a cabo tareas de construcción y mantenimiento en nuestras células. Se consideran por tanto familias génicas a aquellos genes que cumplen funciones relacionadas entre sí. Por ejemplo, a lo largo de la vida del ser humano nuestra sangre contiene diferentes tipos de hemoglobinas encargadas de transportar el oxígeno a los tejidos. Dichas hemoglobinas son proteínas que están codificadas por diferentes genes, los cuales constituyen una familia génica. Estos genes no sólo participan de forma cooperativa en un mismo proceso, sino que además poseen un origen evolutivo común. En otras palabras, la diversidad de genes de hemoglobina presentes en humanos es el resultado de miles de millones de años de evolución partiendo de un único gen ancestral.

Figura 9.2.- Evolución de los genes de la familia de las hemoglobinas en mamíferos y aves, a partir de un único ancestro común y mediante diferentes eventos de duplicación génica. Cada recuadro representa un grupo de genes, mientras que las líneas indican como los genes pertenecientes a dichos grupos han ido diversificándose a lo largo de la evolución.

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

En este punto podemos preguntarnos entonces, ¿cómo es posible que a partir de un único gen se diferencien y especialicen nuevos genes?. La respuesta es relativamente simple, mediante un proceso de duplicación. Este proceso implica, como su propio nombre indica, la replicación de un gen o un grupo de genes, obteniendo como resultado el doble de genes. Este mecanismo constituye una de las piedras angulares de la evolución del material genético, no sólo mediante la duplicación de uno o unos pocos genes, sino también a través de la duplicación de todo el genoma. Imaginemos otro ejemplo, en este caso el de unas proteínas conocidas como histonas, encargadas de empaquetar el DNA en los cromosomas y de regular su función. Las histonas están codificadas por familias génicas. Originariamente, antes de la aparición de la célula eucariota, existía solamente un gen encargado de codificar un único tipo de histona. Obviamente, esta proteína debía desempeñar, en solitario y del mejor modo posible, todas las funciones asociadas al empaquetamiento del DNA. Sin embargo, la duplicación de este gen permitió disponer de una histona adicional y de este modo, mientras que una de las copias cumplía su función original, la nueva copia, mediante su mutación, se especializó en funciones complementarias, constituyendo así un sistema cooperativo más eficiente. El resultado de dicha duplicación permitió empaquetar una mayor cantidad de DNA, optimizando su regulación y facilitando de este modo la aparición de los primeros organismos unicelulares complejos (eucariotas) en la naturaleza.

Figura 9.3.- Representación esquemática del proceso de duplicación génica. A partir de un único gen con una función específica se diferencian dos genes, uno de ellos mantiene la función original, mientras que el gen adicional puede adquirir una función nueva o

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

complementaria. Como consecuencia, la tarea desempeñada por dicha familia génica adquiere un mayor grado de especialización y complejidad a lo largo del proceso evolutivo.

Durante la evolución de nuestro genoma muchos genes han ido desapareciendo, dejando paso a nuevos genes más eficientes en sus funciones o simplemente con nuevas funciones mejor adaptadas a nuevas necesidades de las células. Nos encontramos por tanto ante un proceso de nacimiento y muerte (*birth and death*) de genes a lo largo del tiempo, actualizando constantemente el catálogo de genes existentes en los genomas. La duplicación génica es el mecanismo responsable de dicho proceso, generando una gran diversidad de genes entre los cuales la selección natural elegirá a los más eficientes. Sin embargo, además de generar funciones nuevas o complementarias, la duplicación génica ha servido para incrementar el número de tipos concretos de genes en el genoma. Un último ejemplo servirá para ilustrar este proceso. Los genes involucrados en sentidos como gusto u olfato se agrupan en familias que codifican proteínas involucradas en los procesos sensoriales. A lo largo de millones de años de evolución, la duplicación sucesiva de estos genes ha permitido que los mecanismos moleculares que regulan dichos sentidos sean cada vez más complejos y efectivos. Pero además, la presencia de un mayor número de genes ha propiciado que dichos sentidos sean más sensibles.

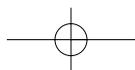
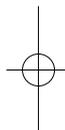
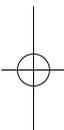
El ejemplo más claro quizá lo constituya el sentido del olfato, el cual poseemos gracias a la función de una superfamilia de genes que codifican proteínas receptoras de olores. En los ratones, este sentido es esencial para encontrar alimento, reconocer a sus semejantes así como para detectar a sus posibles depredadores. El gran desarrollo del olfato en ratones se debe

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

a que en su genoma poseen alrededor de 1000 genes codificantes para proteínas receptoras de olores, cuya interacción les da la capacidad de diferenciar entre decenas de miles de olores diferentes. Contrariamente, el ser humano posee aproximadamente 800 genes de este tipo, entre los cuales únicamente la mitad permanecen activos (la otra mitad se han inactivado a lo largo de la evolución). Como resultado, nuestra capacidad de discriminación se reduce a cerca de 10,000 olores diferentes, muchísimos menos que el ratón. La causa de la «muerte» de dichos genes es debida, probablemente, a que los primates somos animales diurnos más dependientes del sentido de la vista. De este modo, dada la progresiva pérdida de importancia del olfato, muchos de los genes relacionados con este sentido han sido progresivamente eliminados durante la evolución dada su menguante relevancia selectiva.

Figura 9.4.- Los ratones poseen un sentido del olfato mucho más desarrollado que los seres humanos, ya que poseen más del doble de genes funcionales codificantes para proteínas receptoras de olores.

A lo largo de la evolución de las especies, la selección natural ha ido moldeando los genomas de los organismos que hoy en día existen en la naturaleza. Como resultado, únicamente aquellos mejor optimizados y adaptados han sobrevivido. Este proceso ha dependido de la refinación de mecanismos moleculares capaces de generar innovaciones funcionales, tales como la duplicación de genes. El incremento en el número de genes y su capacidad innovadora, su agrupación en familias así como la cooperación funcional entre sus productos proteicos, ha permitido el perfeccionamiento de diferentes funciones celulares, propiciando la progresiva evolución de la complejidad de los organismos en la naturaleza.





CAPÍTULO 10

El genoma: Nuestro manual de instrucciones genético

«Si quieres tener una garantía compra una tostadora». Clint Eastwood.

La información necesaria para construir un ser vivo está contenida en el material hereditario. Como en el caso de un manual de instrucciones, sus directrices están perfectamente organizadas y clasificadas, proporcionando a cada una de las células de nuestro cuerpo la información que necesitan en cada momento. La secuencia de nuestro DNA contiene dichas instrucciones en las que, como en el caso de cualquier texto, debemos juntar letras para construir palabras, palabras para construir frases y frases para dar sentido a la información que es necesario transmitir. Las «letras» de nuestro DNA son los nucleótidos, los cuales se agrupan en las unidades de información fundamentales del DNA, los genes.

Cada uno de nuestros genes codifica una pieza de información biológica, constituyendo conjuntamente nuestro genoma. No obstante, el genoma también da cabida a otros tipos de secuencias de DNA, como por ejemplo aquellas encargadas de regular la expresión de los genes, o secuencias que poseen un

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

papel estructural en la organización del DNA en los cromosomas. Pero quizá el rasgo más peculiar de nuestro genoma es el siguiente: de los 3,000 millones de nucleótidos que componen nuestro DNA, únicamente entre un 1.5% y un 2% codifican información genética. De este modo, ¿qué función desempeña la inmensa mayoría del DNA en nuestro genoma?. La respuesta es todavía incierta. Además de las regiones reguladoras y estructurales anteriormente mencionadas, el genoma contiene una gran cantidad de secuencias repetidas sin función aparente (o al menos conocida hasta el momento). Así, la conclusión más importante acerca de la composición de nuestro material genético es conocida como la paradoja del valor C: la complejidad de un organismo no está relacionada con el tamaño de su genoma (conocido como valor C). Valga como ejemplo citar que el tamaño del genoma de una azucena es 30 veces mayor que el del genoma humano, o incluso el asombroso genoma de la ameba, 200 veces mayor que nuestro propio genoma.

Figura 10.1.- El DNA que constituye el genoma humano consta de aproximadamente 3,000 millones de nucleótidos. Únicamente entre un 1.5 y un 2% de nuestro genoma contiene información codificante, mientras que el 24% está constituido por secuencias reguladoras de la función de los genes. De este modo, aproximadamente el 75% de nuestro genoma carece de función, al menos conocida hasta el momento.

El DNA humano está físicamente empaquetado en 23 pares de cromosomas (46 en total) que heredamos de nuestros padres en igual proporción. Poseemos así dos copias de cada uno de los cromosomas, constituyendo lo que se denomina cariotipo diploide. En otras palabras, poseemos dos copias de cada uno de los genes que constituyen nuestro genoma. Igual que en el

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

caso de genes independientes, los genomas de las especies también han sufrido episodios en los que han sufrido una duplicación de todo su contenido (*whole genome duplication*). La duplicación genómica es el resultado de la replicación de todo el material genético de una misma célula, si bien es también posible que se origine a partir de la fusión de los genomas de dos células pertenecientes a especies diferentes (hibridación). En ambos casos, el resultado final es un genoma de mayor tamaño en el que el número total de genes se duplicará (siendo posible que algunos genes desaparezcan o incluso que otros genes nuevos sean incorporados al DNA en el caso de hibridaciones). Habitualmente, una reorganización genómica de tal magnitud acarreará consecuencias fatales para la célula, provocando su muerte. Sin embargo, en una pequeña fracción de los casos, la célula podrá mantener su viabilidad, dividiéndose y dando lugar a una nueva especie genéticamente diferente al resto.

Figura 10.2.- Las duplicaciones genómicas han jugado un papel fundamental en la evolución de los seres vivos. Por ejemplo, dichos episodios de multiplicación del material genético (indicados mediante estrellas) han resultado en la aparición de innovaciones morfológicas durante la evolución de animales cordados. Imagen adaptada de Lynch, M. (2007), *The Origins of Genome Architecture* (Sunderland, MA, Sinauer Associates). Las imágenes del agnato, el cefalocordado, el urocordado y el hemicordado son cortesía de M. Buschmann, H. Hillewaert, N. Hobgood y B. Enutser, respectivamente, con licencia Creative Commons Attribution-Share alike 3.0.

Las duplicaciones genómicas conllevan la multiplicación de absolutamente todo el material genético de una célula. Por este motivo, una estrategia para estudiar estos episodios se basa en

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

la identificación de genes duplicados en el genoma. Este objetivo, lejos de ser trivial, constituye un reto extremadamente difícil de abordar por una razón fundamental: una vez acontecida la duplicación, el DNA continuará cambiando a lo largo del tiempo hasta que eventualmente los rastros de dicha duplicación sean completamente enmascarados por el efecto de millones de años de evolución. No obstante, el avance tecnológico en los métodos de secuenciación y análisis de DNA han permitido identificar duplicaciones genómicas en organismos unicelulares simples como la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y el ciliado *Paramecium tetraurelia*. Dentro de los organismos pluricelulares, las plantas ofrecen múltiples ejemplos de duplicaciones genómicas, dado que muchas de ellas pueden reproducirse mediante autofertilización (minimizando así el efecto disruptivo que el aumento del genoma posee en la reproducción con sus semejantes). Éste es por ejemplo el caso del arroz (*Oryza sativa*) y de la planta herbácea *Arabidopsis thaliana*.

Aunque mucho menos frecuentemente, los animales también han experimentado episodios de duplicación genómica. El libro *The Origins of Genome Architecture* (Sinauer Associates), publicado en 2007 por Michael Lynch, nos ofrece diferentes ejemplos. Entre ellos, la duplicación genómica ocurrida en un linaje de peces conocido como peces actinoptergios (peces que poseen espinas óseas en sus aletas) sea quizá la mejor documentada. Los estudios llevados a cabo en el pez cebra (*Danio rerio*) revelaron la presencia de aproximadamente el doble de copias de ciertos genes respecto a los genomas de vertebrados tetrápodos, sugiriendo una duplicación en el genoma de esta especie de pez. La validez de esta hipótesis fue corroborada mediante comparaciones adicionales con otras

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

especies, ubicando el evento de duplicación de su genoma antes de la diferenciación del linaje de peces actinoptergios.

Figura 10.3.- La comparación entre los genomas de peces actinoptergios y vertebrados tetrápodos ha demostrado que el DNA del ancestro común de ambos linajes estaba organizado en 12 pares de cromosomas. Se evidencia de este modo la presencia de un episodio de duplicación genómica (WGD) durante la evolución de peces actinoptergios. Las imágenes del bichir (género *Polypterus*), el pez pulmonado, el tiburón y la lamprea son cortesía de S. Shebs, T. Annin, F. Battail y M. Buschmann, respectivamente, con licencia Creative Commons Attribution-Share alike 3.0.

El rastro de un evento de duplicación genómica en el DNA de las especies se diluye a medida que pasa el tiempo. Sin embargo, la comparación entre secuencias de DNA de animales vertebrados e invertebrados ha permitido hipotetizar la presencia de múltiples eventos de duplicación durante su evolución. Los estudios pioneros de Susumu Ohno sobre el papel de la duplicación en la evolución de los genomas (publicados en 1970 en el libro *Evolution by Gene Duplication*, Springer Verlag) resultaron en la formulación de la hipótesis 2R (o hipótesis de Ohno), según la cual, el genoma de los animales vertebrados ancestrales habría sufrido al menos uno o más ciclos (*Rounds*) de duplicación para dar lugar al genoma de vertebrados actuales. Dado que el tiempo transcurrido desde estos eventos de duplicación es inmenso (entre 450 y 550 millones de años), todo rastro de información que pueda corroborar o refutar dicha conjetura es prácticamente inexistente. A pesar de que el debate acerca de la validez de la hipótesis 2R continúa en la actualidad, es indudable que la duplicación genómica ha jugado un papel decisivo en la emergencia de muchos grupos de especies a lo largo de la evolución, entre ellos los vertebrados.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

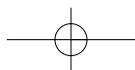
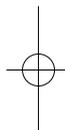
Igual que la incorporación de un nuevo capítulo a un manual de instrucciones proporcionaría información más detallada, el incremento en la cantidad de DNA resultante de una duplicación genómica proporcionaría un abanico más amplio de genes. Esto podría traducirse en nuevas especies con una mayor capacidad para adaptarse a nuevos ambientes todavía no explotados, siendo más eficaces en su lucha por la existencia. Sin embargo, el incremento de material genético también puede resultar en un serio lastre evolutivo si rompe el delicado equilibrio en la organización de los genes en el genoma. Imaginemos por ejemplo la inserción de una nueva palabra en medio de una frase, el efecto es fatal si como resultado se genera una directriz confusa en nuestro manual de instrucciones. De una forma muy similar, la función de los genes está a menudo modificada por otros genes en el genoma, denominándose a este efecto epistasis. Por ejemplo, un gen puede ser responsable del color verde en el fruto de una planta. Sin embargo, el efecto epistático de otro gen modificador puede hacer que dicho color sea más claro u oscuro, o incluso que dicho color verde nunca llegue a expresarse y el fruto de esa planta sea de color blanco. Consecuentemente, el modo en que los genes interaccionan entre sí en el genoma es fundamental para la evolución molecular de las especies, tal y como apunta un trabajo recientemente publicado por la revista *Nature* (Octubre 2012, 490:535).

Figura 10.4.- La incorporación de nuevos genes alterará el equilibrio funcional del genoma, pudiendo ejercer un efecto negativo o beneficioso sobre la expresión de genes adyacentes. Por ejemplo, la fusión del genoma de una planta A (adaptada genéticamente a vivir en condiciones de luz escasa) con el genoma de otra planta B (sin esta adaptación) resultará en un nuevo genoma más grande en el que el gen responsable de la adaptación a escasez de luz estará presente. Sin

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

embargo, la nueva organización del genoma de la célula híbrida podrá conllevar la inactivación del gen de adaptación a luz escasa, dado el efecto epistático de un gen de la planta B. Consecuentemente, el nuevo genoma únicamente será viable en condiciones de luz intensa donde el gen de adaptación a poca luz no sea necesario.

El avance científico de los últimos 50 años nos ha proporcionado no sólo la habilidad tecnológica para llevar a cabo la secuenciación de genomas completos, sino también la capacidad computacional para comparar altas densidades de información molecular. Conjuntamente, esta estrategia de estudio constituye la herramienta más potente para conocer cómo funcionan los genomas y cómo han alcanzado la complejidad evolutiva que observamos en los seres vivos actuales. Un claro ejemplo es la reciente aplicación de la genómica evolutiva para descifrar el origen de las células eucariotas, nuestras células (*Nature*, Noviembre 2012, 492:46).





CAPÍTULO 11

Evolución de los genomas: *The Dark Fly Rises*

«Siempre he creído que todas las cosas dependen de la fortuna, y nada de nosotros mismos». Lord Byron.

Nuestro material genético hereditario sufre alteraciones constantemente, bien de forma espontánea (mutaciones aleatorias) o bien inducidas por condiciones ambientales. Conjuntamente, estas mutaciones pueden representar una amenaza muy seria para el buen funcionamiento de cada una de nuestras células. Aunque prácticamente todas estas mutaciones son prontamente reparadas (gracias a la gran eficiencia de los mecanismos de reparación que nuestro DNA posee), una pequeña fracción escapa al control celular. Si bien algunas de estas mutaciones no causan alteraciones que puedan ser apreciadas en la apariencia externa normal de un organismo (su fenotipo), otros cambios sí provocan modificaciones evidentes en rasgos morfológicos, reproductivos, metabólicos y comportamentales, entre muchos otros.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

La responsabilidad sobre el destino de estos nuevos “mutantes” recae en la selección natural, es decir, serán favorecidos por dicho proceso si confieren alguna ventaja respecto al fenotipo salvaje (“normal”) original (por ejemplo, si poseen más eficiencia a la hora de conseguir alimento, desarrollarse, aparearse y, sobre todo, procrear). No debemos olvidar que la ventaja selectiva de estos mutantes radica en su capacidad para tener un mayor número de descendientes y por tanto, transmitir más genes mutantes a la descendencia. De este modo, el número de genes mutantes será cada vez mayor, generación tras generación, llegando a desplazar completamente a los genes salvajes en la población como consecuencia del proceso de selección natural.

Figura 11.1.- Representación del proceso de selección natural favoreciendo a un mutante ventajoso sobre la forma salvaje. Tras un número suficiente de generaciones la selección propiciará que el mutante acabe desplazando completamente a la forma salvaje menos adaptada a las condiciones ambientales.

Precisamente, los factores ambientales son clave en el proceso de selección natural. Por ejemplo, en condiciones de sequía, aquellas plantas genéticamente preparadas para sobrevivir con poca agua tendrán una ventaja selectiva y serán favorecidas por la selección natural. Al contrario, en condiciones de plenitud de agua, aquellos genes que proporcionan una mejor adaptación a condiciones de sequía no serán especialmente relevantes, perdiendo el favor del proceso selectivo y pudiendo ser desplazados por otras variantes mejor adaptadas al medio. Un ejemplo muy similar fue el que iluminó a Charles Darwin acerca de la importancia de la selección natural. Se trata por supuesto de la forma del pico en los pinzones de las Islas

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

Galápagos, adaptados a diferentes tipos de frutos o ambientes en los que conseguir alimento.

Figura 11.2.- Pinzones de las Islas Galápagos (Ecuador) con diferentes morfologías de pico, adaptadas para obtener alimento de forma eficiente en diferentes ambientes. Dichos fenotipos provienen de mutaciones genéticas favorecidas por la selección natural.

Desde el comienzo del estudio de la evolución de los seres vivos ha existido un interés especial por observar el proceso de evolución en acción, tanto a nivel fenotípico como a nivel molecular. Desgraciadamente, y dada la lentitud del mismo, los ejemplos de evolución en acción se limitan casi exclusivamente a organismos con tiempos de generación muy cortos como virus y bacterias. Precisamente esta limitación es la que dota al ejemplo que referiremos a continuación de un gran atractivo para comprender los mecanismos que subyacen a la evolución de las especies. Este trabajo experimental y sus resultados (publicados en la revista PLoS ONE, Marzo 2012, 7(3):e33288) han levantado una inusitada expectación, atrayendo casi 200,000 accesos a su contenido en la web de esta revista en poco más de tres meses.

Este estudio ha hecho correr ríos de tinta en medios de comunicación especializados y generales, dada la peculiaridad de sus condiciones así como por el tiempo durante el que ha sido llevado a cabo. Podemos adelantar su objetivo mediante la siguiente pregunta: ¿cómo serían los hombres y mujeres de una población que ha vivido en total oscuridad durante 30,000 años?. La novela de H.G. Wells “La Máquina del Tiempo” (llevada al cine en el clásico de 1960 protagonizado por Rod Taylor) nos ofrece una respuesta: en ausencia de luz la evolución

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

habría transformado a estos humanos en seres pálidos y con un sentido de la visión prácticamente ausente (la función de los genes que producen pigmentos en piel y ojos habría dejado de ser esencial y por tanto su función habría desaparecido de la población), también les habría llevado a adoptar el canibalismo como modo de alimentación (dado que la ausencia de luz no permitiría el crecimiento de vegetales y por tanto de ningún otro tipo de alimento). Adicionalmente, estos individuos se habrían convertido en seres despiadados, si bien el papel de la selección natural es incierto en este aspecto.

El experimento en cuestión no se ha llevado a cabo (obviamente) ni con seres humanos ni ha durado decenas de miles de años. En su lugar, se ha valido del organismo históricamente más importante para el estudio de la Genética, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Su objetivo, estudiar la evolución del conjunto de genes (genoma) de una población de moscas en completa oscuridad durante aproximadamente 57 años o lo que es lo mismo, 1,400 generaciones. Para que nos demos cuenta de la magnitud de dicho trabajo, 1,400 generaciones en el caso de seres humanos equivaldrían a un período de tiempo cercano a 30,000 años. Este estudio constituye así un análisis experimental de la evolución del genoma de estas moscas, especialmente aquellos genes potencialmente involucrados en procesos que requieran la presencia de luz.

El origen de este experimento se remonta al año 1954, en el que el investigador Syuichi Mori de la Universidad de Kyoto (Japón) recolectó huevos de moscas de la fruta y los depositó en recipientes cerrados y protegidos de la luz. Desde aquel momento esta cepa de moscas fue criada generación tras

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

generación en absoluta oscuridad, siendo bautizada como *Dark Fly*. Tras la muerte del Dr. Mori, sus compañeros de laboratorio tomaron el relevo al mando de dicho experimento hasta el momento actual, en el que las tecnologías de secuenciación de DNA de nueva generación son capaces de darnos información pormenorizada sobre el genoma completo de organismos en pocas semanas.

Figura 11.3.- Trabajo original en el que se describen los resultados de los experimentos en ausencia de luz con la cepa de moscas *Dark fly*.

Así fue como en 2012 el equipo liderado por el Dr. Naoyuki Fuse en la Universidad de Kyoto decidió tomar algunas de las moscas de la población en oscuridad (*Dark fly*), observar su fenotipo y compararlo con el de moscas salvajes no sometidas a ausencia de luz. Externamente, las moscas *Dark fly* tienen ojos normales (ni más pequeños ni atrofiados) y conservan su reloj biológico prácticamente intacto (sus procesos fisiológicos todavía están adaptados al día y la noche). ¿Cuál ha sido entonces el efecto que han tenido estos 57 años de oscuridad?. En primer lugar las moscas *Dark fly* poseen quetas (unos pequeños pelillos sensoriales) más largas que las moscas salvajes, lo que podría estar relacionado con una mayor dependencia de este sentido en condiciones de oscuridad donde la visión no es eficaz. Del mismo modo, las moscas *Dark fly* parecen ser más fértiles. Aunque es tentador adscribir las modificaciones observadas en ambos rasgos a un proceso selectivo en ausencia de luz, también podrían deberse al efecto de la endogamia en moscas *Dark fly* o simplemente al azar.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Figura 11.4.- Externamente, las moscas *Dark fly* (derecha) son similares a los ejemplares salvajes (izquierda) criados en condiciones normales. Imagen cortesía de Naoyuki Fuse.

Para conocer exactamente cuales de las modificaciones observadas en las moscas *Dark fly* están determinadas por la ausencia de luz, el Dr. Fuse y sus colaboradores secuenciaron el genoma completo de estas moscas y compararon cada uno de los millones de nucleótidos que componen su DNA con el genoma de moscas salvajes. Este análisis permitió identificar numerosas mutaciones genómicas, incluyendo un total de 220,000 cambios de un nucleótido por otro diferente y 4,700 inserciones o eliminaciones de segmentos de DNA. El análisis funcional de estos cambios reveló que muchos de ellos se habían producido en genes que podrían estar potencialmente involucrados en la percepción de la luz, así como en otros mecanismos dependientes de la luz. Precisamente, una de las hipótesis que propone este estudio es que las moscas *Dark fly* han evolucionado para detoxificar sus células (degradar toxinas perjudiciales para el organismo) sin necesidad de luz (la cual es necesaria en moscas normales).

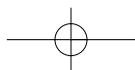
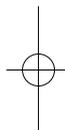
Figura 11.5.- Distribución específica de mutaciones a lo largo de los cromosomas de moscas salvajes (azul), moscas *Dark fly* (rojo) y mutaciones comunes (verde) en ambas poblaciones de moscas. © 2012 Izutsu et al. PLoS ONE 7(3): e33288.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que 1,400 generaciones de oscuridad no son suficientes para convertir a estas moscas en seres de las cavernas, sin ojos y pálidos. Parece que el proceso evolutivo ha actuado muy tímidamente sobre la apariencia externa de las mismas. Sin embargo, el estudio del

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

genoma *Dark fly* demuestra que se han producido cambios muy abundantes en su DNA y que la selección natural ha ejercido su función sobre los mismos. Este trabajo abre así las puertas a una nueva generación de análisis dedicados a clarificar la relación entre mutaciones genómicas y adaptación al medio ambiente, así como el papel funcional de las mutaciones identificadas en la infinidad de procesos regulados por la luz en los seres vivos.

Finalmente, y como curiosidad, cabe decir que el experimento *Dark fly* se queda todavía corto en cuanto a su duración si es comparado con el experimento de la gota de brea (1927), el reloj Beverly (1864) y la campana eléctrica de Oxford (1840), todos ellos aún en curso. Del mismo modo, también este trabajo es desbancado en cuanto al número de generaciones estudiado, ya que un estudio previo con bacterias analizó su evolución durante 40,000 generaciones, si bien en este caso «únicamente» se requirieron 20 años de estudio (Nature 492, 46-48, Octubre 2009, 461:1243).





CAPÍTULO 12

La evolución molecular del sexo: Cómo conocí a vuestra madre

«¿Le gusta el sexo Sr. Lebowsky?». Maude Lebowsky.

Todas las formas de vida se perpetúan generación tras generación a través de un proceso biológico conocido como reproducción. Entre los diferentes tipos de reproducción, el sexo (el mecanismo reproductivo más cercano a nosotros, dada nuestra propia naturaleza sexual) posee una importancia decisiva en la evolución de las especies, contribuyendo a la diversificación de las formas de vida. La aparición de la reproducción sexual hace 1,200 millones de años acarrió implicaciones genéticas y evolutivas sin precedentes. En primer lugar, permitió la recombinación del material hereditario, generando la variabilidad necesaria para la adaptación a un medio en constante cambio. En segundo lugar, el sexo conllevó la diferenciación de células germinales (o reproductivas) exquisitamente especializadas en preparar nuestro DNA para ser transmitido a nuestros descendientes. Finalmente, este mecanismo de reproducción propició la diferenciación de dos tipos sexuales bien diferenciados, machos y hembras. Entendemos así el sexo como la mezcla de rasgos genéticos de los progenitores en la descendencia.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Durante la reproducción sexual, el DNA es cuidadosamente empaquetado en «vehículos» conocidos como gametos (es decir, espermatozoides y óvulos). Machos y hembras depositan su legado genético en estos vehículos y lo facturan hacia un asombroso viaje. Estos vehículos están optimizados para viajar largas distancias con un claro objetivo: transportar el material hereditario de forma segura durante la búsqueda de un gameto del sexo opuesto. Es importante tener en cuenta que cualquier daño en el DNA de estos gametos será decisivo para producir un futuro aborto, malformaciones o enfermedades en el feto. Por ello, su seguridad está garantizada mediante diferentes controles de calidad. Primero, la integridad del DNA se revisa antes de introducirlo en los gametos. Segundo, su estructura en los gametos se reorganiza, especialmente en espermatozoides, generando un empaquetamiento compacto (como un cinturón de seguridad). Finalmente, tras la fertilización y justo antes de la fusión del DNA del padre y la madre, su integridad tras el viaje se revisa nuevamente.

Figura 12.1.- Sólo puede quedar uno. Los espermatozoides transportan diferentes combinaciones del DNA paterno y compiten por fertilizar el óvulo (Ilustración cortesía de <http://www.freedigitalphotos.net>).

Si bien machos y hembras comparten este objetivo común de seguridad a bordo, ambos sexos suelen diferir en el tipo de vehículo elegido para el viaje. Por una parte, los machos optan por un vehículo deportivo: espermatozoides pequeños y rápidos. Opuestamente, las hembras optan por un vehículo familiar: óvulos grandes y que viajan lentamente. De hecho, el óvulo humano es casi 30 veces más grande que el espermatozoide. Aún más, el espacio donde se almacena el

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

DNA (el núcleo celular) es 7 veces mayor en el óvulo. ¿Por qué esta diferencia de tamaño?. La razón tiene que ver con la capacidad de almacenamiento. Mientras que el espermatozoide transporta únicamente DNA, el óvulo transporta DNA y diferentes factores que serán necesarios para poner en marcha el genoma del nuevo individuo. Adicionalmente, como es general en la naturaleza, la hembra tiene la capacidad de «escoger»: mientras que la hembra genera 1 o 2 óvulos por ciclo, los machos generan miles de espermatozoides entre los cuales únicamente uno de ellos fertilizará el óvulo. Se genera de este modo una competición entre los propios espermatozoides por fecundar al óvulo y transmitir así sus genes a la siguiente generación.

En los seres vivos, todos los componentes y mecanismos asociados a la reproducción sexual están determinados por genes especializados. Estos codifican factores involucrados en la estructura de los gametos, su movimiento, el empaquetamiento del DNA, los mecanismos de fertilización, así como proteínas involucradas en el reconocimiento entre espermatozoides y óvulos, entre muchos otros. Este último rasgo es crucial en organismos marinos, en los que generalmente existe una liberación de gametos directamente al mar. En este medio, espermatozoides y óvulos de miles de especies diferentes deben reconocerse entre sí. Por esta razón, la evolución de los genes reproductivos es asombrosamente rápida, tanto que en el caso de humanos, una fracción significativa de los intentos de fertilización artificial fracasan debido a que el óvulo y el espermatozoide ya no se reconocen entre ellos como pertenecientes a la misma especie.

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Figura 12.2.- En las barreras de corales, la liberación de gametos al mar es un gran espectáculo visual y evolutivo.

Entre los factores reproductivos, las proteínas encargadas de empaquetar el material genético merecen una atención especial, fundamentalmente en el caso de los espermatozoides. Evolutivamente, estas proteínas conocidas como SNBPs (*Sperm Nuclear Basic Proteins*) proceden del linaje de la histona H1, una proteína que desempeña una función similar en células no reproductivas (somáticas). A lo largo de millones de años de evolución, las SNBPs han sufrido cambios moleculares paulatinos que les han permitido adaptarse a nuevas funciones celulares. Por una parte han sufrido una reducción en su tamaño, apropiada para organizarse en el interior del núcleo de los espermatozoides; por otra han adquirido una afinidad extrema por el DNA, posibilitando una acomodación flexible en el interior del diminuto núcleo celular. La evolución de estas proteínas parece haber transcurrido paralelamente a lo largo de diferentes linajes de organismos, tal y como muestra la presencia de las formas más evolucionadas (conocidas como protaminas) tanto en mamíferos como en grupos de moluscos o insectos.

Figura 12.3.- Durante la formación de los espermatozoides, el DNA se reorganiza gracias a la incorporación de SNBPs (representados como círculos rojos).

Quizá el aspecto más sorprendente de las SNBPs es que también juegan un papel funcional decisivo. Estas proteínas han evolucionado para participar en el proceso de fertilización, activando diferentes mecanismos asociados a la formación del cigoto. Dado su papel estructural empaquetando el DNA en el

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

núcleo del espermatozoide, no es sorprendente que influyan sobre su forma (especialmente la de su «cabeza», donde se encuentra el núcleo). Observamos así espermatozoides con diferentes formas en diferentes especies. El perfeccionamiento evolutivo de las SNPBs se traduce en espermatozoides con formas cada vez más afiladas e hidrodinámicas, mejorando su capacidad de natación y movimiento. Consecuentemente, las SNPBs han jugado un papel fundamental en la aparición de la fertilización interna, en la cual los espermatozoides son depositados en el tracto genital femenino para posteriormente desplazarse de forma activa (nadar) al encuentro del óvulo.

Figura 12.4.- La evolución de las proteínas SNPBs ha condicionado la forma de los espermatozoides y, consecuentemente, su capacidad de movimiento.

La relevancia de las proteínas SNPBs es crítica, y por ello sus alteraciones acarrearán serias consecuencias para la reproducción. Mencionar como ejemplo que la causa principal de infertilidad en hombres es la alteración de estas proteínas. Sin embargo su importancia es todavía mayor, ya que durante el empaquetamiento del DNA eliminan cualquier tipo de modificación en su estructura (que no en su secuencia). Como veremos en el siguiente capítulo, dichas modificaciones en la estructura del DNA jugarán un papel fundamental en el desarrollo del nuevo individuo, determinando por ejemplo la «edad» del DNA (indicándole cuando ha llegado el momento de autodestruirse y dejar paso a una nueva célula joven más estable). Entonces, ¿cómo es posible poner de nuevo a cero la edad del DNA en los gametos?. Un estudio reciente (publicado en la revista *Science*, Junio 2011, 332:1554) ha revelado que durante la formación de los gametos (gametogénesis) actúan

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

diferentes mecanismos que reparan el DNA, recalibrando su edad a cero para formar correctamente un nuevo individuo.

La (rápida) evolución de las proteínas del espermatozoide constituye un claro ejemplo del potencial adaptativo de los cambios moleculares, no sólo sobre el propio proceso de la fertilización sino también sobre la evolución de otros mecanismos asociados como la fertilidad y la competición del espermatozoide. Dicha capacidad adaptativa es fundamental para la perpetuación y diversificación de las especies sexuales como el propio ser humano.



CAPÍTULO 13

Epigenética: Caracteres adquiridos sobre nuestros genes

«Un hijo puede soportar con compostura la pérdida de su padre, sin embargo, la pérdida de su herencia lo puede llevar a la desesperación». Nicolás Maquiavelo.

La secuenciación del genoma humano ha creado una extraordinaria expectativa, tanto en la comunidad investigadora como en la sociedad en general. El conocimiento global de la información contenida en nuestro DNA nos facilita el acceso a nuestra «huella» genética, cuyo estudio está abriendo ya las puertas a una nueva era en la biología humana y el estudio de nuestras enfermedades. No obstante, si bien el genoma humano constituye una herramienta indispensable para el desarrollo de nuevas terapias y tratamientos en la medicina moderna, existen todavía muchos interrogantes respecto a los mecanismos que regulan su información. Por ejemplo, si absolutamente todas las células de nuestro cuerpo poseen la misma información en su DNA ¿cómo es posible que existan diferentes tipos celulares con funciones claramente independientes?, ¿qué mecanismos determinan su diferenciación funcional a lo largo del tiempo en diferentes

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

partes de nuestro cuerpo?, ¿cómo saben las células que ha llegado el momento de dividirse?. Cualquier pequeño error en estos mecanismos podrá ser la causa de enfermedades muy graves como por ejemplo el cáncer, sin embargo, ¿son estos errores consecuencia de mutaciones en la información que contiene nuestro DNA o se trata de alteraciones en los mecanismos que regulan la función de nuestro material genético?.

La complejidad de la estructura y función de nuestro genoma puede ilustrarse mediante el siguiente ejemplo: en los seres humanos, el DNA de cada una de nuestras células se organiza en un cariotipo formado por 23 pares de cromosomas que contienen aproximadamente 25,000 genes. En total, la molécula de DNA completa de una sola célula mide alrededor de 2 metros de longitud. Intentemos ahora hacer el siguiente cálculo: si en nuestro cuerpo existen (como promedio) alrededor de 50 billones de células y cada una posee 2 metros de DNA, ¿cuál es la longitud total del DNA existente en todas nuestras células?. La respuesta es asombrosa: 100,000 millones de kilómetros, o lo que es lo mismo, la longitud conjunta del DNA de todas las células del cuerpo humano equivale a 8.6 veces el diámetro del sistema solar (11,580 millones de kilómetros).

Figura 13.1.- Cariotipo en el que se reflejan número y apariencia de los cromosomas humanos en el núcleo celular. Nuestro DNA se organiza en 23 pares de cromosomas que codifican para aproximadamente 25,000 genes funcionales. La presencia de un cromosoma Y indica que estos cromosomas corresponden a un hombre.

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

Volviendo al interior de cada una de nuestras células, el material hereditario debe empaquetarse en un compartimento conocido como núcleo celular, el cual posee un diámetro de entre 6 y 10 micrómetros (1 metro = 1,000,000 de micrómetros), es decir 200,000 veces menor que la longitud de nuestro DNA extendido. ¿Cómo es posible?. La solución arquitectónica seleccionada por el proceso evolutivo consiste en enrollar la molécula de DNA alrededor de unas proteínas, del mismo modo que enrollaríamos el sedal en el carrete de una caña de pescar. La asociación entre el DNA y estas proteínas (conocidas como histonas) constituye un polímero al que denominamos cromatina. Histonas y cromatina juegan así un papel primordial no sólo en el empaquetamiento del DNA en las células, sino también en su correcta función en el interior de las mismas. El origen evolutivo de estas proteínas se remonta más de 2,000 millones de años en el pasado, permitiendo acomodar un genoma cada vez más grande en el interior de la célula (y facilitando así el incremento en la complejidad de los seres vivos).

Figura 13.2.- El DNA se empaqueta en el interior del núcleo celular enrollándose sobre un soporte proteico formado por diferentes tipos de histonas, dando lugar a un polímero denominado cromatina. La subunidad fundamental de este polímero es el nucleosoma, alrededor del cual se enrollan aproximadamente 147 nucleótidos de DNA. De este modo, la cromatina es una sucesión de nucleosomas. En el margen inferior izquierdo de la figura se muestra la estructura molecular del nucleosoma en visión dorsal (1) y frontal (2). Imagen cortesía de la revista «Investigación y Ciencia».

A pesar de su importancia, las histonas constituyen proteínas de pequeño tamaño y gran simplicidad. Consecuentemente, el descubrimiento de su extraordinario papel estructural y

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

funcional planteó una importante paradoja: ¿cómo es posible que unas proteínas tan sencillas puedan desempeñar un abanico tan amplio de funciones?. La respuesta a esta pregunta llegó con el nacimiento de la disciplina conocida como Genómica (estudio de los genomas) en los años 90, la cual evidenció la existencia de una inusitada diversidad de genes de histonas organizados en familias génicas. Evolutivamente, la especialización funcional de las histonas ha estado determinada por el mecanismo de evolución molecular conocido como evolución mediante nacimiento y muerte (*birth-and-death*), siendo éste el modelo principal de evolución de la mayoría de las familias génicas presentes en los seres vivos.

Figura 13.3.- Aunque inicialmente se pensó que su evolución era homogénea, las histonas se han diversificado genéticamente y han adquirido diferentes funciones a lo largo del tiempo, permitiendo un empaquetamiento y una regulación de la función del DNA cada vez más eficientes. El mecanismo de evolución molecular responsable de este proceso es conocido como evolución mediante nacimiento y muerte (*birth-and-death*). Imagen cortesía de la revista «Investigación y Ciencia».

La organización del DNA en la cromatina constituye una solución para el empaquetamiento de material hereditario en la célula. Sin embargo, plantea un nuevo problema similar al que tendríamos al organizar una gran cantidad de libros en las estanterías de una biblioteca: cada vez será más difícil localizar el libro que nos interesa leer. Similarmente, el incremento en el grado de empaquetamiento del genoma hace que cada vez sea más complicado acceder a genes concretos en un momento determinado. La cromatina proporciona una solución a este problema, ya que constituye un sistema de catalogación de los genes contenidos en nuestro genoma. Lejos de ser una

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

estructura uniforme, la cromatina consta de diferentes regiones con diseños heterogéneos, desde más compactos (heterocromatina) hasta más laxos (eucromatina). Si bien existía constancia previa de dicha heterogeneidad, no fue hasta mediados los años 90 cuando los estudios pioneros de David Allis demostraron que las histonas intervienen en el empaquetamiento y desempaquetamiento selectivo de diferentes regiones del genoma en respuesta a señales celulares específicas.

Este proceso de «respiración» de la cromatina (*chromatin breathing*) es crucial, por ejemplo, para la expresión o represión de la información codificada por los genes. Hoy sabemos que la modificación en el empaquetamiento de la cromatina posee implicaciones para la función del DNA, y que ésta viene determinada por las histonas, sus modificaciones químicas, la posición relativa de estas modificaciones en las histonas (*histone crosstalk*) y la interacción con complejos moleculares remodeladores de la cromatina. Algunos autores se han atrevido incluso a hipotetizar que la acción combinada de estos mecanismos constituye un lenguaje, el «código de las histonas». Adicionalmente, estudios recientes sugieren que el RNA juega también un papel regulador importante, dado que podría determinar diferentes niveles de compactación en la cromatina. De este modo, podemos concebir la cromatina como un polímero dinámico que cataloga nuestro genoma, capaz de transmitir señales a nuestro DNA que determinarán qué genes deben ser expresados en respuesta a las condiciones ambientales externas.

Figura 13.4.- La cromatina es capaz de transmitir señales externas a la molécula de DNA, determinando qué genes serán activados y

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

cuales reprimidos. Estas señales no implican cambios en la secuencia del DNA y pueden prevalecer en la célula, como una memoria, de generación en generación. De este modo, dos células genéticamente idénticas pueden responder de modo distinto a condiciones ambientales diferentes y esta respuesta puede ser «heredada» por sus células hijas como información epigenética (dado que todas ellas poseen exactamente la misma información genética).

Conjuntamente, los mecanismos que regulan el acceso a la información contenida en el DNA constituyen un marco de estudio funcional conocido como Epigenética. En ciertos casos, la catalogación epigenética de los genes en la cromatina de una célula puede ser heredada por sus células hijas a lo largo de las generaciones. Esta «memoria» celular puede actuar como una extensión de la información hereditaria contenida en el propio DNA. De este modo, podemos definir epigenética como los cambios heredables en la expresión de los genes debidos a modificaciones en la estructura de la cromatina, no siendo necesaria una alteración de la información contenida en el DNA.

La interacción entre la información presente en el material hereditario (genética) y la determinada por las modificaciones de la cromatina (epigenética) constituye un nivel de complejidad superior y muy poco conocido en la regulación del DNA. Si bien no existe duda acerca del valor epigenético de las histonas, sí se plantean en la actualidad muchos interrogantes acerca de cuál es su papel específico en este proceso. Por ejemplo, ¿cómo se transmite la información epigenética al nuevo DNA tras la división celular?, ¿es posible que dicha información se perpetúe únicamente mediante las histonas?, ¿existen otros factores capaces de determinar modificaciones epigenéticas en la cromatina?. Tal y como

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

mencionamos anteriormente, una de las hipótesis que más expectación ha suscitado sugiere que estos factores son pequeños fragmentos de RNA no codificantes. Esta explicación está respaldada por estudios que demuestran que la mayor parte del genoma se transcribe de DNA a RNA (esta transcripción sería únicamente necesaria en el caso de regiones de DNA con genes codificantes de información genética, los cuales constituyen sólo entre un 1.5% y un 2% del total de nuestro DNA). ¿Por qué se transcribe entonces todo este RNA sin información aparente?. Tal y como se discute en un artículo recientemente publicado (*Science*, Diciembre 2012, 338:1435), parece que la respuesta tiene que ver con su papel en la regulación de la información epigenética ya que, al menos en el caso de levaduras, estos pequeños segmentos de RNA pueden activar mecanismos capaces de modificar la estructura cromatínica de una manera extremadamente precisa.

Desde el punto de vista evolutivo, la epigenética (aunque parezca irónico) podría ser definida como el estudio de la herencia de los caracteres adquiridos. Muchos investigadores han descrito incluso la herencia de los caracteres epigenéticos como Neo-Lamarckista. Tal y como reseñamos previamente, Jean-Baptiste Lamarck fue el primero en desafiar el concepto creacionista y el fijismo de las especies ya en el siglo XIX, proponiendo que los caracteres adquiridos por un individuo serían heredados por su descendencia. La comprobación científica de las hipótesis propuestas por Charles Darwin y Alfred Russell Wallace (lo cual las eleva a la categoría de Teoría) demostraron que la interpretación de Lamarck era errónea. Sin embargo, el estudio del material genético (al que tanto Lamarck como Darwin eran ajenos) en los albores del siglo XXI sugiere que muchos rasgos adquiridos son heredados de una generación

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

a la siguiente. Por tanto, la gran pregunta es la siguiente: ¿es posible reconciliar la epigenética con la Teoría de la Evolución propuesta por Darwin?. Parece que el consenso en la comunidad científica apunta a una respuesta afirmativa. Si bien es cierto que la herencia epigenética puede transmitir ciertos caracteres adquiridos a la descendencia (basados en la modificación química de la secuencia del DNA o de la estructura de la cromatina), es cuestionable que estos puedan constituir una novedad evolutiva en las especies.

La epigenética constituye un campo nuevo y excitante que amplía nuestra visión acerca de la función de los genes y los genomas, revelando una extraordinaria complejidad. Sin duda, el análisis evolutivo de los mecanismos involucrados en la regulación de la herencia epigenética y su dependencia de las condiciones ambientales celulares constituirá uno de los retos más importantes en la Biología del siglo XXI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Capítulo 1. A propósito de la evolución: razón y religión

Dubochet, J. (2011). Why is it so difficult to accept Darwin's theory of evolution? *BioEssays* 33, 240-242.

Capítulo 2. Biodiversidad: Diversidad biológica, diversidad molecular

Coyne, J.A. (2010). *Why Evolution is True* (New York, NY, Penguin Books).

Darwin, C. (1982). *The Origin of Species by Means of Natural Selection: The Preservation of Favored Races in the Struggle for Life* (New York, NY, Penguin Classics).

Maynard-Smith, J. (1998). *Evolutionary Genetics*, 2nd edn (Oxford, Oxford University Press).

Capítulo 3. La estructura del material hereditario: Genes en la máquina del tiempo

Bos, K.I., Schuenemann, V.J., Golding, G.B., Burbano, H.A., Waglechner, N., Coombes, B.K., McPhee, J.B., DeWitte, S.N., Meyer, M., Schmedes, S., *et al.* (2011). A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the Black Death. *Nature* 478, 506-510.

Green, R.E., Krause, J., Briggs, A.W., Maricic, T., Stenzel, U., Kircher, M., Patterson, N., Li, H., Zhai, W., Fritz, M.H., *et al.* (2010). A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 328, 710-722.

Yashina, S., Gubin, S., Maksimovich, S., Yashina, A., Gakhova, E., and Gilichinsky, D. (2012). Regeneration of whole fertile plants from 30,000-y-old fruit tissue buried in Siberian permafrost. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 4008-4013.

Capítulo 4. Evolución molecular: ...te da alas (y aletas!)

Li, W.H. (1997). *Molecular Evolution* (Sunderland, MA, Sinauer Associates).

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Nei, M., and Kumar, S. (2000). *Molecular Evolution and Phylogenetics* (Oxford, Oxford University Press).

Watson, J.D., and Crick, F.H. (1953). Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171, 737-738.

Capítulo 5. Mecanismos de evolución molecular: Gigantes de la evolución

Crow, J.F., and Kimura, M. (1970). *An Introduction to Population Genetics Theory* (New York, NY, Harper & Row).

Fitch, W.M., and Margoliash, E. (1967). Construction of phylogenetic trees. *Science* 155, 279-284.

Kimura, M. (1983). *The Neutral Theory of Molecular Evolution* (Cambridge, Cambridge University Press).

Capítulo 6. Filogenias moleculares: Éste es el árbol de tu vida

Felsenstein, J. (2004). *Inferring Phylogenies* (Sunderland, MA, Sinauer Associates).

Page, R.D.M., and Holmes, E.C. (1998). *Molecular Evolution: A Phylogenetic Approach* (Oxford, Blackwell Publishing).

Pietsch, T.W. (2012). *Trees of Life: A Visual History of Evolution* (Baltimore, MD, The John Hopkins University Press).

Capítulo 7. Especies biológicas: Leyendo nuestro código de barras genético

Avise, J.C. (2004). *Molecular Markers, Natural History and Evolution*, 2nd edn (Sunderland, MA, Sinauer Associates).

Gao, P., Ma, H., Luan, F., and Song, H. (2012). DNA Fingerprinting of Chinese Melon Provides Evidentiary Support of Seed Quality Appraisal. *PLoS ONE* 7, e52431.

Thompson, K., Baker, C.S., van Helden, A., Patel, S., Millar, C., and Constantine, R. (2012). The world's rarest whale. *Curr Biol* 22, R905-906.

Capítulo 8. Evolución de genes: Guerras moleculares

D'Costa, V.M., King, C.E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W.W.,

———— CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO ————

Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., *et al.* (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477, 457-461.

Capítulo 9. Familias de genes: Uno de los nuestros

Eirín-López, J.M., Rebordinos, L., Rooney, A.P., and Rozas, J. (2012). The birth-and-death evolution of multigene families revisited. In *Genome Dynamics*, M.A. Garrido-Ramos, ed. (Karger Publishers, Switzerland), pp. 170-196.

Nei, M., and Rooney, A.P. (2005). Concerted and birth-and-death evolution in multigene families. *Annu Rev Genet* 39, 121-152.

Ohno, S. (1970). *Evolution by Gene Duplication* (Berlin, Springer-Verlag).

Capítulo 10. El genoma: Nuestro manual de instrucciones genético

Breen, M.S., Kemena, C., Vlasov, P.K., Notredame, C., and Kondrashov, F.A. (2012). Epistasis as the primary factor in molecular evolution. *Nature* 490, 535-538.

Gould, S.B. (2012). Evolutionary genomics: algae's complex origins. *Nature* 492, 46-48.

Lynch, M. (2007). *The Origins of Genome Architecture* (Sunderland, MA, Sinauer Associates).

Ohno, S. (1970). *Evolution by Gene Duplication* (Berlin, Springer-Verlag).

Capítulo 11. Evolución de los genomas: *The Dark Fly Rises*

Barrick, J.E., Yu, D.S., Yoon, S.H., Jeong, H., Oh, T.K., Schneider, D., Lenski, R.E. and Kim, J.F. (2009). Genome evolution and adaptation in a long-term experiment with *Escherichia coli*. *Nature* 461:1243-1247.

Izutsu, M., Zhou, J., Sugiyama, Y., Nishimura, O., Aizu, T., Toyoda, A., Fujiyama, A., Agata, K., and Fuse, N. (2012). Genome features of «Dark-fly», a *Drosophila* line reared long-term in a dark environment. *PLoS ONE* 7, e33288.

Lynch, M. (2007). *The Origins of Genome Architecture* (Sunderland, MA, Sinauer Associates).

Capítulo 12. La evolución molecular del sexo: Cómo conocí a vuestra madre

Eirín-López, J.M., and Ausió, J. (2009). Origin and evolution of chromosomal sperm proteins. *BioEssays* 31, 1062-1070.

Unal, E., Kinde, B., and Amon, A. (2011). Gametogenesis eliminates age-induced cellular damage and resets life span in yeast. *Science* 332, 1554-1557.

Capítulo 13. Epigenética: Caracteres adquiridos sobre nuestros genes

Allis, C.D., Jenuwein, T., and Reinberg, D. (2007). *Epigenetics* (Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press).

Eirín-López, J.M., González-Romero, R., Dryhurst, D., Méndez, J., and Ausió, J. (2009). Long-term evolution of histone families: old notions and new insights into their diversification mechanisms across eukaryotes. In *Evolutionary Biology: Concept, Modeling, and Application*, P. Pontarotti, ed. (Berlin Heidelberg, Springer-Verlag), pp. 139-162.

Gonzalez-Romero, R., Ausio, J., Mendez, J., and Eirin-Lopez, J.M. (2011). El Papel Clave de las Histonas. *Investigación y Ciencia* 423, 36-43.

Lee, T. (2012). Epigenetic regulation by long noncoding RNAs. *Science* 338, 1435-1439.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

A

ácido nucleico · 18, 21, 27
actinopterigios (peces) · 68-69
aleta (natación) · 27-29, 68
alineamiento (secuencias) · 42-43
ALLIS, David C. · 91
Alzheimer · 54
ambiente · 13, 18, 70, 73-75, 79, 91-92, 94
ameba · 66
ancestro · 5, 16, 29-30, 40, 60, 69
antibióticos · 21, 54-58
Arabidopsis thaliana (planta) · 68
árbol de la vida · 16, 39-41, 44-45, 50
arroz (*Oryza sativa*) · 68
autofertilización · 68
aves · 5, 12, 28, 60
azar · 36, 77
azucena (planta) · 66

B

bacteria · 5, 17, 21-23, 48, 53-58, 75, 79
ballena · 17, 28-29, 51-52
ballena de Gray (*Mesoplodon grayi*) · 51
ballena de picuda (*Mesoplodon traversii*) · 51-52
base de datos · 30-31, 42
biodiversidad · 5, 7, 15-18, 21, 34, 50, 52
biodiversidad (*hotspot*) · 52
bioinformática · 31, 36-37, 40, 71
birth and death (nacimiento y muerte) · 62, 90

C

cáncer · 54, 88
cariotipo · 66, 88

célula · 10-12, 19, 22, 56, 60-68, 71, 73, 78, 81-85, 87-94
célula (división) · 92
célula (núcleo) · 83-85, 88-89
célula (reproductiva) · 81, 84
célula (viabilidad) · 67
cetáceo · 29
chromatin breathing (respiración de la cromatina) · 91
cigoto · 84
ciliado (*Paramecium tetraurelia*) · 68
código de las histonas · 91
cólera · 54
Colorado (gran cañón) · 11
complejidad · 9, 12, 15, 36, 45, 62-63, 66, 71, 88-89, 92, 94
comportamiento · 47
conservación biológica · 25
coral (barrera de) · 84
cordados · 67
COYNE, Jerry · 17
creacionismo · 48, 93
CRICK, Francis · 27
cromatina · 7, 89-92, 94
cromosoma · 61, 66, 69, 78, 88
CROW, James F. · 35-38

D

DARWIN, Charles · 16, 18, 34, 47-48, 74, 93-94
darwinismo · 16
deriva genética aleatoria · 35-36, 41
determinación sexual · 44
diferencias (secuencias DNA) · 37, 42-44
difteria · 54
Dios · 13-14
diploide · 66
diseño inteligente · 12
distancias evolutivas · 37, 44

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

DNA · *passim*
 DNA (*barcoding*) · 50
 DNA (daño) · 82
 DNA (doble hélice) · 18, 22
 DNA (empaquetamiento) · 61, 66, 82-85, 89-91
 DNA (estabilidad) · 18, 21, 22, 24-25
 DNA (*fingerprinting*) · 49
 DNA (inserción) · 78
 DNA (regulación) · 61, 90, 92
 DNA (regulador) · 66
 DNA (repetido) · 66
 DNA (secuenciación nueva generación) · 77
 DNA (secuenciación) · 30, 53, 68, 71, 77, 87
DOBZHANSKY, Theodosius · 9
doublesex (gen) · 44
Drosophila melanogaster · 76-77
 duplicación génica · 60-63, 67
 duplicación genómica (*whole genome duplication*) · 67-69, 70

E

EHRET, Georg D. · 48
 endogamia · 77
 enfermedad · 21, 23, 53-55, 82, 87-88
 epigenética · 87, 92-94
 epistasia · 70-71
 escarlatina · 54
 especialización (funcional) · 28, 61, 81, 90
 especie · *passim*
 especie (críptica) · 50
 especies (problema de las) · 49
 espermatozoide · 82-85
 espermatozoide (competición) · 83, 86
 ética (implicaciones del estudio de DNA) · 24-25
 eucariota · 61, 71
 eucromatina · 91

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

evolución · *passim*
evolución (en acción) · 57, 75
evolución (hipótesis) · 11, 40-41, 43-45
evolución (modelos de) · 9, 43
evolución (molecular) · 6-7, 19, 27, 33-38, 40-41, 57, 70, 81, 90
evolución (teoría neutralista) · 36
evolución (teoría sintética) · 34
evolución (teoría) · 7, 9, 11-18, 34, 48, 93

F

familia génica · 60, 62
fenotipo · 29, 40, 73-74, 77
fertilización · 53, 68, 82-86
feto · 82
fijismo · 48, 93
filogenia (árbol filogenético) · 37, 39, 41, 43-45, 47, 50
FISHER, Ronald A. · 34
FITCH, Walter M. · 36-38
FLEMING, Alexander · 54-55
fósil · 17, 24
función · 12, 24, 28, 60-62, 66, 70, 76, 79, 84, 87-89, 90-94
FUSE, Naoyuki · 77-78

G

Galápagos, Islas · 75
gameto · 82-83, 85
gen · *passim*
gen (expresión) · 65, 70, 91-92
gen (regulación) · 61, 90, 92-94
gen (represión) · 91
GenBank · 31
generación (tiempo de) · 5-7, 10, 18, 34-35, 38, 54, 58, 74-79, 81, 83, 92
genética · *passim*

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

genética (evolutiva) · 34-36
genética (forense) · 22, 49
genética (huella) · 6, 39, 49, 87
genética (molecular) · 53
genética (poblaciones) · 25, 34-35
genoma · *passim*
genoma (hibridación) · 67
genómica · 67-70, 78-79, 90
genómica (evolutiva) · 71
Gravitación Universal (teoría) · 11
gusto · 62

H

hábitat · 24, 47, 51, 56
HAECKEL, Ernst · 16
HALDANE, John B.S. · 34
Heliocentrismo (teoría) · 11
hemoglobina · 60
herencia · *passim*
herencia (caracteres adquiridos) · 9, 48, 93
heterocromatina · 91
hipótesis 2R (hipótesis de Ohno) · 69
histona · 37, 61, 84, 89-92
histone crosstalk (modificaciones químicas de las histonas) · 91
homínido · 23
homología · 29, 30-31, 42
homoplasia · 28-9, 42
hongo · 55, 57
Hortus Ciffortianus (libro) · 48
humano (ser) · 11, 13-16, 23-24, 29-30, 51, 60, 63, 66, 76, 82-83, 86-88

I

infección · 53-56
infertilidad · 85

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

insectos · 10, 44, 47, 84
insulina · 10, 12
invertebrados · 69
Ion torrent (secuenciación DNA) · 28

K

KIMURA, Motoo · 35-36

L

LAMARCK, Jean B. · 48, 93
Lamarckismo · 9
Lamarckismo (Neo-Lamarckismo) · 93
lepra · 54
levadura · 68, 93
levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) · 68
LINNAEUS, Carl · 48
luz · 70-71, 75-79
LYNCH, Michael · 67-68

M

mamífero · 5, 12, 16, 28-29, 51, 60, 84
máxima parsimonia (filogenias) · 44
máxima verosimilitud (filogenias) · 44
medicina · 53-55, 57, 87
MENDEL, Gregor · 18, 34
meningitis · 54
microorganismo · 5, 54, 56
migración (flujo génico) · 35, 41
Molecular Biology and Evolution (revista) · 37
MORI, Syuichi · 76
murciélago · 28
mutación · 10, 12, 19, 21, 25, 30, 35, 39, 41, 43, 57, 61, 73,
75, 78-79, 88
mutación (neutra) · 35
mutación (ventajosa) · 21, 74

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

N

neandertal · 23-24
NEI, Masatoshi · 28
neutralismo (teoría) · 36
nodo (filogenias) · 44
nucleosoma · 89
nucleótido · 29, 30-31, 33, 36, 39-40, 42-43, 49, 65-66, 78-89

O

OHNO, Susumu · 69
olfato · 62-63
óvulo · 82, 83, 85
oxígeno · 60

P

paleontología · 17, 40
PALEY, William · 12
paternidad (test) · 49
penicilina · 55, 57-58
Penicillium (hongo) · 55
peste bubónica (peste negra) · 23
pez cebra (*Danio rerio*) · 68
pigmento · 76
pinzones · 74
plantas · 5, 10, 22, 24-25, 37, 48-49, 68, 70-71, 74
población · 23, 25, 34-36, 54, 74-78
primate · 29, 63

Q

queta · 77

R

raíz (filogenias) · 40, 44
rama (filogenias) · 16, 37, 40-41, 44
rana leopardo · 50

A PROPÓSITO DE LA EVOLUCIÓN

Rana sphenocephala · 50
ratón · 30, 62-63
recombinación · 81
religión · 9, 13
reloj biológico · 77
reproducción · 48, 57, 68, 81-85
reproducción (factores) · 84-85
RNA · 18, 21-22, 33, 53, 84-85, 91, 93

S

SAGAN, Carl · 14-15
Salmonella typhimurium · 54
salmonelosis · 54
sangre · 60
selección · 6, 10, 12-13, 16, 18, 25, 34-36, 41, 57, 62-63, 74-76, 79
selección (artificial) · 57
selección (natural) · 6, 10, 12-13, 16, 18, 25, 34-36, 62-63, 74-76, 79
selección (ventaja) · 74
sensorial · 62, 77
sexo · 10, 44, 48, 81-83
sífilis · 54
Silene stenophylla (planta) · 24
Society for Molecular Biology and Evolution (SMBE) · 37, 59-60
Sperm Nuclear Basic Proteins (SNBPs) · 84-85
supervivencia · 6, 10, 56
sustituciones (secuencias) · 43-44

T

taxonomía · 47-50
tecnología · 8, 22, 25, 27, 33, 40, 47, 53, 68, 71, 77
teoría · 9, 10, 11, 13, 15, 26
tetrápodos · 68-69
tiburón · 28-29, 69

CLAVES PARA COMPRENDER CÓMO EVOLUCIONA NUESTRO MATERIAL GENÉTICO

tifus · 54
topología (filogenias) · 44
transcripción · 93

V

valor C (paradoja) · 66
variación (molecular) · 35
vertebrados · 68-69
virus · 17-18, 22, 75
visión · 12, 63, 76-77, 89

W

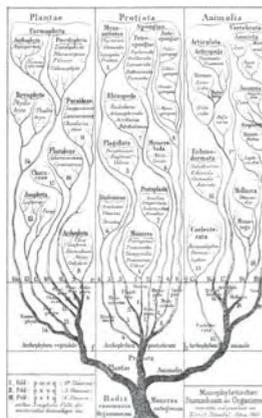
WALLACE, Alfred Russell · 15-16, 34, 48, 93
WATSON, James D. · 27
WRIGHT, Sewall · 34

Y

Yersinia pestis (bacteria) · 23



1.1



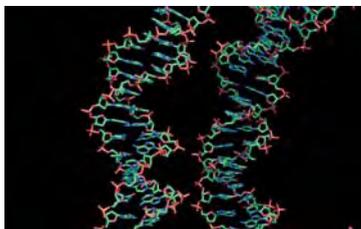
2.2



1.2



2.1



2.3



3.1



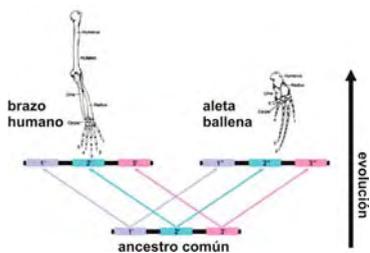
3.2



3.3



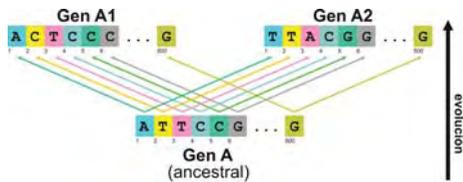
4.1



4.2



4.4



4.3

secuencias NO alineadas

T	A	C	G	A	A	T	C	A	G	A	A
T	C	G	A	A	A	G	A	A			
T	A	C	G	A	T	C	A	G	A	A	

* * * * *

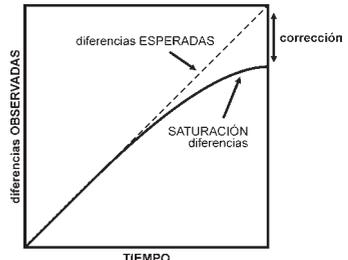
6.3 2 coincidencias

secuencias alineadas

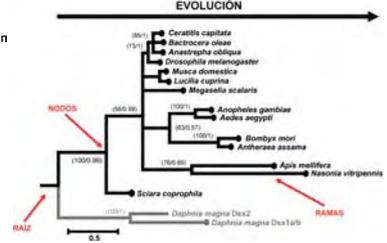
T	A	C	G	A	A	T	C	A	G	A	A
T	-	C	G	A	A	-	-	A	G	A	A
T	A	C	G	-	A	T	C	A	G	A	A

* * * * * * * * *

8 coincidencias



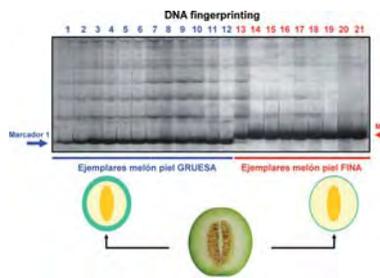
6.4



6.5



7.1



7.2



7.3



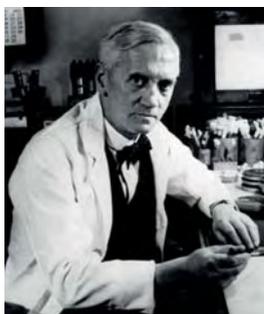
7.4



8.1



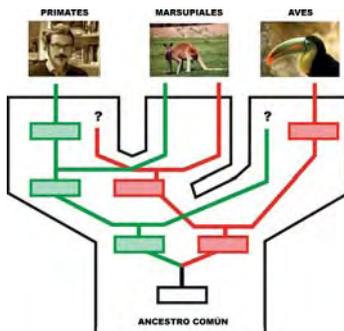
8.3



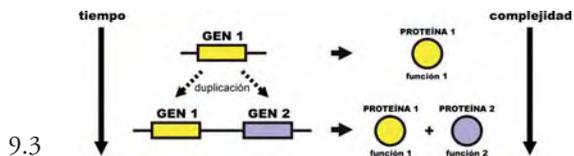
8.2



9.1



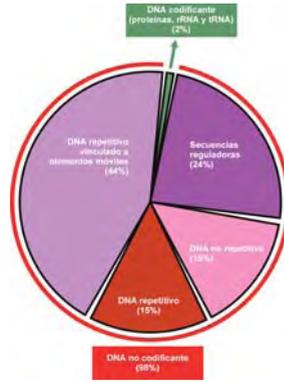
9.2



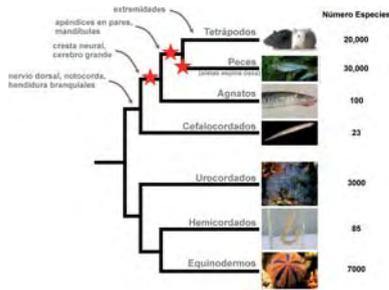
9.3



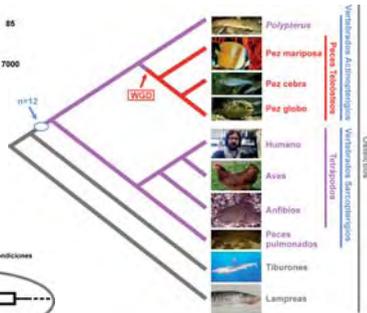
9.4



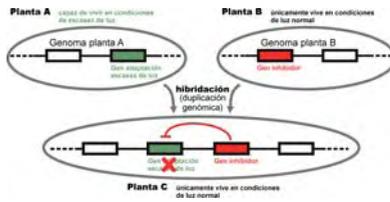
10.1



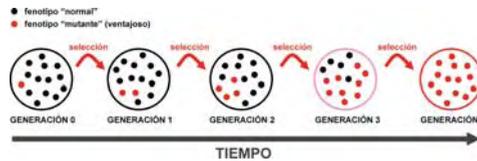
10.2



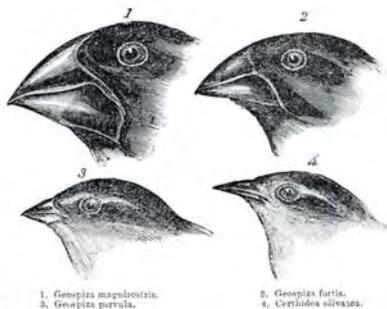
10.3



10.4

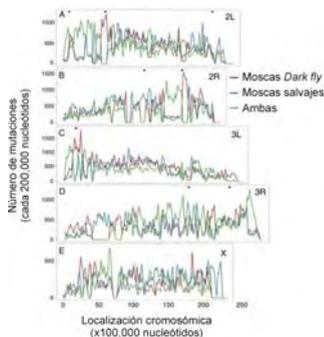


11.1



11.2

1. *Geopelia maculirostris*.
2. *Geopelia pectorata*.
3. *Geopelia striata*.
4. *Certhidea olivacea*.



11.5

OPEN ACCESS Freely available online



Genome Features of "Dark-Fly", a *Drosophila* Line Reared Long-Term in a Dark Environment

Minako Izutsu^{1,2*}, Jun Zhou¹, Yuzo Sugiyama¹, Osamu Nishimura¹, Tomoyuki Aizu¹, Atsushi Toyoda⁴, Asao Fujiyama¹, Kiyokazu Agata^{1,2}, Naoyuki Fuse^{1,3*}

¹Laboratory for Biodiversity, Global COE Program, Graduate School of Science, Kyoto University, Kyoto, Japan, ²Laboratory for Molecular Developmental Biology, Graduate School of Science, Kyoto University, Kyoto, Japan, ³Department of Organismic and Evolutionary Biology, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, United States of America, ⁴Comparative Genomics Laboratory, National Institute of Genetics, Mishima, Japan

11.3



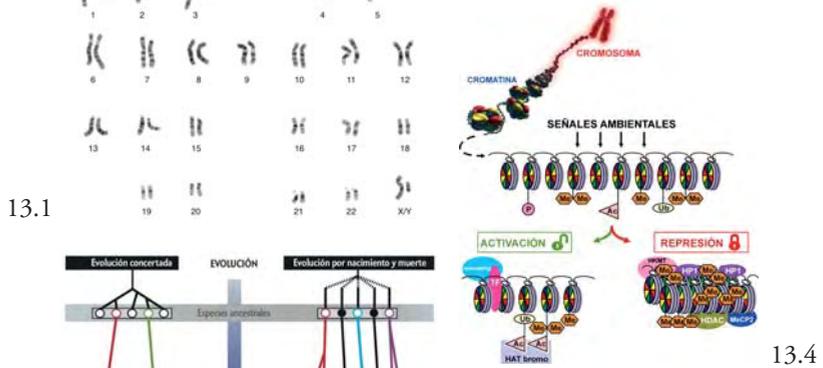
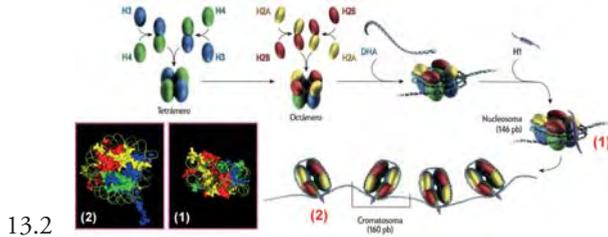
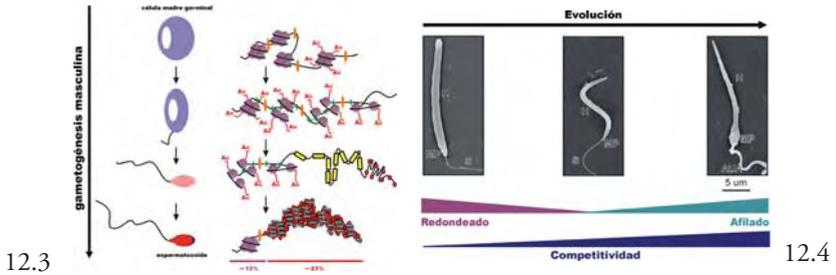
11.4



12.1



12.2



13.3

○ Gen activo ○ ○ Genes variantes ● Gen inactivo (pseudogén)

