

La acumulación y transformación del conocimiento hacen surgir nuevas ciencias, este es el caso de la evolución molecular.

¿Qué es la evolución molecular?

Sentir que es un soplo la vida,
que veinte años no es nada...
(Tango argentino)

JAIME MARTINEZ MEDELLIN*

Si me llegasen a preguntar cuál es mi rama favorita de la ciencia, rápidamente les contestaría en doce cuartillas a renglón seguido: la Evolución Molecular. Tendría que comprimir un poco mi respuesta, que no todos los días se hace nacer y crecer una ciencia en tan poco espacio. Aún más, para ponerle un poco de sabor a la historia, la haría impugnativa del paradigma neodarwinista y la pondría a punto de estremer los cimientos de la biología moderna.

Y bien, podrán preguntarse ustedes ante todo esto, ¿qué es la evolución molecular? ¿Existe tal rama de la ciencia?

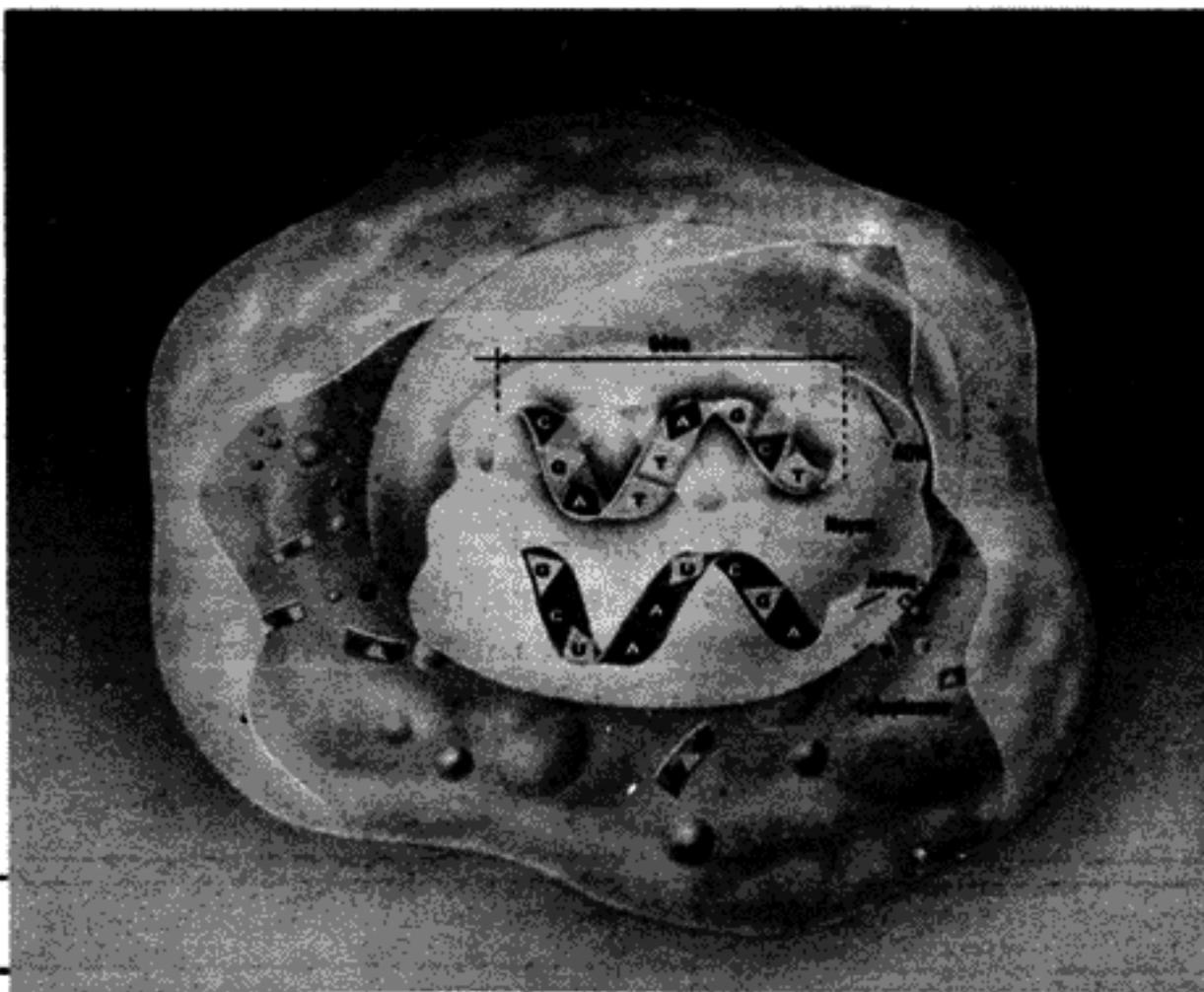
Llevamos poco más de cien años de discutir en biología acerca de los conceptos emanados de la teoría de la evolución de los seres vivos. Recordemos que a principios del siglo pasado el mundo era estático; las especies, inmutables desde su creación u origen. La paleontología (término acuñado en 1834) nos mostraba sin embargo, desde hacía tiempo atrás, que habían existido otras especies distintas, ya desaparecidas, pero reconocibles aún a través de sus fósiles. Cuvier, el padre de la paleontología de los vertebrados, nos explicaba que su desaparición había sido

debida a catástrofes. Este pensamiento iba a prevalecer hasta el año de 1857. A principios del siglo diecinueve sólo Lamarck,¹ naturalista francés, nos hablaba de la transformación gradual de las especies, a través principalmente de sus libros *Filosofía Zoológica* y de la *Historia Natural de los Animales sin Vértebras*. El espí-

1. Buffon y Erasmo Darwin, abuelo de Charles, habían precedido a Lamarck en su pensamiento transformista, en el siglo anterior.

ritu de la época comienza poco a poco a cambiar. Sir Charles Lyell, el gran geólogo inglés, publica su obra monumental *Principios de Geología* donde el gradualismo reemplaza a las teorías catastrofistas en la comprensión del desarrollo del mundo. Esta obra ejerce una gran influencia sobre el pensamiento científico. Darwin comienza a pensar en términos evolutivos acerca de las especies alrededor de 1839. En 1844, termina un primer esbozo escrito o resumen de su teoría y deja cuatrocientas libras esterlinas en su testamento, además de gran parte de su acervo

* Profesor de la Facultad de Ciencias de la UNAM
Artículo publicado en el número 3 de la revista CIENCIAS



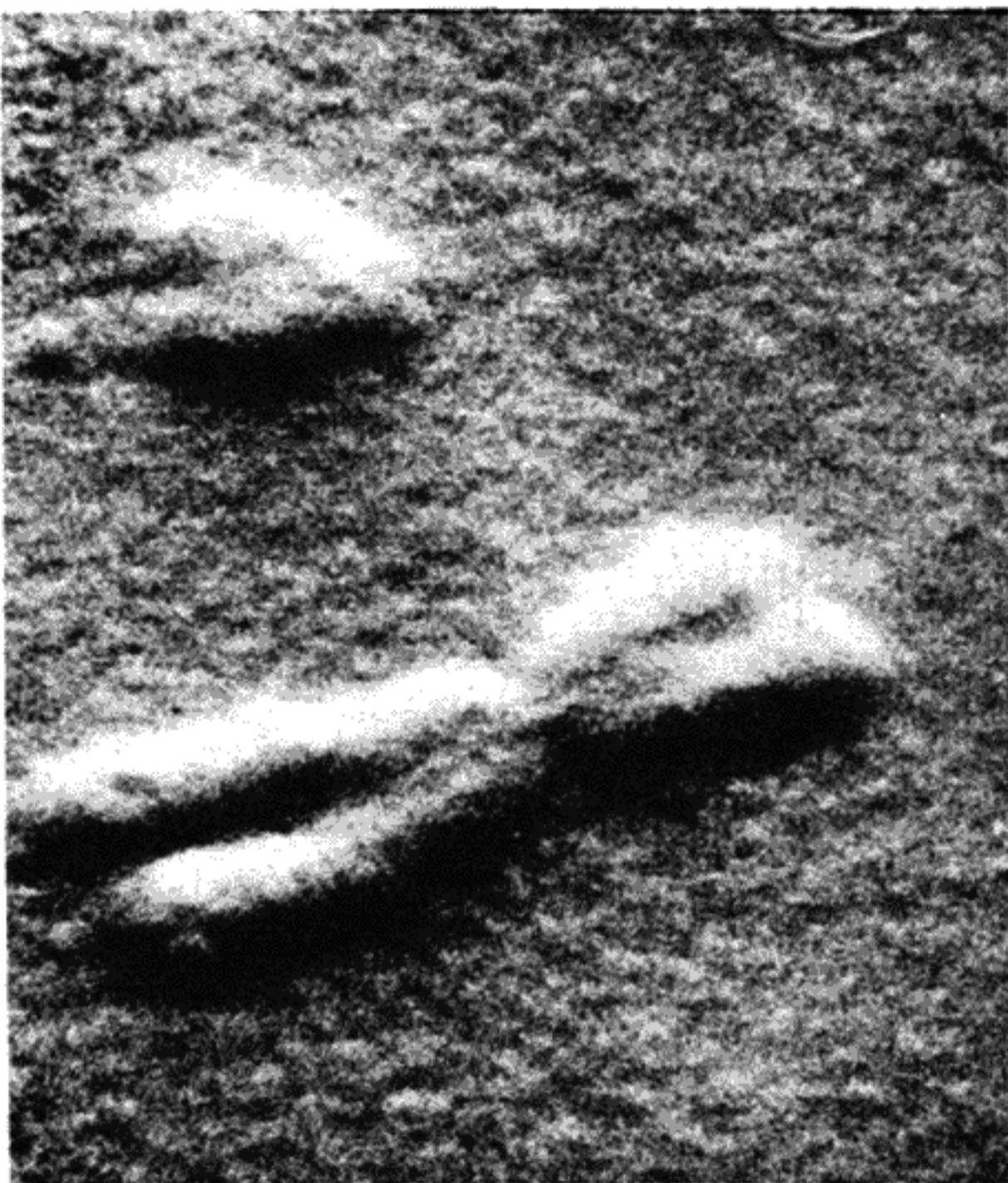
bibliográfico, para que un editor le dé cuerpo literario y publique dicho esbozo en caso de su muerte súbita. Nombra, en primer lugar a Lyell como tal posible editor. Darwin necesitará de la conmoción de 1858, cuando recibe un manuscrito de Alfred R. Wallace conteniendo ideas evolutivas similares a las suyas, para tratar de acabar de escribir y publicar su obra *El Origen de las Especies*.

El primero de julio de 1858 se leen en la Sociedad Linneana los artículos conjuntos de Wallace y Darwin, exponiendo sus teorías evolutivas. El artículo de Wallace se intitula *Acercas de las Tendencias de las Variedades a Departir Indefinidamente del Tipo Original*. Es hasta el 24 de noviembre de 1859 cuando finalmente aparece publicado *Acercas del Origen de las Especies por Medio de Selección Natural, o la Preservación de las Razas Favorecidas en la Lucha por la Vida*, en edición de 1250 ejemplares que se agotan el mismo día. Para 1876, se habían vendido ya, tan sólo en Inglaterra, más de dieciséis mil ejemplares de esta obra. A pesar de que vemos surgir y madurar el pensamiento evolutivo a través de varias décadas, simbólicamente se hace nacer a esta disciplina en 1859. Para Darwin la evolución biológica era consecuencia por una parte, de la tendencia espontánea de las especies a sufrir variaciones; por la otra, de una selección natural o supervivencia de los individuos más aptos dentro de dichas variantes. En el siglo veinte, el desarrollo de la genética clásica, de la genética de poblaciones, de la biología comparada y de la paleontología han contribuido grandemente al esclarecimiento de dichos conceptos. Este cuerpo de conocimientos, conocido como Teoría Sintética de la Evolución o Neodarwinismo, está basado en la actualidad en dos grandes principios:

A. La existencia de una fuente de variabilidad en los organismos. Las mutaciones puntuales o micromutaciones producidas al azar, constituyen la fuente última de variabilidad en los organismos. El cambio evolutivo es un proceso gradual de sustitución de alelos dentro de una población. El surgimiento de nuevas especies resulta de la evolución gradual y continua de las poblaciones.

B. El cambio evolutivo está dirigido por la selección natural. Los cambios genéticos son seleccionados principalmente por sus ventajas adaptativas.

Esta visión de la evolución como un pro-



ceso gradual y continuo, que se da desde las poblaciones hasta la macroevolución, está siendo cuestionado en la actualidad. La visión gradualista de la naturaleza está siendo reemplazada nuevamente por una saltatoria o discontinua. Uno de los principales representantes de esta nueva forma de pensar es Stephen Jay Gould, paleontólogo americano. Gould aboga por una visión jerárquica de la evolución, considerando que la visión gradualista tiene un enfoque reduccionista que quiere extrapolar el comportamiento de la evolución de las poblaciones, hacia el surgimiento de nuevas especies y la macroevolución. Él considera que la mayor parte de las nuevas especies no han surgido de manera gradual a través de cambios adaptativos. Postula la posibilidad de que las nuevas especies hayan surgido bruscamente, de manera no adaptativa, a través del rearrreglo de su material genético. Sería este rearrreglo el que serviría de barrera reproductiva que la aislaría de la población originaria. Gould no niega la

evolución adaptativa gradual de las poblaciones y la formación de subespecies, simplemente cree que estos caminos son terminales o vías cerradas para la macroevolución. En su visión jerárquica de la evolución, establece varios niveles de integración para ésta, en donde cada nivel está ligado al nivel inferior en ciertas maneras y es independiente en otras. Las discontinuidades caracterizan las transiciones entre estos niveles; ciertas características *emergentes* no implícitas en la operación de los procesos en niveles inferiores pudieran controlar los eventos en niveles superiores. Gould nos dice: "Los procesos básicos —mutación, selección, etc.— pueden ser parte de la explicación en todas las escalas (y de esta manera, aún podemos esperar el tener una teoría general de la evolución), pero trabajan de manera distinta en el material característico de los diferentes niveles".

Por otra parte, los avances más recientes de la Biología Molecular acerca de la



naturaleza, disposición y propiedades del material genético, tales como las posibilidades de transposición de éste, la disposición discontinua de la información genética en los eucariontes, los pseudogenes, etc., nos están obligando también a efectuar una revisión de los conceptos neo-darwinistas. Se revaloran así el papel de las mutaciones puntuales como fuente principal de variación; y el gradualismo y continuidad, como principios rectores de la evolución.

Sin embargo, no quiero escribir por ahora acerca de estas ciencias, sino de un nuevo ramal de ellas, la evolución molecular, que también está cuestionando el paradigma neo-darwinista. La evolución molecular es tan reciente, que aún no la he visto descrita como tal, separada de la biología molecular, de la genética molecular, de la bioquímica. Creo que presenta características propias que la delimitan. Yo la definiría circunscribiéndola, como el estudio evolutivo de las semántidas. Semántica (del griego *σημα* signo) es un neologismo anticuado, acuñado por Emile Zuckerkandl y Linus Pauling, para designar a las macromoléculas informacionales (ADN, ARN y proteína). De acuerdo a la anterior definición, esta ciencia se concretaría al estudio comparativo de la información contenida de manera lineal en dichas macromoléculas y de las leyes y mecanismos que rigen su evolución o cambio en el tiempo. Con esta definición quedan fuera muchos trabajos a los cuales la gente se ha referido, de manera general, como evolución molecular. Creo que dichos estudios quedan mejor comprendidos dentro de los caracteres bioquímicos o de la biología molecular de la biología comparada. También, al referirnos a información lineal o secuencial, podemos hablar de su cambio o evolución en el tiempo, sin caer en el problema de hablar de evolución de moléculas, como si fuera una molécula particular o individual la que cambiara. El propio George Gaylord Simpson, uno de los forjadores del neo-darwinismo, cae en esa trampa en su artículo intitulado *Organismos y Moléculas en Evolución* (*Science*, 146 (1964), pp. 1535-1538), el cual comienza afirmando: "Es universalmente reconocido que las moléculas de importancia bioló-

Stephen Jay Gould, paleontólogo estadounidense, aboga por una visión jerárquica de la evolución y considera que la visión gradualista tiene un enfoque reduccionista que quiere extrapolar el comportamiento de la evolución de las poblaciones, hacia un surgimiento de nuevas especies y la macroevolución. Considera, además, que la mayor parte de las nuevas especies no han surgido de manera gradual a través de cambios adaptativos.

gica pueden evolucionar —esto es, pueden cambiar en el curso del tiempo— como lo han hecho los organismos en los que ellos existen. Algunas moléculas, como el trifosfato de adenosina son tan cercanamente universales e invariables como para no sugerirnos una secuencia evolutiva, pero muchas otras seguramente que han evolucionado...". a lo cual se puede responder que si el trifosfato de adenosina cambiara, ya no sería ATP; lo más probable, termodinámicamente, es que evolucionara hacia ADP o AMP; cuando mucho podría terminar gloriosamente, en el mejor de los casos, como aminoacil adenilato.

Hasta ahora, el estudio biológico comparativo nos ha sido indispensable para generar los árboles filogenéticos organizmicos. Entre mayor número de caracteres anatómicos, fisiológicos, bioquímicos, etc., comparemos, mejor será nuestra clasificación. Dentro de este contexto, la información molecular obtenida sobre metabolitos secundarios, vías metabólicas comunes y alternas, etc., deberá necesariamente integrarse al acervo de conocimientos comparativos acumulados para generar una visión evolutiva de los seres. La evolución molecular difiere en este sentido, ya que sin apoyarse en conocimientos alternos de tipo morfológico, fisiológico o bioquímico, puede generar árboles filogenéticos de manera independiente, los cuales son similares a aquéllos generados por la biología comparativa.

Para elaborar dichos árboles se tendrá que comparar solamente la información contenida en un tipo particular de semántida, de un conjunto de especies.

El potencial de la evolución molecular para generar los árboles filogenéticos rebasa con mucho al de la biología comparada. Esta última ciencia no podrá, como la evolución molecular, comparar organismos tan disímiles entre sí como son una bacteria, una planta y un animal superior. Dado también que la caracterización de las bacterias es metabólica y no morfológica, la mejor forma, si no es que la única, de poder seguir las evolutivamente es a través de la evolución molecular.

Con esta ciencia podremos trazar el origen de los genes en el tiempo, caracterizar paleomoléculas, investigar el origen de organelos celulares y simbiosis particulares; darnos cuenta de los flujos de información horizontales interespecíficos y posiblemente llegar a entender el origen de la vida. No quiero que se me tache de reduccionista. Creo, que si bien el potencial de la evolución molecular *per se* para caracterizar las rela-

ciones filogenéticas es tremendo, tendremos que echar mano de todos nuestros conocimientos biológicos para entender dichas relaciones y poder integrar nuestra visión de la vida.

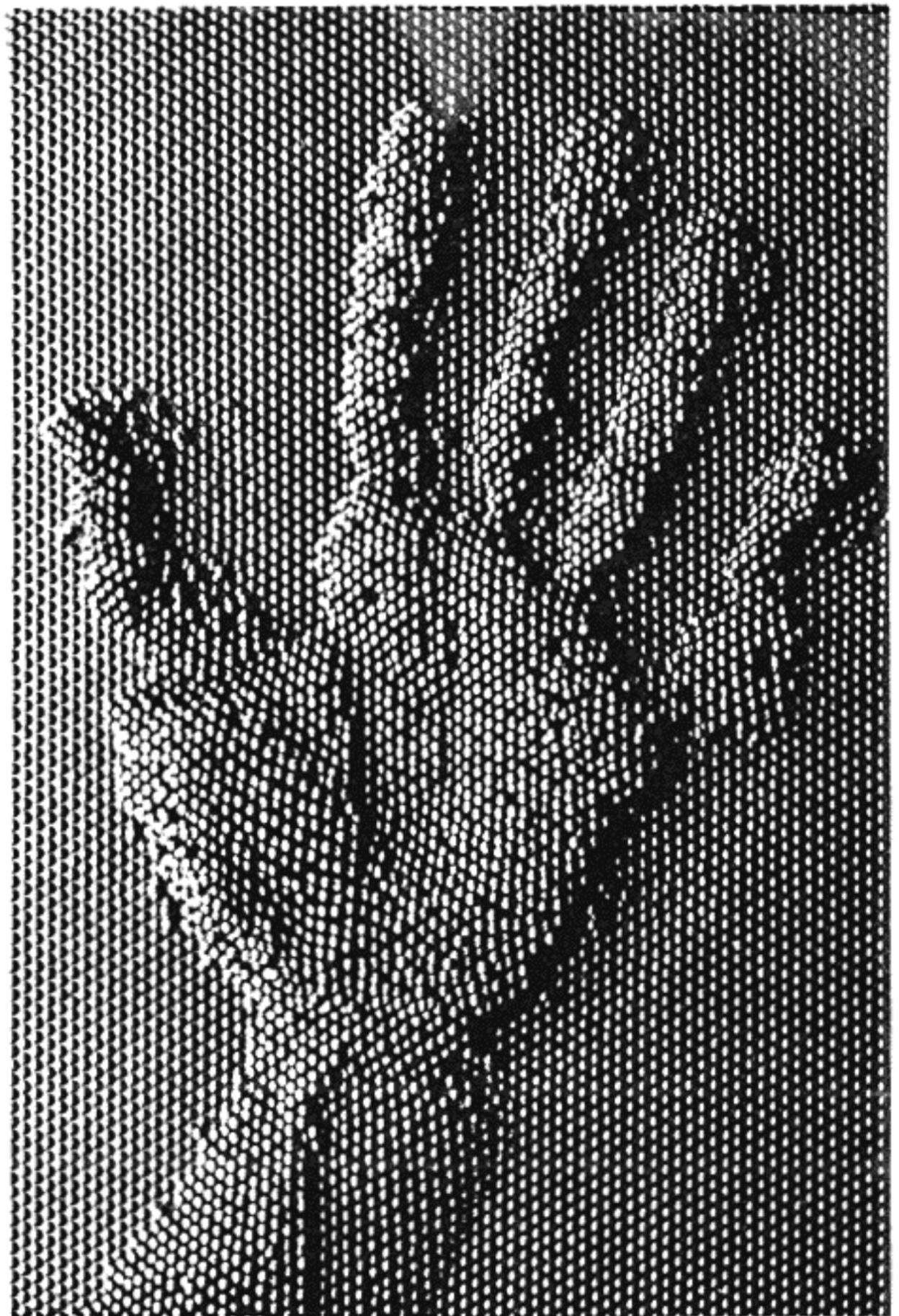
El derecho de nacer. Si hemos definido a la evolución molecular como el estudio evolutivo de las macromoléculas informacionales, tendremos que arrancar su inicio a partir de la década de los años cincuenta, que es cuando realmente se empieza a comprender la estructura de dichas macromoléculas. Nace esta rama de la ciencia a partir de los descubrimientos de la biología y de la genética molecular, así como los de la bioquímica.

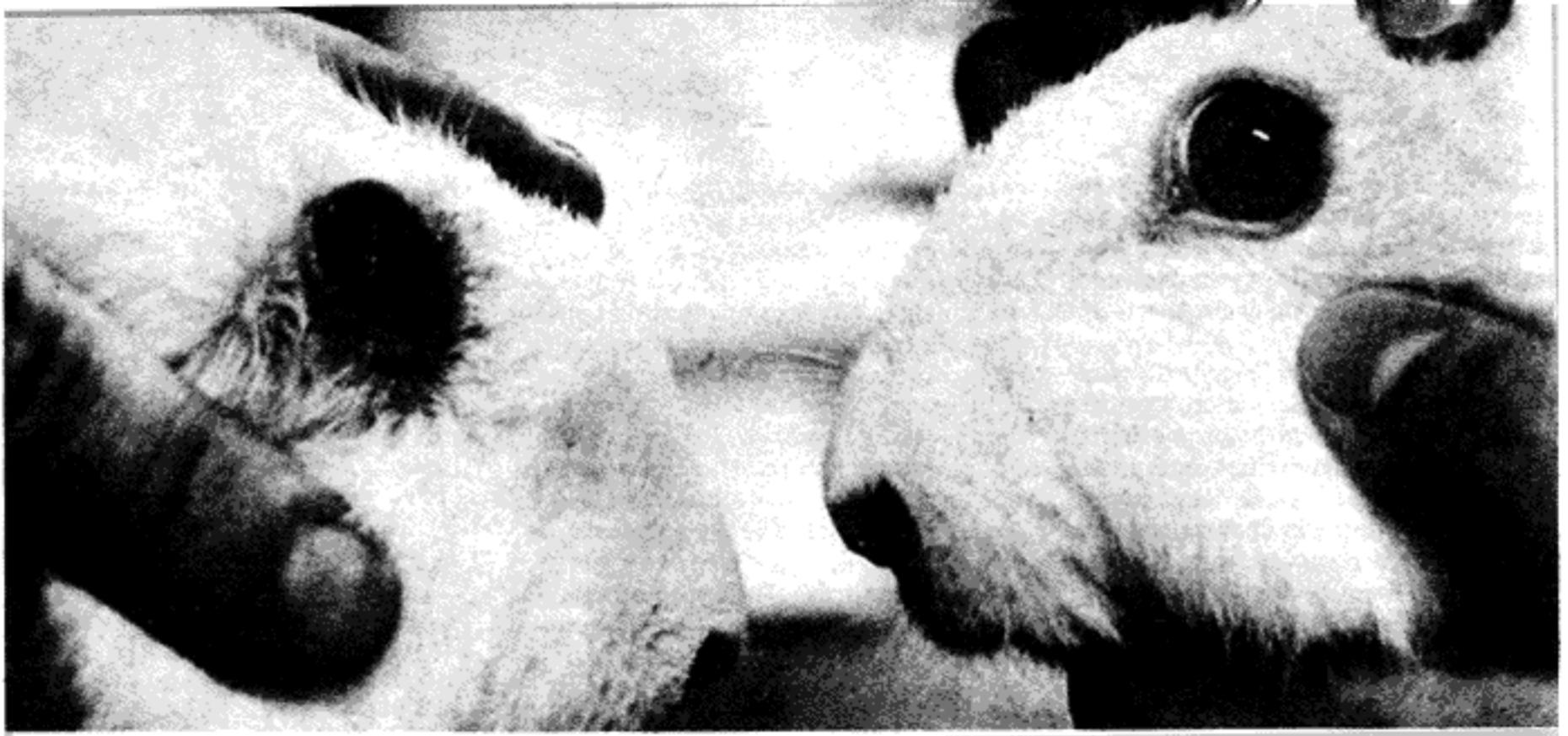
Iniciaremos nuestra historia en el campo de la genética. El avance de la genética clásica, después de medio siglo de progreso, nos señalaba al gene como la unidad no sólo funcional, sino también de recombinación y de mutación del material genético. Se sabía que los genes, portadores de los caracteres hereditarios, estaban colocados de manera lineal a lo largo del cromosoma, y se pensaba que dichos genes eran indivisibles. Estos podían variar de manera brusca, a través de las mutaciones, produciendo una nueva variedad o alelo para determinada función.² Lo que se desconocía es que la indivisibilidad de los genes era debida a las técnicas de observación utilizadas. Recordemos que la visualización del arreglo lineal de los genes en el cromosoma, se hace registrando la frecuencia de recombinación genética entre un par de caracteres o puntos discernibles del cromosoma. Entre más cercanos estén estos puntos entre sí, más improbable es el poder

observar su recombinación. Dado que la genética clásica tiene como objeto de estudio a los organismos eucariontes, principalmente a la *Drosophila* o mosca del vinagre, hay una incapacidad más para observar eventos recombinacionales raros. Es necesario poder trabajar con poblaciones de cientos o miles de millones de descendientes de una cruce genética para poder observar una recombinación intragénica, evento extremadamente improbable de acaecer, debido a la pequeña distancia que separa a los marcadores genéticos. Tuvo que esperarse al advenimiento de la genética molecular, con su manejo de millones de microorganismos para poder aclarar mucho conceptos.³ Los avances principales que se dieron son:

1. Se reconoce a los ácidos nucleicos, principalmente al ADN, como constituyentes del material genético y por lo tanto depositarios de la información hereditaria.
2. Se establece que la función del gene es la de dictar la información para una proteína. Se origina la definición operativa "un gene, una proteína".
3. Debe mencionarse no obstante, en descargo de la genética clásica, que experimentos diseñados con sumo ingenio le han permitido saltar ciertas barreras técnicas para alcanzar también el mapeo intragénico en los eucariontes.

2. Tal vez sea necesario precisar la terminología genética para la mejor comprensión de los párrafos siguientes. Hablamos de marcadores genéticos para referirnos a las mutaciones dentro de un gene que nos permiten seguir su comportamiento en los descendientes de una cruce. Nos referimos al locus para señalar un lugar específico del cromosoma. Alelos son las variaciones de un gene colocadas en el mismo locus de cromosomas homólogos. Finalmente hablamos de mapeo genético para referirnos a la técnica que nos permite conocer el lugar preciso que ocupa un gene a lo largo de un cromosoma. Esta técnica consiste en la observación de la frecuencia de recombinación genética de un par de caracteres. Entre más distantes estén entre sí estos caracteres dentro del cromosoma, su frecuencia de recombinación será mayor.





3. Se realiza el mapeo intragénico, estableciéndose que el gene no es la unidad ni de recombinación genética, ni de mutación. Se considera probable que dicha unidad de recombinación y mutación sea establecida a nivel de uno solo de los pares de nucleótidos que forman el gene. Se reformula la definición operativa de éste como "un gene (cistrón), una cadena polipeptídica", ya que existen proteínas compuestas de varias cadenas polipeptídicas diferentes que por supuesto están codificadas por sus respectivos cistrones.

En los campos de la bioquímica y biología molecular tenemos los siguientes avances:

1. Se reconoce que la naturaleza individual de una proteína está dada por la secuencia de sus residuos de aminoácidos. Dicha secuencia no es de tipo probabilístico sino totalmente determinada para cada proteína en lo particular.
2. Se establece que la información secuencial de una proteína está condicionando su estructura tridimensional. Se postula el modelo de alfa hélice para las proteínas. Se empiezan a conocer las estructuras tridimensionales de las primeras proteínas (mioglobina, hemoglobina).
3. Se reconocen regiones de la proteína o residuos de aminoácidos no involucrados en la actividad (enzimática, hormonal, etc.) o funcionalidad de una proteína. Se comienza a hablar de sitios activos de ésta.
4. Se postula el modelo de la doble hélice para el ADN. Se reconoce, de manera inmediata, que la informa-

ción genética puede estar determinada por la secuencia lineal de pares de bases del ADN. Asimismo se postula que las mutaciones intragénicas pueden originarse por el cambio de un solo par de estas bases.

5. Se empieza a buscar la colinealidad entre la información contenida en el ADN (material genético) y su producto terminal, la proteína. Se habla de un código genético que relacione ambos lenguajes o informaciones.*

Cien años de soledad. Todos los descubrimientos anteriores van condicionando el surgimiento de una nueva disciplina que comienza a comparar la información contenida en los ácidos nucleicos y proteínas, con una visión evo-

lucionista. En 1959, exactamente cien años después de la aparición de *El Origen de las Especies*, aparece un pequeño libro de Christian B. Anfinsen, intitulado *Las Bases Moleculares de la Evolución*. Es a partir de éste que, simbólicamente, hacemos nacer a la Evolución Molecular. Como todo en ciencia, este libro cristaliza ideas que ya llevaban algunos años flotando en el ambiente. Dos años antes ya Francis Crick, en su histórico trabajo donde postuló el Dogma Central de la Biología Molecular, nos anticipa el nacimiento de esta ciencia, a la que él llama *taxonomía proteica* (F. H. C. Crick, Symp. Soc. Exp. Biol., 12 (1957), pp. 138-163).

"Los biólogos deberán darse cuenta que pronto tendremos un sujeto que po-



dría llamarse *taxonomía protéica* —el estudio de las secuencias de aminoácidos de las proteínas de un organismo y la comparación de ellas entre especies. Puede argumentarse que estas secuencias son la expresión más delicada posible del fenotipo de un organismo (esto es, de las características observables en el individuo, determinadas por sus genes) y que vastas cantidades de información evolutiva pueden estar escondidas dentro de ellas”.

Las diferencias entre *El Origen de las Especies* y *Las Bases Moleculares de la Evolución* son enormes. Darwin trabaja por más de veinte años reuniendo datos y aclarando ideas antes de decidirse a publicar su libro. Inclusive cuando lo publica, tiene la intención de llamarle *Abstract*, o sea extracto o resumen de la obra monumental que pensaba hacer. Así, *El Origen de las Especies* nace como Minerva de la cabeza de Júpiter, completo y armado, a un éxito y controversia inmediatos. Es tal vez uno de los mejores *best sellers* del siglo pasado. El libro de Anfinsen por el contrario, nace en estado casi embrionario, sin provocar conmoción alguna. Darwin, como se señaló anteriormente, publica su libro como extracto de un trabajo enciclopédico; Anfinsen casi hace nacer al suyo en el onceavo y último capítulo de su obra, intitulado *Genes, Proteínas y Evolución*. Los diez capítulos anteriores son utilizados para describir los descubrimientos recientes de la genética, de la bioquímica y de biología molecular, necesarios para la comprensión de una idea apenas embrionaria.

Crick, tal vez antes que nadie, había avisado la gran cantidad de información evolutiva que podía ser obtenida del estudio comparativo de las macromoléculas informacionales.

Esta visión era producto en gran medida, de los estudios sobre la secuencia primaria de las insulinas. En otro párrafo de su artículo mencionado anteriormente, nos dice: “Este parecido familiar entre la misma molécula protéica de diferentes especies,⁴ es la regla más que la excepción... Uno de los ejemplos mejor estudiados es aquél de la insulina, por Sanger y sus colaboradores, los cuales han encontrado la secuencia completa de aminoácidos para cinco especies distintas, sólo dos de las cuales (cerdo y ballena) son idénticas. Es interesante notar que las diferencias están todas localizadas en un pequeño segmento de las dos cadenas”.

4. Se refiere aquí al concepto de homología protéica (N. de T.)

Anfinsen también se basa en estos datos, pero va un poco más allá. El nombre de Anfinsen está indisolublemente ligado con los estudios clásicos de la molécula de ribonucleasa. En tales estudios como en otros de esa época, se trataba de discernir si toda la molécula protéica, o solamente alguna de sus partes, era necesaria para llevar a cabo su función. Estos estudios involucraban la modificación selectiva o remoción de determinados aminoácidos. Los resultados fueron claros: sólo determinadas regiones de la proteína eran necesarias o indispensables para su actividad; nace así el concepto de *sitio activo* de una proteína. Combinando esta nueva concepción con la observación, mencionada anteriormente por Crick, acerca de la localización de la variación entre proteínas homólogas, en diferentes especies, Anfinsen llega a una conclusión sorprendente: “Esperaremos encontrar

la variación dentro de una proteína, en las regiones no importantes de ésta”.

Este concepto está perfectamente expresado en un párrafo de su obra, que nos dice: “Una comparación de las estructuras de las proteínas homólogas (proteínas con la misma clase de actividades o funciones biológicas) de diferentes especies, es importante por dos razones. Primero, las similitudes encontradas dan una medida de la estructura mínima que es necesaria para una función biológica. Segundo, las diferencias encontradas nos pueden dar claves importantes acerca de la tasa a la cual las mutaciones exitosas han ocurrido a través del tiempo evolutivo y pueden servir como una base adicional para establecer relaciones filogenéticas”.

El párrafo anterior nos describe no sólo mundos por venir; árboles filogenéticos basados en estudios comparativos de secuencias primarias y los relojes evolutivos —que tanta discusión han suscitado desde 1962— sino un concepto nuevo, que vendría a cuestionar y a estremecer todo el enfoque neo-darwinista: la evolución neutral.

Este concepto está más desglosado en otro párrafo (pág. 143) que nos dice: “Ciertas partes de las moléculas de proteína, biológicamente activas, son relativamente más *dispensables* que otras desde el punto de vista de su función. Mutaciones que conduzcan a cambios en las secuencias de aminoácidos de los últimos tres residuos de la cadena C terminal de la ribonucleasa, por ejemplo, podrían causar poco cambio en la expectativa de vida o en la fertilidad del animal afectado.⁵ Por otra parte, una mutación que conduzca a una modificación crítica en la secuencia del *centro activo* de la enzima bien pudiera ser letal, y el gene, así mutado, no se perpetuaría”.

Este concepto chocaba frontalmente con las concepciones de los neo-darwinistas. Estos pensaban y piensan que todas las mutaciones perpetuadas en un gene deben de ser positivas, es decir, deben de concederle ventajas adaptativas al organismo que las porta. No conciben que las mutaciones neutras puedan ser fijadas evolutivamente. El libro de Anfinsen iniciaba así una controversia que se ha mantenido hasta nuestros días. Ⓢ

5. Previamente, Anfinsen había mostrado que se podían remover enzimáticamente dichos residuos de la ribonucleasa, sin afectar su función.

