

Aportaciones de la genética y la genómica a la teoría evolutiva: ¿necesitamos una nueva síntesis?

Antonio Fontdevila

Grupo de Genómica, Bioinformática y Biología Evolutiva. Departamento de Genética y Microbiología. Universidad Autónoma de Barcelona. 08193 Bellaterra. Barcelona.

E-mail: antonio.fontdevila@uab.es

RESUMEN

La síntesis moderna de la evolución darwiniana, conocida como neodarwinismo, resolvió la adecuación del mendelismo con el darwinismo y demostró la supremacía de la selección natural en la evolución, pero la naturaleza material del gen seguía siendo una incógnita y la evolución de la forma no estaba sustentada por una teoría genética robusta. Desde entonces la base molecular del gen ha quedado descifrada mediante los estudios del ADN, los cuales han permitido conocer la estructura evolutiva del genotipo y entender como ésta es el resultado de la acción conjunta de la selección natural y de la deriva genética poblacional sobre las mutaciones. La teoría neutra de la evolución formaliza estos estudios y ha establecido un reloj molecular para los cambios evolutivos que ha resuelto muchas filogenias contenciosas. El estudio de la secuencia de genomas completos ha profundizado no sólo en la estructura del genoma sino, sobre todo, en la dinámica responsable de dicha estructura. La abundancia de ADN no codificante de proteínas, una sorpresa intrigante, está siendo entendida debido, por una parte, a su valor adaptativo en los mecanismos de regulación génica, y, por otra parte, debido a la fijación de multitud de secuencias de ADN que escapan a la acción de la selección, fruto de la dinámica evolutiva del genoma. Un mecanismo importante de esa dinámica se debe a la movilidad de muchas secuencias, las cuales se insertan a veces en lugares indetectables para la selección, pero que otras veces lo hacen en lugares donde inducen nuevos procesos de regulación y de innovación génica de gran valor adaptativo. Los avances técnicos experimentales han permitido también dar una base molecular a los cambios morfológicos en el desarrollo de los organismos y dar un sentido evolutivo a los mismos. Las fases del desarrollo embrionario, conocidas desde antiguo, se explican ahora por cascadas sucesivas de expresión de genes en intrincadas redes de regulación. Esto ha fundamentado el concepto de unidad de tipo morfológico mediante la detección de numerosas homologías génicas, algunas muy antiguas (profundas) como los genes *hox*, las cuales explican el diseño y la complejidad de los seres vivos mediante procesos evolutivos naturales. El origen y la naturaleza de las especies, ese punto clave de la evolución, también se ha beneficiado de los avances en la genética y en la genómica, sobre todo desvelando el gran flujo génico entre las especies mediante procesos diversos tales como la hibridación y la transferencia horizontal de genes. El concepto de especie, tan debatido tradicionalmente, está siendo enriquecido con estos hallazgos y ha puesto de relieve que la selección natural juega un papel importante en el origen de las especies. En resumen, el proceso investigador en marcha de los últimos cincuenta años desde la publicación del libro “*La Evolución*”, ha afianzado y ampliado nuestra visión sobre la evolución reconstruyendo las ideas darwinistas originales. *eVOLUCIÓN* 12(1): xx-xx (2017).

Palabras Clave: Síntesis moderna, Selección natural, Deriva genética, Reloj molecular, Genoma, Homología génica, Unidad de tipo, Genes *Hox*, Hibridación, Transferencia horizontal.

ABSTRACT

While the Modern Synthesis of Darwinian evolution, often dubbed Neodarwinism, solved the adequacy of Mendelism with Darwinism and posited the primacy of natural selection in evolution, the material nature of the gene still was unknown and the evolution of form was not supported by a robust genetic theory. The DNA studies that followed have worked out the molecular structure of the gene, allowing a more thorough understanding of the evolutionary structure of genotypes and their evolution by the joint action of natural selection and genetic drift. The neutral theory of evolution explains it in a formal way and allows to use a “molecular clock” to solve many contentious phylogenies. Sequencing of whole genomes allowed us to enlarge our view of their structure and to understand their dynamic evolution. The abundance of non-coding DNA sequences, an intriguing surprise, is now explained in part by their role in gene regulation and also because many neutral or nearly neutral DNA sequences escape to natural selection and are fixed by drift. A large proportion of these sequences, as in the human genome, originate from mobile DNA sequences that insert in sites either undetectable by natural selection or where they induce new regulatory changes of adaptive value. Advances in molecular genetics fuelled the understanding of the genetic basis of development, which built the pillars of the evolutionary science of development. Now, the embryological

phases, long known but not genetically ever explained, are the result of serial cascades of expression genes involved in intricate regulatory networks. The concept of unity of morphological type is now bolstered by the detection of numerous gene homologies, some of them very ancient in the genealogies (dubbed as “deep” homologies), which, like the hox genes, explain the design complexity of living beings by means of evolutionary processes. The origin and nature of species, this key issue in evolution, has been enriched by these new developments in genetics and genomics. The concept of biological species has been superseded by new concepts that must cope with the evidence of the large gene flux between species by means of hybridization and/or horizontal gene transfer. Sympatric speciation and hybrid speciation are new scenarios for the origin of species that mainly emerged from this progress in genetics and genomic studies. In sum, the research endeavour of these last 50 years since the publication of “*La Evolución*” book has strengthened and enlarged our view on evolution reconstructing the original Darwinian ideas and filling gaps and omissions of the modern synthesis. *eVOLUCIÓN* 12(1): xx-xx (2017).

Key Words: Modern synthesis, Natural selection, Genetic drift, Molecular clock, Genome, Gene homologies, Unity of type, Hox genes, Hybridization, Horizontal gene transfer.

Lo que se integró y lo que se omitió en la Síntesis Moderna

En 1947 se convocó una conferencia internacional en Princeton (USA) para discutir sobre la evolución desde los campos más diversos, incluyendo la taxonomía, la paleontología, la sistemática y la genética, entre otros. Esta reunión culminaba un periodo de grandes controversias y descubrimientos que se inició a partir del redescubrimiento, a principios del siglo XX, de las leyes de Mendel por tres investigadores independientes: DeVries, Correns y Tschermarck. La conferencia, en la que participaron científicos teóricos y experimentales de gran talla como Dobzhansky, Mayr, Huxley, Simpson, Wright, Sturtevant, Muller, Haldane y Rensch, entre otros, concluyó en un gran acuerdo.

Ernst Mayr (1980) lo resume como un consenso “sobre el modo gradual de la evolución mediante la selección natural como el mecanismo básico y la única fuerza directora”. Había nacido la Síntesis Moderna, también conocida como el Neodarwinismo.

Este acuerdo era el nacimiento de una larga gestación ya anunciado por Julián Huxley (1942) en su libro “*Evolution: The Modern Synthesis*”. Los dos puntos clave de este consenso pueden resumirse así: a) la adecuación de la genética mendeliana a los principios del darwinismo de que la variación heredable no es inducida por el ambiente, sino que su origen (la “mutación”) es al azar respecto a la adaptación (es decir “isotrópica”), y de que, al ser particulada, se mantiene a través de las generaciones; y b) la supremacía de la selección natural en la evolución adaptativa frente a otros procesos que como la mutación, la deriva y la migración también influyen en la evolución. Hay que observar que estos postulados desmienten varios de los conceptos aceptados hasta ese momento sobre la herencia (denominados por Mayr como la herencia blanda), que incluyen la inducción de los cambios genéticos adaptativos por el ambiente (el lamarckismo), el uso y el desuso, las

tendencias internas progresivas (la ortogénesis), o incluso algunas leyes de la herencia (por ej. la herencia de las mezclas). Por consiguiente, Mayr denuncia que “probablemente la mayor contribución de la joven ciencia de la genética consiste en demostrar que la herencia blanda no existe”.

A pesar de este esfuerzo de integración, la Síntesis Moderna omitió (y a veces malinterpretó) muchos temas fundamentales. La naturaleza material (molecular) del gen seguía siendo una incógnita y, aunque los estudios moleculares de la genética tenían ya un cierto relieve y se conocía que el ADN era la molécula de la herencia (Avery et al. 1944), no fue hasta años más tarde que los estudios con bacteriófagos (virus de bacterias) convencieran a la comunidad científica que los genes eran ADN y no proteínas (Hershey y Chase 1952). Pero el descubrimiento de Watson y Crick (1953) fue el broche de oro al proponer la estructura de doble hélice del ADN, la cual podía explicar la capacidad replicativa del ADN, y por consiguiente del gen, y también la aparición de mutaciones puntuales por errores en dicha replicación.

TRANSCRIPCIÓN DEL ADN EUCA RIOTA

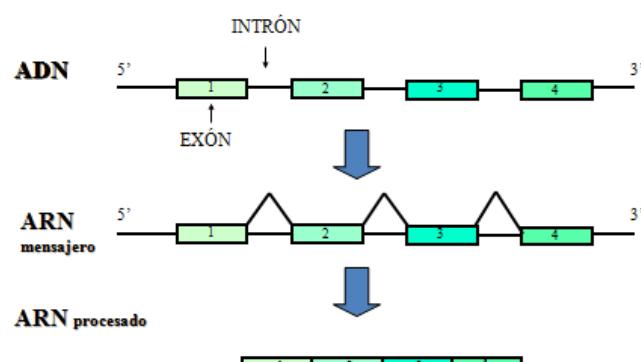


Fig. 1. La secuencia génica del ADN contiene segmentos codificantes (exones representados por rectángulos 1, 2, 3, 4) y segmentos intercalados no codificantes (intrones). Toda la secuencia de ADN se transcribe a una secuencia de ARN, que posteriormente se monta eliminando los intrones dando lugar al ARN procesado que contiene la información que posteriormente se traduce en la secuencia de aminoácidos de la proteína.

EL MONTAJE ALTERNATIVO

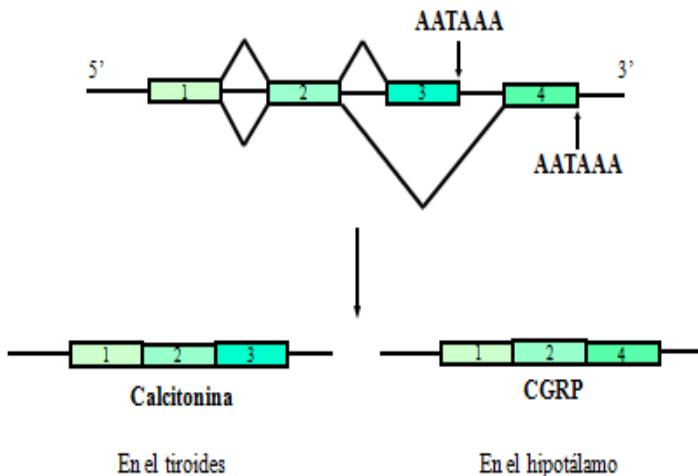


Fig. 2. El montaje de la secuencia de ADN puede hacerse de varias formas alternativas. En la figura se representan dos formas alternativas de un gen, una codifica para la calcitonina que se expresa en el tiroides y la otra para la proteína CGRP que se expresa en el hipotálamo del cerebro.

Aunque la macroevolución (los grandes cambios, principalmente morfológicos, observados en los niveles taxonómicos superiores) entendida como una extensión de la microevolución (los pequeños cambios genéticos en las poblaciones) fue también un consenso en la Síntesis Moderna, nadie sabía si los procesos responsables de los cambios genéticos en las poblaciones eran o no los mismos que generaban los grandes cambios en los planes corporales. Muchos neodarwinistas, aunque no todos, pensaron que los cambios en las frecuencias de los variantes de un gen (alelos) en las poblaciones era lo que importaba, y uno podía obviar el desarrollo como una “caja negra” que transforma dichos variantes genéticos en caracteres sujetos a la selección natural. Aunque ya existían numerosos trabajos embriológicos que sustentaban la teoría evolutiva, ya fuera porque los embriólogos ignoraban los genes del desarrollo, porque los neodarwinistas se equivocaron en valorar los procesos del desarrollo en la evolución o por ambas cosas, la genética y el desarrollo estuvieron divorciados prácticamente hasta la era molecular. Esta fue una de las grandes omisiones de la Síntesis Moderna de la que hablaremos más adelante.

Algunas aportaciones del enfoque genético molecular a la evolución

Hoy en día sabemos mucho sobre la naturaleza de los genes gracias a los grandes avances que sucedieron a los descubrimientos pioneros sobre el funcionamiento y la estructura del ADN. Las proteínas como promedio tienen un tamaño parecido en todos los eucariotas, pero esto no es

así con la longitud de los genes que las codifican. En la mayoría de los genes eucariotas el ADN está formado por secuencias codificantes (los exones) intercaladas por secuencias no codificantes (los intrones) que pueden ser muy largas. Así, en los humanos (y en la mayor parte de mamíferos) el intrón promedio es muy largo (mayor de 4Kb, una Kb equivale a mil bases de ADN), mayor que en la mayoría de invertebrados, mientras que los exones humanos casi nunca exceden los 300 pares de bases (pb). Esta arquitectura produce un paisaje génico en el que los diminutos exones parecen islas en un inmenso océano de intrones.

¿Tiene algún significado evolutivo esta especial organización génica? Sabemos que después de la copia del ADN (transcripción) a ARN mensajero (ARNm), este debe ser procesado (montado, “spliced” en inglés) mediante un mecanismo de “corte y pegado” que une los exones transcritos después de eliminar los intrones, también transcritos. La molécula de ARN procesado es la que lleva la información codificante al ribosoma donde se sintetizan las proteínas. El montaje del gen depende de mecanismos muy precisos que reconocen los extremos del exón y son específicos de tejidos celulares. Esta especificidad permite que se produzcan montajes alternativos del mismo gen que generan una gran cantidad de transcritos diferentes y por consiguiente de proteínas, lo cual aumenta la diversidad por cada gen (Figs. 1 y 2). Este mecanismo genera variabilidad genética y contribuye a la complejidad de los organismos, pero no es el único. La regulación de la expresión de los genes dirigida por otras secuencias génicas que constituyen una fracción importante del genoma, y de las que hablaremos más adelante, también permite el complejo desarrollo de los organismos.

En 1966 dos investigadores de la Universidad de Chicago (Hubby y Lewontin 1966), utilizando la técnica de la electroforesis, demostraron que la variabilidad genética medida por la diferente movilidad de las isoenzimas codificadas por un mismo gene (de ahí llamadas aloenzimas o alozimas) desvelaba una gran variabilidad genética en las poblaciones. Los genéticos de poblaciones no podían explicar el mantenimiento de toda esta variabilidad molecular debido al gran lastre mutacional que conllevaba y que llevaría a la extinción de las poblaciones si toda ella estuviera sujeta a la selección natural. La solución de esta incógnita la proporcionó Kimura (1968) el cual postuló que la mayoría de estas variantes alozimicas eran neutras, es decir no eran detectadas por la selección natural porque no cambian la aptitud (“fitness” en inglés) de los organismos que las contienen (Fig. 3). La teoría neutra de la evolución, como se la designó, se basa en una formalización compleja, y en su versión más sencilla demuestra que la tasa de

LA ESTRUCTURA MOLECULAR DEL GENOTIPO

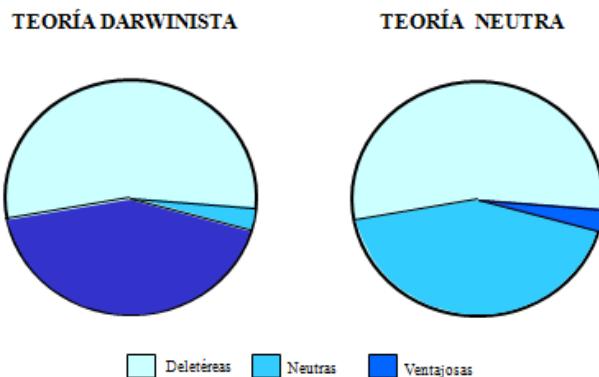


Fig. 3. Representación de la estructura del genotipo según las hipótesis darwinista i neutral. En ambas la mayoría de mutaciones son deletéreas, pero en la darwinista las ventajosas superan a las neutras, mientras en la neutral son éstas las más abundantes, dentro de las no deletéreas.

sustitución evolutiva de un mutante neutro es igual a su tasa de mutación. En este caso no es la selección natural la causante de la evolución génica sino el efecto aleatorio que ocurre en la transmisión de los genes de una generación a otra debido al tamaño finito de las poblaciones, un proceso evolutivo llamado deriva genética.

Una de las aplicaciones más importantes de esta teoría es que proporciona un reloj molecular para calibrar la genealogía de la evolución de las especies. Obsérvese que si la tasa de mutación es constante, también lo es la tasa de sustitución a lo largo del tiempo evolutivo. Aplicado a las secuencias de ADN, formadas como sabemos por eslabones alineados de nucleótidos, el tiempo relativo de divergencia entre dos secuencias vendrá reflejado por el número de sustituciones neutras de nucleótidos entre ellas. Si podemos calibrar el origen de un eslabón de una serie evolutiva mediante métodos independientes como el registro paleontológico, los organismos de la serie pueden ordenarse perfectamente utilizando ese reloj molecular. La aplicabilidad de este método se apoya en que la gran mayoría de sustituciones nucleotídicas son neutras, lo cual no es del todo cierto pero que con algunas correcciones puede aplicarse, y lo ha sido, con gran éxito (Fig. 4). Por ejemplo, hace unos 30 años el origen del linaje humano se databa en unos 12 millones de años (ma). Este cálculo se basaba en que un grupo de fósiles denominados *Ramapithecus*, de una antigüedad entre 9 y 12 ma, parecían presentar caracteres morfológicos derivados compartidos con *Homo*. Esta antigüedad fue corregida, mediante estudios moleculares, primero utilizando proteínas séricas y moléculas inmunológicas, pero sobre todo con secuencias de ADN, que databan la divergencia entre humanos y chimpancés en sólo unos 5 millones de años. Estos resultados contradictorios se zanjaron a

favor de las evidencias moleculares al reanalizar los datos paleontológicos.

El genoma dinámico y su impacto en evolución

La teoría neutral de la evolución molecular y la comprensión de la evolución de los mecanismos génicos son dos de los muchos ejemplos de cómo se ha enriquecido nuestra comprensión de la evolución desde la irrupción de la biología molecular hace unos 60 años.

En 2001 se publicaron dos borradores muy incompletos de la secuencia del genoma humano, uno por el *Consorcio Internacional del Genoma Humano* en el que colaboraron muchos laboratorios y el otro por la empresa privada *Celera*. Estas secuencias tuvieron que mejorarse y no fue hasta el 2003 cuando pudimos contar con una secuencia aceptable. Había nacido el genoma humano; desde entonces se ha ido perfeccionando y actualmente conocemos además el genoma de muchas especies. Esto es debido sobre todo al avance de las técnicas de secuenciación y ensamblaje, y también a su progresivo abaratamiento. Cuando observamos el contenido del genoma humano nos llama la atención que únicamente una fracción pequeña (1.5 %) del mismo es codificante, es decir codifica para proteínas; el resto contiene secuencias diversas, la función de muchas de las cuales sigue siendo una

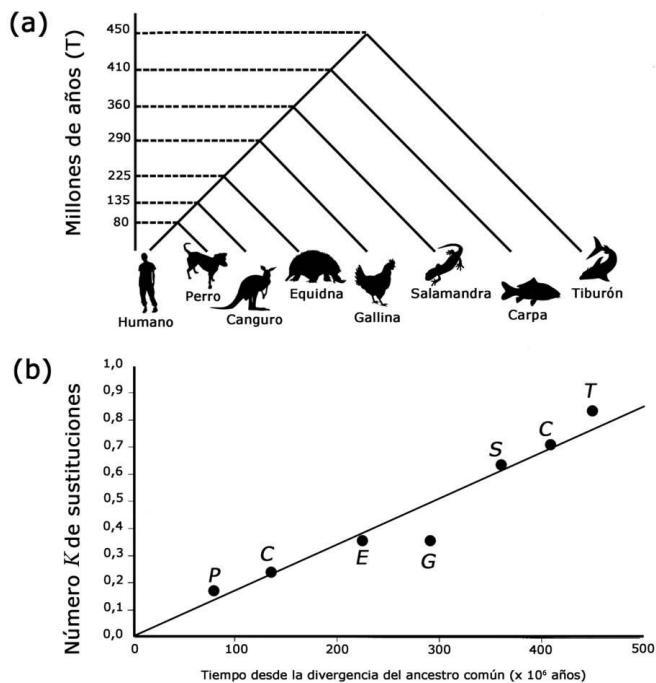


Fig. 4. El reloj molecular. En (a) se muestra un árbol filogenético de varias especies de vertebrados calibrado para el tiempo de divergencia en millones de años (T). En (b) se representa, para la cadena alfa de la hemoglobina, la relación entre el número medio de sustituciones de aminoácidos (K) desde la separación del linaje humano y del de cada especie, y el tiempo de divergencia en millones de años. La regresión lineal es significativa, lo cual indica que la tasa de sustitución es constante. *Tomado de Kimura (1983), con permiso de Cambridge Univ. Press.*

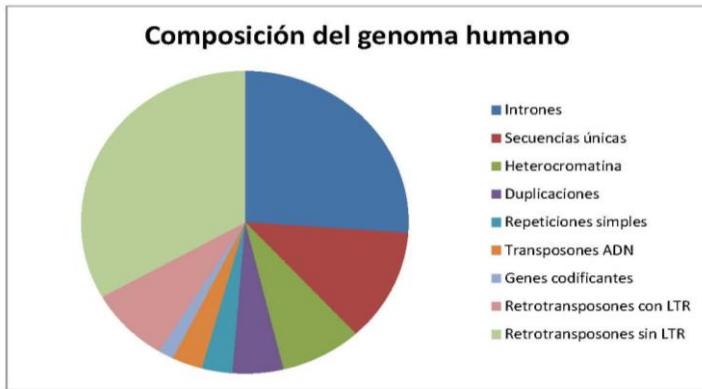


Fig. 5. En el genoma humano los genes codificantes de proteínas ocupan una pequeña fracción, el resto son secuencias no codificantes como los intrones y una serie de secuencias diversas entre las que sobresalen por su abundancia las derivadas de elementos transponibles (transposones ADN y retrotransposones). Muchas de estas secuencias se transcriben a moléculas implicadas en la regulación génica como diversas clases de ARNs, pero de otras se desconoce todavía su papel, sin descartar que una parte importante del genoma pueda ser ADN “chatarra”, sin funcionalidad adaptativa, acumulado evolutivamente por haber escapado a la acción de la selección. (ver texto para más detalles).

incógnita. Cabe señalar que algunas secuencias no codificantes participan en la codificación, como los intrones, y también algunas secuencias codifican ARNs que están implicados en la regulación génica y en la síntesis proteica (hasta un 5%). Otras secuencias se encuentran repetidas en tandem y algunas cooperan en la estructura que engloba el ADN y lo empaqueta en los cromosomas, como la heterocromatina (Fig. 5).

Pero en el caso del genoma humano la mayor parte del ADN no codificante (casi el 45 %) está formado por elementos transponibles (ETs). Estas secuencias pueden moverse y ocupar distintas posiciones en el genoma, ya sea transcribiéndose primero a ARN y retrotranscribiéndose después a ADN (retrotransposones), el cual se inserta en un lugar distinto, o bien escindiéndose el ADN y transponiéndose al nuevo lugar (transposones de ADN). Un experimento pionero de mediados de 1940 con maíz llevó a McClintock, una citogenética vegetal de la Carnegie Institution de Washington, a la conclusión de que muchas mutaciones eran debidas a la inserción de secuencias móviles de ADN en genes normales (Fig. 6a). A pesar de que sus experimentos eran impecables, la comunidad científica de su tiempo, preocupada en elaborar mapas génicos, no aceptó la realidad de estos elementos móviles que venían a trastocar la fijeza de la posición de los genes, su locus, como dió en llamarse. Hoy en día, nadie puede negar la abundante presencia de estas secuencias y no sólo su valor como agentes mutacionales por inserción, sino también su papel como reguladores en el desarrollo (Fig. 6b), algo que McClintock ya adelantó.

La mayoría de las inserciones en zonas codificantes son deletéreas, pero algunas pueden resultar beneficiosas. La mariposa *Biston betularia* presenta un fenotipo normal blanco (*typica*) (Fig. 7) que resulta críptico con el sustrato claro de los troncos de muchos árboles, como los abedules, lo cual la protege de la depredación por los pájaros. Existe una forma oscura a muy baja frecuencia, denominada *carbonaria*, que está sujeta a una fuerte selección por depredación sobre un sustrato claro. A mediados del siglo XIX, esta protección se hizo cada vez menos eficaz a medida que los contaminantes de la industrialización ennegrecieron los troncos de dichos árboles en Inglaterra. La forma *carbonaria* aumentó de frecuencia en las poblaciones a medida que el grado de contaminación se hacía mayor, debido a que pasaba más desapercibida para los pájaros depredadores. Este espectacular cambio de frecuencias en el polimorfismo de color, denominado melanismo industrial, es un ejemplo de texto para demostrar la dinámica de la selección natural en la naturaleza sobre las mutaciones favorables como la cípsis de la forma *carbonaria* sobre un sustrato oscuro debido a la contaminación. Se ha podido localizar el locus *carbonaria* en una región de ADN de 200 kilobases (kbs), pero la identidad y la naturaleza de la diferencia entre ambas secuencias, *carbonaria* y *typica*, así como la naturaleza funcional del gen, no se han empezado a conocer hasta hace poco (van't Hoff et al. 2016). Ahora sabemos que la mutación se

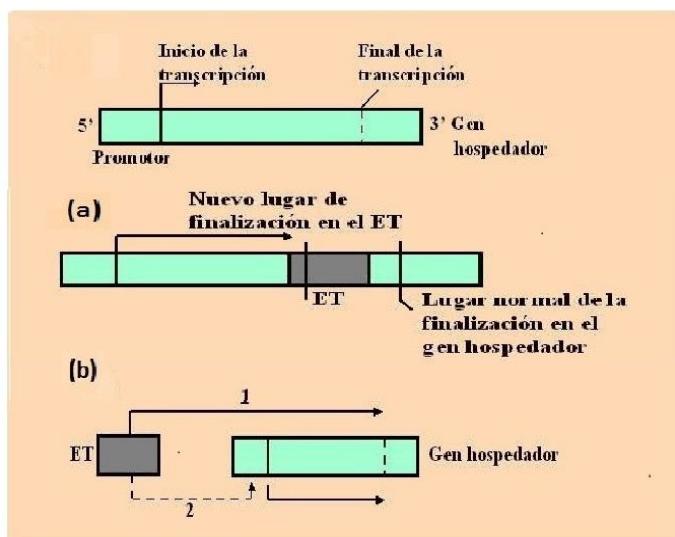


Fig. 6. Esquema de un gen hospedador con indicación del inicio y el final de la transcripción. (a) La inserción de un ET en el interior de un gen puede provocar diversos tipos de errores en el descifrado del código del gen. En el esquema se representa un ejemplo de error por interrupción de la transcripción debido a que el ET introduce un lugar de finalización. (b) En este caso el ET se inserta fuera del gen en posición cis (corriente arriba) y puede llevar una secuencia de iniciación de la transcripción generando un ARN de transferencia (1) distinto. Esta inserción puede generar una mutación deletérea, pero también puede producir una mutación reguladora favorable al modificar (2) el inicio normal de la transposición.



Fig. 7. Formas oscuras y claras de *Biston betularia* sobre troncos contaminados (derecha) por hollín y sin contaminación (izquierda). Obsérvese la protección diferencial frente a los depredadores debido al efecto críptico de ambas formas. Tomado de *Darwin:100 Anys. Diputació de Barcelona/Àrea de Cultura* (1982).

debe a la inserción de un largo ET, repetido en tandem, dentro del primer intrón del gen *cortex* que ocurrió alrededor de 1819, lo cual es consistente con los registros de la expansión del melanismo industrial. También empezamos a saber que esta inserción produce un aumento de la transcripción del gen, cuyo producto proteico juega un importante papel en la regulación del ciclo celular durante el desarrollo temprano del disco imaginal del ala.

La potencia metodológica de la era genómica está revelando cada vez más ejemplos de cambios reguladores promovidos por inserciones de elementos transponibles. Aunque las ideas visionarias de McClintock (1984), formuladas hace más de medio siglo, han sido continuamente sustentadas por numerosas observaciones (Kidwell y Lisch 2000), no ha sido hasta poder tener secuencias genómicas completas cuando hemos observado que muchos genes activos contienen ETs que influyen en su regulación. En humanos, por ejemplo, más de 200.000 *Alus* (un retro-transposón) están en los genes y más del 20% de nuestros genes contienen ETs o secuencias derivadas de ETs en regiones flanqueantes no codificantes pero con funciones reguladoras (Jordan et al. 2003). Puesto que la mayoría de inserciones son muy antiguas, anteriores a la radiación de los mamíferos o incluso más ancestrales, la acumulación masiva de cambios mutacionales en ellas hace difícil detectarlas. A pesar de estas dificultades, hemos podido demostrar el valor adaptativo de inserciones recientes en *Drosophila* cooptadas para regular la expresión génica. En *Drosophila melanogaster* la resistencia al DDT se debe a la sobreexpresión del gen del citocromo *Cyp6g1*. La resistencia a insecticidas es un ejemplo de cómo podemos observar la acción de la selección natural en un corto espacio de tiempo. Daborn y su equipo en la Universidad de Melbourne observaron que la regulación acentuada de este gen estaba correlacionada con la presencia de una larga secuencia terminal repetitiva (LTR,

acrónimo en inglés) de un ET denominado *Accord* (Daborn et al. 2002). Aunque correlación no implica necesariamente causación, posteriormente el mismo equipo (Chung et al. 2007) usando moscas transgénicas demostró que la LTR de *Accord* contenía secuencias responsables de la sobreexpresión de *Cyp6g1* en los tejidos implicados en la detoxificación del insecticida. Este trabajo pionero ha sido reforzado por otros trabajos de evolución paralela de la resistencia a insecticidas mediante otras inserciones de ETs en el mismo gen en especies distintas de *Drosophila* (Schlenke y Begun 2004).

La fuerza evolutiva del ADN chatarra

Durante mucho tiempo se ha sostenido que la gran abundancia de ADN genómico no codificante era básicamente producto de la fijación por deriva genética de secuencias neutras o casi neutras que escapan a la selección natural purificadora (Lynch 2007). Por eso ese ADN fue calificado de chatarra (“*junk DNA*” en terminología inglesa). En muchos genomas, incluido el nuestro, gran parte de esta “chatarra” está formada por ETs. Sin embargo, dado que muchos de estos ETs están insertos en los genes y su potencial mutagénico deletéreo es enorme, como lo atestigua el hecho de que más de 20 enfermedades humanas pueden explicarse por inserciones de *Alus*, cabe preguntarse como nuestro genoma puede soportar tal lastre mutacional negativo por inserción. Una posible explicación puede deducirse del hecho que actualmente la capacidad de transposición de nuestros ETs es muy baja, lo cual hace que solo un 2 por mil de nuestras mutaciones se deban a inserciones de retroelementos. Esto no ha sido así siempre; de hecho sabemos que hace unos 40 ma, durante la radiación de los primates, hubo una explosión de transposición de *Alus* (Bailey et al. 2003). Desde entonces nuestro genoma ha evolucionado reprimiendo esta alta tasa de transposición en un proceso que se ha denominado de “domesticación”.

La baja transposición actual de los ETs ha llevado a muchos investigadores a postular que su valor evolutivo era negligible. Sin embargo, muchos estudios recientes no apoyan esta afirmación. En primer lugar, los ETs no precisan estar activos para aparearse entre copias que ocupen diferentes posiciones y promover la recombinación entre ellas (Fig. 8) generando nuevas reordenaciones genómicas tales como grandes duplicaciones e inversiones, y también reordenaciones de pequeños fragmentos de hasta 250 kbs de ADN (conocidos como “*low copy repeats o LCR*” en inglés). La abundancia en exceso de *Alus* en estos LCRs y en sus flancos apoya su papel en la evolución de dichas repeticiones. En segundo lugar, sabemos que una gran parte de genes (en humanos del 40-60 %) presentan

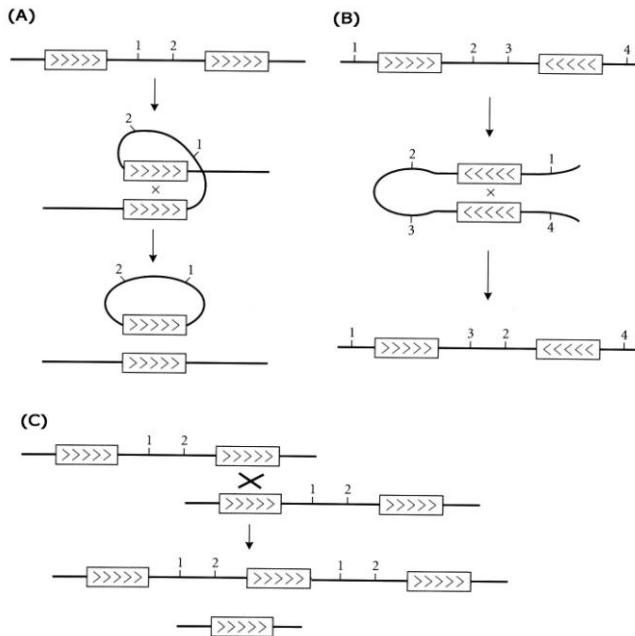


Fig. 8. Esquema de como la recombinación ectópica entre ETs genera delecciones (A: cuando ambas inserciones tienen la misma orientación), inversiones (B: cuando están en orientaciones opuestas) y duplicaciones (C: cuando están en cromosomas distintos). Tomado de Fontdevila (2011) con permiso de Oxford Univ. Press.

montajes alternativos, lo cual hace que organismos complejos como ratones y humanos puedan evolucionar nuevas funciones proteicas sin necesidad de aumentar el número de genes (Fig. 2). Está demostrado que los *Alus* insertos en muchos intrones humanos juegan un papel relevante en los patrones de montaje del ADN. En particular se estima que al menos un 5% de los exones que experimentan montaje alternativo han evolucionado a partir de inserciones de *Alus* en un proceso de “exonización”. La exonización es un mecanismo muy corriente; en el caso de los *Alus* un simple cambio mutacional en un par de bases en el lugar de montaje es suficiente para generar un exón a partir de un *Alu*. Es preciso señalar que muchas de estas mutaciones son probablemente deletéreas y generan enfermedades en humanos, como en el caso del síndrome de Alport en que la mutación consiste en la presencia de un exón *Alu* en todos los transcritos, lo cual se traduce en un colágeno defectuoso.

La reorganización es el proceso que subyace en gran parte de la evolución del genoma. Puede observarse desde grandes reorganizaciones, por ejemplo duplicaciones cromosómicas o de genomas completos, hasta pequeños rearreglos, tales como LCRs o transposiciones de ETs. La estructura interrumpida del gen eucariota sugirió que muchos evolucionistas propusieron que los exones podrían ser las unidades constructivas de los genes, de modo que el ensamblaje de los exones se propuso como un mecanismo evolutivo. Esta hipótesis del “barajado de exones” (“exón shuffling” en inglés) se basa en dos observaciones. La primera es que a menudo cada

dominio de una proteína se corresponde con un exón de su gen codificante y que muchos complejos proteicos se construyen reuniendo diferentes dominios, algunos de ellos repetitivos y cada uno con una función específica, que están codificados por un número equivalente de exones. La segunda es que sabemos que los intrones recombinan debido a su homología de un modo análogo a la recombinación promovida por los ETs. El resultado final de la recombinación de intrones es el barajado de los exones para formar un nuevo gen (Fig. 9).

En resumen, la historia evolutiva del genoma ilustra su capacidad para generar variabilidad genética a través de diversos mecanismos como la recombinación desigual, la inserción por transposición, la exonización, o el barajado de exones, entre otros. Este dinamismo genómico, en gran parte debido a los ETs, genera muchas veces nuevas funciones, pero al mismo tiempo es responsable otras veces de fenotipos anómalos, como en cualquier fenómeno mutacional. Así, los ETs poseen una doble acción, positiva y negativa, y es la selección natural la que determina si una inserción (o cualquier otro producto de su dinámica) proporciona una ventaja selectiva al individuo para que prosiga su evolución.

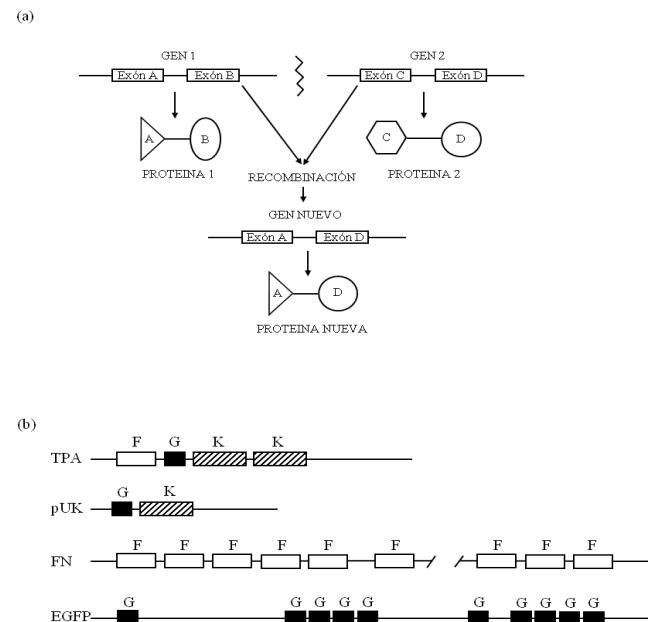


Fig. 9. (a) Esquema de la evolución proteica por ensamblado de dominios proteicos (A, B, C, D) como resultado de la recombinación de exones. (b) Ejemplos de ensamblado de dominios por recombinación de exones y duplicación. Los genes de la fibronectina humana (FN) y el factor precursor del crecimiento epidérmico (EGFP) evolucionaron por duplicación de múltiples copias de exones codificadores de dominios proteicos (F y G, respectivamente). Estos exones de dominios codificantes se encuentran en otros muchos genes; por ejemplo el activador plasminogénico tisular (TPA) evolucionó por recombinación de tres dominios de exones codificantes: F (de FN), G (de EGFP) y K (el dominio Kringle en el gen codificador de la proteína ApoA). También el gen de la prourokinasa (pUK9) evolucionó ensamblando dos exones (G y K). Tomado de Fontdevila (2011) con permiso de Oxford Univ. Press.

La evolución de la forma

Ausente de la Síntesis Moderna, la evolución de la forma fue ya para Darwin una de sus preocupaciones más acuciantes. La embriología era una disciplina muy apreciada por Darwin, el cual la consideraba como uno de los pilares del cambio evolutivo. Así lo manifiesta cuando escribe: *"La embriología adquiere un gran interés, cuando miramos al embrión como una imagen, más o menos oscura, de la forma ancestral común de cada gran clase animal"* (Darwin 1859). La descendencia con modificación resume el proceso evolutivo *sensu Darwin*, y de ella se deduce la unidad de tipo, como ya anticipó Darwin en 1842 (Darwin 1842). Si existe un nexo heredable (genético) entre los distintos linajes evolutivos que se remonta a un origen común, todos los seres vivos deben compartir una unidad de tipo. Pero sin una teoría de la herencia, e incluso después de la formulación de la teoría mendeliana en la primera mitad del siglo XX, fue imposible sustentar una teoría unificada de la biodiversidad. El nacimiento de esta teoría tuvo que esperar la llegada de la genética molecular. En ningún lugar es más evidente la unidad de tipo que en el reciente descifrado de las redes de los genes del desarrollo. No ha sido hasta las últimas décadas cuando la genética se ha incorporado de lleno en los estudios del desarrollo, impulsando un espectacular avance en la teoría de la evolución. Este cuerpo de conocimientos, denominado biología evolutiva del desarrollo (*evolutionary developmental biology* en inglés, o su acrónimo “EvoDevo”), está desvelando los mecanismos más básicos, desconocidos por Darwin y por la Síntesis Moderna, que explican como la selección natural actúa en el origen de las “formas innumerables”, en palabras de Darwin, que han evolucionado en nuestro planeta.

Sin embargo, el trabajo de los grandes anatómistas y embriólogos del siglo XIX fue de gran ayuda para sugerir que la miríada de formas corporales podía reducirse a unos pocos tipos o quizás a uno solo. Desde siempre la búsqueda de homologías, es decir las semejanzas corporales que derivan de un antepasado descendiente común, ha sido una tarea difícil. Y esto por dos razones. En primer lugar, si el tiempo de divergencia es grande, los cambios en la estructura corporal es de tal magnitud que las semejanzas son difíciles de detectar y a menudo las homologías no son aparentes en las estructuras adultas y solo lo son en los estadios tempranos embrionarios. Un ejemplo de esto lo constituye el tipo cordados (filum Chordata, en versión científica), al cual pertenecemos los vertebrados (mamíferos, aves, reptiles, anfibios y peces) a pesar de nuestras diferencias observadas superficialmente. Las diferencias con otros cordados son todavía más acusadas. El anfioxo es un pequeño cordado invertebrado marino de 5-8 cm de largo,

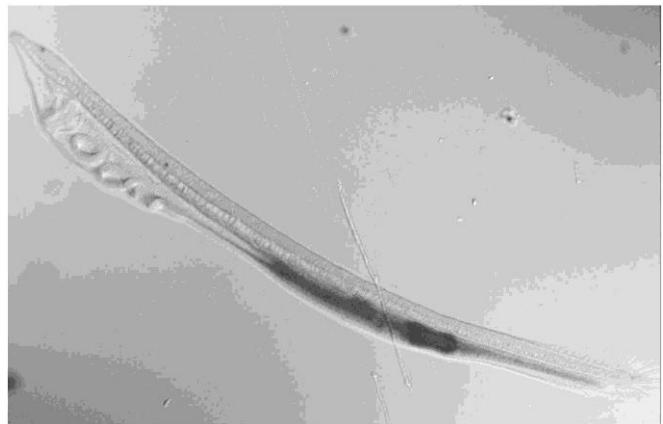


Fig. 10. Imagen de un anfioxo mostrando los tres caracteres diagnósticos de los cordados. *Cortesía de Jordi García Fernández.*

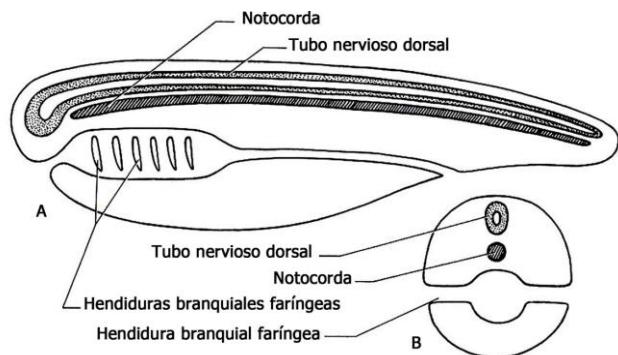


Fig. 11. Dos vistas (A: lateral; B: corte en la región branquial) de un cordado esquemático mostrando las tres estructuras corporales diagnósticas: el cordón nervioso, el notocordio y las hendiduras branquiales. Cuando embriones, nosotros tenemos las tres, pero perdemos nuestro notocordio y las hendiduras branquiales en el desarrollo temprano. El cordón nervioso da origen a nuestros cerebro y médula espinal. *Tomado de Fontdevila (2011) con permiso de Oxford Univ. Press.*

sin cabeza, que apenas se parece a los vertebrados (Fig. 10). Sin embargo, comparte con ellos algunas estructuras fundamentales, como un tubo nervioso dorsal, una notocorda tubular y hendiduras branquiales (Fig. 11), las cuales se encuentran siempre presentes en los embriones, pero pueden perderse en el estado adulto, como la notocorda y las hendiduras branquiales en nuestra especie. Por otra parte, los cambios divergentes no sólo se manifiestan en la estructura sino en la función. Por ejemplo, la transformación de las mandíbulas de reptiles en los huesecillos del oído medio de mamíferos es un excelente ejemplo de este tipo de homología. Cuando una estructura ancestral se modifica para realizar una nueva función adaptativa se dice que esta estructura ha sido “co-optada”.

Estas dificultades no fueron óbice para arredrar a los grandes anatómistas y embriólogos del siglo XIX, los cuales hicieron un gran trabajo en la definición de los tipos corporales a través del

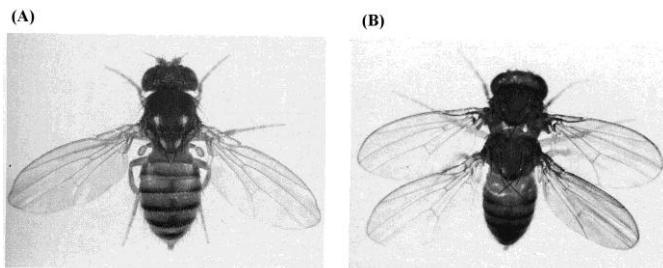


Fig. 12. Mutante homeótico *Ultrabithorax* (*Ubx*) de *Drosophila* (B) en el que el tercer segmento torácico se ha transformado en otro segundo segmento torácico con alas en vez de halteros, como se observa en el fenotipo normal de *Drosophila* (A). Cortesía de Pamela H. Lewis, viuda de Edward B. Lewis.

estudio de las homologías. Entre ellos sobresale Georges Cuvier quien en el Museo de Historia Natural de París puso los fundamentos de la anatomía comparada y redujo toda la biodiversidad animal a cuatro planes corporales que denominó Vertebrata (vertebrados), Mollusca (moluscos), Articulata (artrópodos) y Radiata (animales con simetría radiada). Cuvier consideró que estos tipos eran independientes y no podía existir ninguna posibilidad de transformación de uno a otro, de modo que “la realidad de la gradación a gran escala es un espejismo”, en sus propias palabras. La búsqueda de semejanzas entre los animales estuvo inspirada por los trabajos pioneros de muchos biólogos alemanes, los cuales, con el poeta y científico Goethe en primera línea, fundaron una escuela llamada “*Naturphilosophie*” que veía la biodiversidad como integrada por tipos ideales independientes, denominados arquetipos, a partir de los cuales todas las demás formas eran variaciones. Estas ideas fueron consideradas por algunos como pre-evolucionistas, pero esto no es cierto por el hecho de que la única explicación del origen de estos arquetipos era la creación independiente, tal y como defendían sus defensores, entre los cuales destaca el anatómico británico Richard Owen. Es cierto que unos pocos anatómicos como Etienne Geoffroy Saint-Hilaire llegaron a avanzar que existía una unidad de tipo en todas las formas animales, pero la idea generalizada de la época era que a lo sumo existían unos planes corporales independientes, lo cual negaba la transformación de las especies, *sensu Darwin*.

Esta situación desembocó en un divorcio entre la macroevolución, protagonizada por los estudios morfológicos y embriológicos, y la microevolución, que incorporó la genética mendeliana a la evolución darwinista, lo cual trató de ser superado en el consenso de que la macroevolución podía considerarse como una extrapolación de la microevolución según la Síntesis Moderna. Este consenso no satisfizo a muchos y el divorcio continuó hasta que la genética y el desarrollo se encontraron en la era molecular, como hemos indicado antes.

De hecho el descubrimiento de los genes del desarrollo es antiguo y precede a la era molecular. En 1915 Calvin Bridges, un miembro del equipo de genéticos liderado por Thomas H. Morgan en la Columbia University (EEUU), describió un mutante espontáneo en *Drosophila melanogaster* con dos pares de alas, siendo el segundo par extra una modificación de los pequeños corpúsculos redondeados torácicos denominados halteros (Fig. 12). Este mutante fue denominado “bitorax” porque parte del haltero se había transformado en tejido alar como si la mosca hubiera duplicado un segmento torácico. Puesto que normalmente la estructura que ocupa un lugar inadecuado mimetiza otra estructura, estos mutantes se denominaron “homólogos” (en griego *homeos* significa similar). Estos mutantes “monstruosos” no eran nuevos, muchos de ellos fueron descritos ya en 1894 en el libro “Material para el estudio de la variación” por William Bateson en organismos diversos desde abejorros a cangrejos, pasando por mariposas, ranas, e incluso humanos. Lo interesante de estos mutantes para los genéticos era que su aparente complejidad era debida a la alteración de uno o unos pocos genes, sugiriendo que la diferenciación de las partes corporales parecía controlada

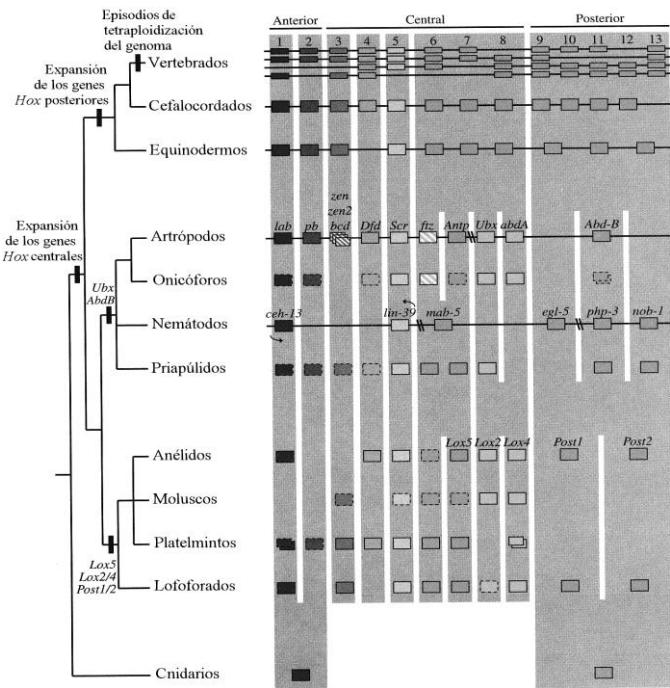


Fig. 13. El árbol filogenético de los filos animales (izquierda) se compara con la distribución de los genes Hox (derecha). Se observa cómo estos genes se han expandido a partir de dos genes ancestrales en el filo Cnidaria hasta organizarse en tres subcomplejos (anterior, central y posterior) en los demás filos. Durante la evolución temprana de los vertebrados todo el genoma se duplicó dos veces, generando cuatro complejos en los vertebrados. Obsérvese como algunos genes se pierden en ciertos linajes. Tomado de Carroll et al. (2001) con permiso de Wiley-Blackwell Publ.

por un pequeño número de genes “maestros”. Sin embargo, su caracterización genética completa tuvo que esperar hasta más adelante con el advenimiento de la EvoDevo.

Aunque la presencia de mutaciones homeóticas similares en muchos organismos podía sugerir que existían amplias homologías subyacentes, en la década de 1960 incluso los evolucionistas más convencidos pensaban que encontrar genes homólogos entre organismos alejados evolutivamente era muy difícil. El mismo Mayr (1963) afirmó rotundamente que “*la búsqueda de genes homólogos es altamente fútil excepto en organismos próximos*”. Hace 30 años los ocho genes responsables de los genes homeóticos de *Drosophila* fueron clonados y cartografiados en el tercer cromosoma. Todos estos genes comparten una secuencia de 180 nucleótidos (denominada homeobox o caja homeótica) muy similar, que codifica una cadena de 60 aminoácidos (un dominio proteico para los bioquímicos) que se conoce como homeo-dominio. Los estudios posteriores demostraron que este homeodominio era parecido al encontrado en proteínas que regulan la expresión de genes enlazándose a ciertas zonas del ADN, lo cual cualifica a los genes homeóticos como genes codificantes de proteínas reguladoras del desarrollo. Evolutivamente el descubrimiento más importante ha sido la sorprendente homología entre los genes homeóticos de organismos pertenecientes a todos los filums animales (Fig. 13). Por ejemplo, todos los 60 aminoácidos del homeodominio menos uno son idénticos en el ratón y *Drosophila*, dos organismos que divergieron antes de la explosión del Cámbrico hace más de 500 millones de años; algo que nadie ni el mismo Mayr habría predicho. La unidad de tipo parecía probada del todo al menos para los genes con homeodominio (llamados Hox por los genéticos).

La función del homeodominio es enlazarse con secuencias de ADN (signaturas) que rodean a los genes (elementos reguladores en cis: CREs en el acrónimo inglés) y que permiten a las proteínas Hox activarlos o reprimirlos. Pero, ¿cómo sabe un gen cuando y donde debe expresarse? Si nos limitamos a la dimensión longitudinal del embrión de una mosca observamos que desde el principio está inundado irregularmente con proteínas reguladoras o factores de transcripción (morfogenes si usamos el término embriológico clásico). Su acción secuencial estratifica longitudinalmente el embrión en bandas que determinan en un estadio avanzado 14 listas que persisten durante todo el desarrollo. Entonces se produce la segmentación y se expresan los genes Hox específicamente en diferentes conjuntos de segmentos. La amplitud longitudinal en la que un gen Hox se expresa viene dada por la presencia diferencial de factores de transcripción que activan o reprimen dicho gen a lo largo del

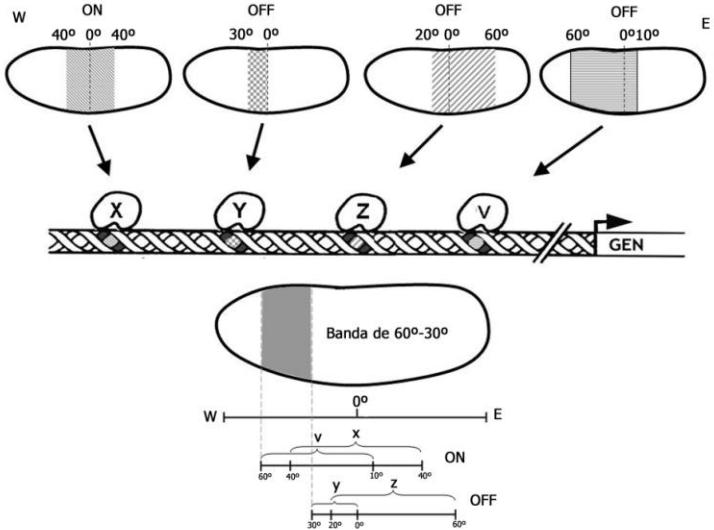


Fig. 14. Esquema del modo como los factores de transcripción se enlazan con las signaturas (CRE) a lo largo del eje corporal para combinar la activación y la represión de genes codificadores. Para simplificar consideremos solo un gen con cuatro signaturas, cada una enlazada por uno de cuatro factores de transcripción (dos activadores: V, X, y dos represores: Y, Z), cuya expresión diferencial se extiende longitudinalmente a lo largo del embrión como sigue: V desde 60° oeste (W) a 10° este (E); X desde 40° W a 40° E; Y desde 30° W a 0°; y Z desde 20° W a 60° E. La figura muestra como la combinación de la activación (V, X) y la represión (Y, Z) génicas produce una expresión neta en una banda de longitud 30-60° W. *Dibujo de Montserrat Peiró inspirado en una figura dibujada por Joshua Klaiss, tomada de Carroll (2005) con permiso de Sean B. Carroll.*

embrión (Fig. 14). Puesto que un gen puede tener hasta diez signaturas (CREs), su expresión se posiciona en un intervalo longitudinal donde la activación génica no está suprimida por ninguna proteína represora como resultado de la combinatoria de factores de transcripción.

Esta combinación de factores de transcripción de los genes Hox y otras proteínas maestras, complementada por otras como las hormonas, las proteínas de señalización y las de recepción celular, constituye una caja de herramientas proteicas codificadas por genes que afectan otros genes cuya intrincada madeja de interacciones construye complejas redes de regulación génica (GRN, *gene regulatory networks*, en inglés) cuya capacidad evolutiva es enorme.

La reducción de la complejidad: ayer y hoy

El joven Darwin era todavía un creacionista cuando embarcó en el Beagle a los 22 años. Darwin se declaraba encantado y totalmente convencido por el argumento del reverendo William Paley, un docente en Cambridge, que había publicado en 1802 un libro titulado “*Natural Theology*” de gran influencia en la demostración de la “necesidad” de un diseñador

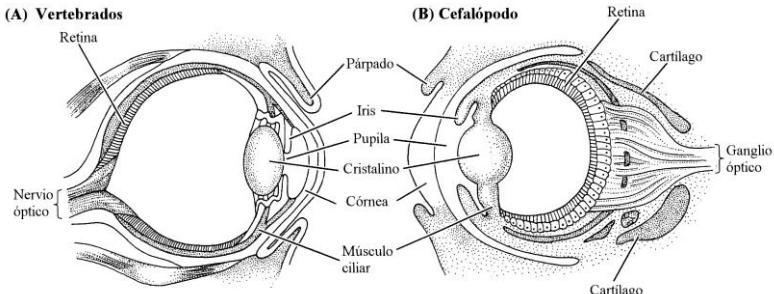


Fig. 15. Estructuras convergentes de los ojos de vertebrados (A) y céfalópodos (B). Aunque ambas estructuras presentan grandes semejanzas, también muestran diferencias básicas tales como la posición relativa de la retina y las fibras nerviosas retinianas (axones). En el ojo de un céfalópodo los axones se proyectan directamente desde la base de las células de la retina al ganglio óptico, mientras que en los vertebrados los axones parten de la superficie anterior de la retina y convergen en el nervio óptico, el cual debe atravesar la retina en el “punto ciego” para llegar al cerebro. Este tipo de retina se llama invertida en contraposición a la retina de los céfalópodos. *Tomado de Brusca y Brusca (1990) con permiso de Sinauer Associates, Inc. Publ.*

omnipotente. Paley utiliza una variante de la metáfora muy célebre de la primera vía del pensador Santo Tomás de Aquino, que propone la necesidad de una primera máquina que mueva la máquina del cosmos sin ser movida. Si tropezamos con un reloj en el suelo, explica Paley ingenuamente, no solo deduciremos que tenía un propietario que lo ha perdido sino que el reloj, dada su complejidad de diseño, habría sido construido por un relojero. Análogamente, continua “razonando” Paley, lo mismo debe pasar con los diseños de la naturaleza. No es posible pensar que la complejidad del cuerpo de un animal o planta haya sido producto del azar, la lógica, o mejor la intuición, nos dice que ha sido un creador inteligente “relojero” su autor. Muy poco después del viaje del Beagle, Darwin abandonó esta hipótesis del diseño inteligente como atestigua en su biografía: “*El viejo argumento del diseño en la naturaleza, según Paley, que antes me parecía tan concluyente, se derrumba, ahora que hemos descubierto la ley de la selección natural. Por ejemplo, ya no podemos argumentar que la hermosa charnela de una concha de bivalvo debe haber sido hecha por un ser inteligente, como la bisagra de una puerta por el hombre. Parece ser que no existe mayor diseño en la variabilidad de los seres orgánicos ni en la acción de la selección natural que en el curso que sopla el viento*” (Darwin 1876).

Los argumentos antdarwinistas del origen de los órganos complejos están basados en dos falacias. La primera, el diseño inteligente, afirma que órganos complejos, y en general los organismos, tienen un diseño perfecto. La segunda, la complejidad irreducible, postula que es imposible la evolución gradual de un órgano complejo porque los estadios intermedios serían poco o nada aptos para la supervivencia y, por tanto, el origen del órgano ha de hacerse de golpe por

creación. Existen abundantes argumentos que desmontan el argumento del relojero. Los estudios profundos de la anatomía y la fisiología de los organismos nos muestran que los ejemplos de imperfección del diseño son abundantes y van desde estructuras innecesarias, como por ejemplo las alas inútiles de los pingüinos y de los avestruces, los dientes rudimentarios de las ballenas o nuestro hueso del coxis al final de la columna vertebral, hasta estructuras que están lejos de la perfección como el ojo de los vertebrados en que la posición anterior de las fibras nerviosas está por delante de la retina y no detrás como habría aconsejado un buen diseño. Es por eso que el ojo de los vertebrados se denomina de retina invertida, a diferencia de los ojos de retina normal presentes en otros organismos como los céfalópodos más evolucionados (pulpos, calamares y sepías) (Fig. 15). Esta diferencia entre los dos tipos de ojos se explica por su origen embrionario: en los céfalópodos los ojos se originan a partir de invaginaciones de la superficie de la cabeza, mientras que en el caso de los vertebrados, resultan de una extensión del cerebro.

La evolución del ojo en los moluscos constituye un ejemplo importante para entender cómo se alcanza un grado de complejidad mediante pasos sucesivos, y cómo estos pasos, de manera oportunista, van construyendo las sucesivas estructuras basándose en las anteriores, lo cual conlleva a un diseño final no óptimo pero perfectamente funcional (Fontdevila y Moya, 2003). En los moluscos, el órgano sensible a la luz más básico lo constituye el denominado “ojo plano”, el cual permite a su poseedor distinguir entre luz y oscuridad, pero no determinar la dirección de donde procede la luz. Estos “ojos planos” pueden observarse todavía en grupos de invertebrados primitivos, tales como las medusas, y también en las lapas (*Patella*) (Fig. 16.1). Estos ojos planos primitivos son útiles a los animales sésiles o que se mueven de manera pasiva. El movimiento dirigido de los moluscos más evolucionados exige la formación de órganos visuales más sofisticados. Como consecuencia, el epitelio sensible a la luz del ojo plano se invaginó para formar el ojo en cáliz o en copa, que posee una cavidad en su interior; de esta manera, las células sensitivas a cada lado de la copa pueden distinguir la luz y la sombra. Esto permite al animal saber de dónde procede la luz. Este tipo de ojos pueden observarse en moluscos sésiles o con movilidad reducida, como *Pleurotomaria* (Fig. 16.2).

Aunque un ojo en cáliz puede permitir diferenciar entre luz y sombra, no puede producir imágenes. En el transcurso de la evolución, la apertura ocular se redujo de tamaño, lo cual permitió que el ojo tuviese las propiedades de una denominada cámara de aguja (ojos de aguja) (Fig. 16.3). Este tipo de ojos pueden proyectar una

imagen enfocada, aunque poco luminosa, en la retina. En los moluscos estos ojos pueden observarse en los cefalópodos primitivos como *Nautilus*. En el ojo en cáliz y en el de aguja el espacio interior de la cavidad está ocupado por una secreción (pv) que difracta los rayos luminosos y, al menos de forma rudimentaria, resalta el brillo y enfoca la imagen. Esta cavidad interna del ojo evolucionó considerablemente cuando la apertura ocular se cerró por completo, quedando cubierta por un epitelio (ep) translúcido. En los caracoles marinos carnívoros como *Murex* (Fig. 16.5), esta burbuja llena de líquido del interior del ojo se transformó en una lente primitiva (cr), que permitía la percepción de imágenes bastante bien enfocadas, con un brillo aceptable. Este ojo de burbuja o vesicular ha alcanzado su máximo desarrollo en los caracoles terrestres. Los ojos más evolucionados de los moluscos se observan en los calamares, las sepías y los pulpos. Estos animales necesitan poseer una visión muy desarrollada para poder capturar a sus presas; sus ojos ya poseen una lente, un iris y, externamente, se parecen mucho a los ojos de los vertebrados (Fig. 15).

Estos ejemplos son una muestra de cómo la complejidad puede explicarse sin acudir a un diseño inteligente y es el producto de sucesivos avances graduales, cada uno de ellos con estructuras que mejoran las propiedades adaptativas de los organismos respecto a sus antecesores. Sin embargo, aunque los genes *Hox*, esenciales para la regulación espacial de la expresión de estructuras anatómicas, eran homólogos en todos los filums animales, nadie podía pensar que los genes de una mosca para construir un ojo o cualquier otro órgano complejo pudieran ser útiles para formar órganos similares en nosotros o en cualquier vertebrado. Y, sin embargo, sí lo son. Los distintos ojos sirven para la misma función, pero hasta hace 20 años se creía que habían evolucionado independientemente al menos 40 veces (Salvini-Plawen y Mayr 1977). Esta idea fue desacreditada por Walter Gehring y su equipo (Quiring et al. 1994) cuando aislaron el gen *eyeless*, necesario para la formación del ojo de *Drosophila*, y posteriormente otros genes similares en otros organismos tales como humanos (*Anniridia*) y ratones (*Small eye*). Sorprendentemente, todos estos genes codificaban la misma proteína, que se llamó después *Pax-6*. La homología altamente conservada del gene *Pax-6* fue demostrada cuando los investigadores activaron el gene del ratón en *Drosophila* para inducir tejido ocular en la mosca. Más tarde esta intercambiabilidad fue demostrada entre organismos tan diversos como pulpos y planarias. La interpretación obvia de estos experimentos indicaba que un ancestro común probablemente utilizó *Pax-6* para construir una estructura primitiva de ojo. Esta intercambiabilidad evolutiva no es única para la estructura del ojo, se

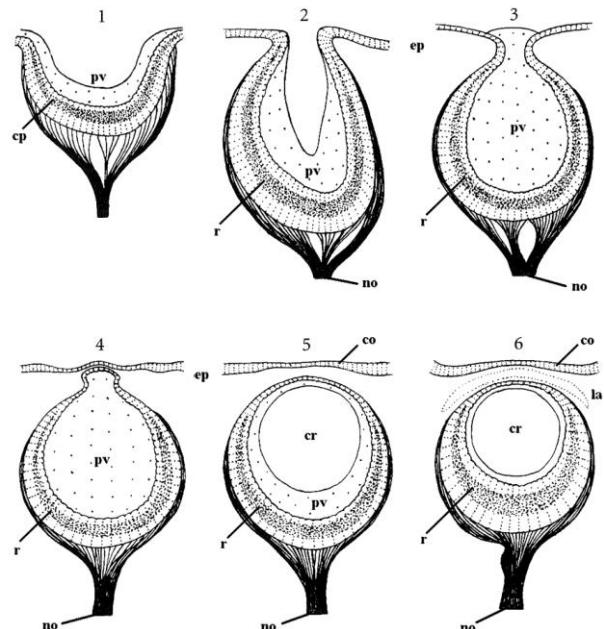


Fig. 16. Esquemas de ojos de gasterópodos ordenados en grado creciente de complejidad: 1) Ojo en cáliz abierto de *Patella*; 2) Cáliz más cerrado de *Pleurotomaria*; 3) Ojo en “aguja” de *Haliotis*; 4) Ojo cerrado de *Turbo*; 5) Ojo con cristalino (cr) de *Murex*; 6) Ojo con cristalino de *Nucella*. r: retina; pv: proteína vitrea; cp: células pigmentadas; no: nervio óptico; co: córnea; ep: epitelio. Tomado de Salvini-Plawen y Mayr (1977).

encuentra también en otros órganos complejos como las extremidades. Estos genes se han llamado “genes maestros”, hay muchos de ellos y, lo que es más importante, todas las proteínas que codifican contienen un homeodominio semejante aunque no idéntico al de los genes *Hox*.

El diseño natural no es, por tanto, tan perfecto como parece, más bien es un diseño imperfecto, improPIO de un creador omnipotente, en todo caso propio de un relojero ciego, como lo ha calificado Richard Dawkins, o de un chatarrero, en palabras de François Monod, y tampoco el diseño es el resultado del azar sino de la fuerza oportunista de la selección natural. No merece la pena, pues, insistir demasiado en contra-argumentar aquí la hipótesis del relojero. Darwin ya nos dio una lección magistral de cómo, a pesar de su devoción inicial por la obra de Paley, su fascinación por las “maravillas” naturales, desde las delicadas adaptaciones de los pinzones de las Galápagos o de las orquídeas a las extraordinarias estructuras de los fósiles sudamericanos o a los cirrípedos, no le desvió del descubrimiento de que estas observaciones, seguidas por la posterior experimentación, le revelaban la teoría de la selección natural. Después de más de 150 años, desgraciadamente muchos contemporáneos nuestros no son capaces (o se resisten emocionalmente) de descubrir lo que estos “diseños” nos están diciendo sobre la naturaleza de los seres vivos, aferrándose a argumentos tipo Paley y

obviando todos los conocimientos de la teoría evolutiva, brevemente esbozados aquí. Estos neocreacionistas son los defensores del “diseño inteligente”.

La especiación hoy

En el viaje de vuelta del Beagle, Darwin hizo una parada en el Cabo de Buena Esperanza para visitar al famoso físico y filósofo Herschel. Este encuentro impresionó hasta tal punto a Darwin que en el primer párrafo de “*El Origen de las Especies*” atribuye a Herschel la famosa frase de que el proceso del origen de las especies es “*el misterio de los misterios*”. Darwin, plenamente consciente del problema, dedicó toda su vida a descifrar este “misterio”. Para entender el origen de las especies hemos de saber qué es una especie y si las especies existen realmente o son únicamente construcciones de nuestra mente. Darwin plantea la dificultad de distinguir las especies y prácticamente llega a negar su realidad cuando dice que “*la cantidad de diferencias consideradas necesarias para atribuir el rango de especie a dos formas es totalmente indefinido*” (Darwin 1859): <http://darwin-online.org.uk/content/frameset?keywords=the%20characters%20species%20same%20general%20have%20as%20varieties&pageseq=73&itemId=F373&viewtype=text>.

Los padres de la Síntesis Moderna, principalmente Dobzhansky (1935, 1937) y Mayr (1942), propusieron el aislamiento reproductivo como un criterio básico para la distinción de las especies. El fundamento consiste en que una especie debe contemplarse como un acervo de genes en poblaciones aislado del de otras poblaciones análogas. En poblaciones sexuales esto se consigue si existe aislamiento reproductivo. Este concepto se denomina el concepto biológico de especie (CBE). Estos mismos autores desarrollaron el modelo alopátrida del origen de las especies que propone que para evolucionar dos especies a partir de una es preciso que se produzca una barrera geográfica que separe esta población en dos y que esta barrera se mantenga lo suficiente hasta que ambas subpoblaciones se diferencien lo suficiente para que no puedan reproducirse entre sí. El CBE ha tenido amplia aceptación por su fácil puesta a prueba como proyecto de investigación, llegando a considerarse que el origen de las especies podría equivaler al origen del aislamiento reproductivo. A pesar de sus ventajas prácticas, el concepto biológico de especie no ha resuelto del todo el problema de la identidad y el origen de las especies. A continuación se discute como los actuales conocimientos de la genómica y de la genética molecular están modificando nuestras ideas sobre el origen y el mantenimiento de las especies.

Los desafíos del modelo alopátrida

El papel de las barreras geográficas en la especiación es un hecho documentado en diversas ocasiones. Tal es el caso de los pares de especies (geminadas) de organismos marinos a ambos lados del istmo de Panamá, una barrera originada por los movimientos tectónicos, y también de los pares de especies hermanas de aves, una oriental y otra occidental, en los continentes del hemisferio norte producto del aislamiento debido a las glaciaciones recientes. Sin embargo, incluso en estos casos es preciso utilizar herramientas moleculares para su confirmación. Así, el estudio de la datación molecular de 35 de estos pares de especies hermanas de aves en Norteamérica reveló que solo en 11 de ellas se confirmaba que la separación pudo producirse debido a las glaciaciones del Cuaternario. El resto de especies divergió mucho antes, algunas antes de las épocas glaciares pleistocénicas, es decir hace más de tres millones de años. Este estudio representa una aportación importante de la genética molecular al problema de la especiación (Klicka y Zink 1997).

El año 1867 Benjamin Walsh, entomólogo y antiguo compañero de estudios de Darwin, comunicaba que la mosca *Rhagoletis pomonella*, que se alimenta de las plantas del espino (género *Crataegus*) en los EEUU, había invadido los manzanos de origen europeo en el noreste de los EEUU y que, además, tenía la impresión que la mosca podría haber evolucionado hacia una nueva especie incipiente debido a este salto de hospedador. Este es probablemente uno de los primeros registros de especiación en la literatura científica sin necesidad de barreras geográficas. El caso *Rhagoletis* quedó ahogado, y olvidado, en un mar de literatura a favor del modelo alopátrida hasta que casi un siglo después Bush, un doctorando en Harvard, descubrió el trabajo de Walsh y vió que este insecto, como todos los insectos fitófagos, poseía las características precisas para formar especies en simpatría, es decir, sin barreras geográficas. Paradójicamente, Bush tenía en su comité de tesis a Mayr, uno de los grandes detractores de la especiación simpátrida. Cuando Bush le sugirió hacer un estudio sistemático y citogenético del género *Rhagoletis* como tesis doctoral, Mayr se mostró entusiasta, puesto que, según él, este estudio acabaría definitivamente con este ejemplo no resuelto de especiación simpátrida. Justo en ese momento Mayr estaba dando los últimos toques a su libro “*Especies Animales y Evolución*”, publicado en 1963, en el cual defiende la universalidad de la especiación alopátrida y refuta toda posibilidad de especiación simpátrida. El menosprecio de Mayr por la especiación simpátrida queda reflejado cuando dice que “*pudiera pensarse que no es necesario dedicar demasiado tiempo a este tema, pero la experiencia pasada nos permite predecir con seguridad que este asunto irá*

apareciendo regularmente. La especiación simpátrida es como la *Hidra de Lerna* que genera dos cabezas nuevas siempre que se corta una de las cabezas antiguas" (Mayr 1963). Es evidente que Mayr quería cortar de una vez por todas las cabezas de la hidra con el trabajo definitivo de la tesis de Bush. Pero la historia ha resultado muy diferente pues Bush y sus colaboradores han desarrollado durante más de 30 años un cuerpo de conocimientos que ha desafiado la exclusividad del modelo alopátrida, induciendo, más que deteniendo, un crecimiento recurrente de las cabezas de la hidra de Mayr (Bush 1998).

Muchas radiaciones de insectos que se alimentan de una sola planta (insectos monófagos), como la radiación de las más de 700 avispas que crían cada una en una sola especie de higuera, pueden explicarse por especiación simpátrida. Hay otros muchos ejemplos bien estudiados. Destaca el caso de las 70 especies de polillas arniño (género *Yponomeuta*), la mayoría monófagas de plantas de la familia *Celastraceae*, pero algunas asociadas a las familias de los manzanos (*Rosaceae*) y de los sauces (*Salicaceae*). Los ejemplos posibles de especiación simpátrida en los insectos monófagos son tan numerosos que el mismo Mayr los acepta cuando dice que éste "es el único caso conocido que indica la posible presencia de una especie simpátrida incipiente" (Mayr 1963). Si tenemos en cuenta que estos insectos representan un 40% de las especies animales conocidas, la especiación simpátrida no debería minusvalorarse por su rareza. Pero tenemos más ejemplos documentados de especiación simpátrida en otros grupos zoológicos, como los peces y los moluscos.

Si regresamos al caso de *Rhagoletis*, la historia de la especiación simpátrida está apoyada por numerosos experimentos que nos han permitido elaborar un modelo en animales. Gracias a estos trabajos se han podido conocer las señales y los caracteres responsables del reconocimiento de las plantas hospedadoras y del comportamiento sexual, así como las bases genéticas de la estructura poblacional de las razas de hospedador, el papel del tiempo de emergencia de las larvas después del periodo invernal (la diapausa) en la adaptación al hospedador, y un conjunto de detalles que han conducido a la formulación de este modelo. Esta historia se ha completado investigando la filogeografía y la filogenia del complejo *Rhagoletis*, que comprende seis o más especies sinmórficas distribuidas desde el altiplano mexicano hasta el nordeste de los EEUU. Feder, un antiguo doctorando de Bush, y su equipo (Feder et al. 2005) han descrito una diferenciación genética entre las poblaciones mexicanas y las del norte, asociada con un polimorfismo cromosómico de inversiones. Este resultado, juntamente con la observación que las inversiones contienen genes de diapausa impli-

cadas en el salto de hospedador, ha sido interpretada como que hace un millón y medio de años se produjo un aislamiento geográfico en México que dividió en dos (la del norte y la del sur) la población original. Resumiendo, la especiación simpátrida parece comprobada y los procesos de especiación a largo plazo muestran a menudo una serie de episodios intercalados de alopátria y simpátria. Tal y como Mallet (2005a) puntualiza: "la evidencia teórica y empírica favorece actualmente una visión más plural del modo geográfico de especiación". Es innegable que el argumento simpátrida ha desafiado la exclusividad del modelo alopátrida y, lo que es más importante, ha reivindicado el papel de la selección natural en el origen de las especies, un punto de vista totalmente defendido por Darwin.

El poder creativo del intercambio genético

Desde que Dobzhansky y Mayr propusieran el CBE y a pesar de su aparente aceptación general, amplios sectores de evolucionistas han mostrado un cierto escepticismo hacia la eficacia de las barreras de aislamiento como mecanismo exclusivo protector de la integridad de las especies. Es indudable que han sido los botánicos unos de los menos inclinados a aceptar la especie biológica. La razón fundamental de esta postura ha sido la observación secular de la abundancia de híbridos entre las especies vegetales.

La inviabilidad y/o la esterilidad híbrida interespecífica es justamente la prueba final de la integridad específica bajo el CBE y, por consiguiente, sus defensores se han visto obligados a considerar la hibridación inter-específica como excepcional, sino inexistente. Sin embargo, esta postura hace ya tiempo que ha sido desafiada por los botánicos y actualmente es totalmente difícil de mantener; sobre todo después que los trabajos de genómica comparada de las últimas décadas no solamente confirmasen el flujo génico fruto de la hibridación en plantas, sino que también demostrases en animales casos de hibridación natural. Estas pruebas ponen en duda el rígido aislamiento reproductivo supuestamente necesario para mantener la integridad de las especies.

En una revisión reciente de casos de hibridación en la naturaleza, Mallet (2005b) documenta que "al menos un 25% de especies de plantas y un 10 % de especies animales.... participan en episodios de hibridación y de introgresión potencial con otras especies". Debido a la dificultad de reconocer a los híbridos como grupos morfológicamente uniformes, estas cifras podrían ser una subestimación, todo lo cual califica también a los animales como terreno potencial para la introgresión. Además, a medida que los estudios experimentales sobre los componentes de la aptitud se han hecho más precisos, hemos podido documentar que muchos híbridos

no muestran una aptitud inferior a las especies progenitoras.

Resumiendo, cuando estudiamos el genoma encontramos señales de que la hibridación es un proceso en marcha que genera flujo génico, sobre todo en aquellas regiones genómicas no implicadas en caracteres adaptativos específicos, principalmente reproductores, ecológicos y etológicos. Esta es una visión reticulada de la especiación que compatibiliza la divergencia y el flujo génico y contradice la exclusividad del aislamiento reproductivo en la integridad de las especies. Estos nuevos datos nos dicen que los genomas no son impermeables al flujo génico, más bien son semipermeables, y únicamente aquellos segmentos genómicos críticos para la integridad de la especie están aislados del flujo génico. Mallet (2005a) ha resumido este escenario diciendo que “*aunque las especies aisladas genéticamente juegan un papel en la diversificación, hoy en día sabemos que el progreso evolutivo puede continuar mientras las especies experimentan invasiones genómicas de otras especies*”.

El papel de la hibridación trasciende el efecto que el flujo génico tiene en modificar la arquitectura genómica de las especies, aunque se mantenga su integridad. A menudo la hibridación es también el punto de partida para generar nuevas especies. El genoma de una gran mayoría de plantas es de origen híbrido, el cual se ha duplicado para superar los problemas en el apareamiento meiótico del híbrido, denominándose a estas plantas aloploidoides. Este es un mecanismo extraordinario de especiación en un solo paso que por esta razón ha sido designado como de “especiación instantánea”. A pesar de que la aloploidía es un mecanismo muy frecuente de especiación por hibridación, hoy en día sabemos que muchas especies se pueden originar a partir de híbridos sin la duplicación de su genoma. Estas especies homoploidoides son también el resultado de superar la “inferior” fertilidad de los híbridos interespecíficos. En el apartado anterior ya hemos explicado que la supuesta baja aptitud de los híbridos no es universal, que la hibridación es frecuente en la naturaleza y que los híbridos sobreviven y generan mosaicos genómicos capaces de continuar evolucionando.

Un ejemplo muy bien estudiado es el de la especie de girasol *Helianthus anomalus*, originada por hibridación entre otros dos girasoles: *H. annus* y *H. petiolaris*. Cuando se comparan los mapas genéticos de las tres especies se observa una amplia reorganización del genoma híbrido, producida por al menos tres roturas, tres fusiones y una duplicación en los cromosomas de las especies progenitoras. Rieseberg y sus colaboradores han estudiado la dinámica de esta reestructuración mediante cruzamientos híbridos en el laboratorio. Después de apenas cinco

generaciones de hibridación y retrocruzamientos recuperaron varias líneas híbridas fértiles. Así, comprobaron que los cromosomas híbridos se habían reorganizado y que el orden de los genes era muy parecido en todas las líneas híbridas sintéticas. Pero lo más sorprendente fue que esta estructura genómica reorganizada artificialmente era concordante con la de la especie híbrida natural, *H. anomalus*. Esta concordancia genómica, juntamente con el rápido aumento de la fertilidad de las líneas sintéticas en solo cinco generaciones, sugirieron a los investigadores que la selección para la fertilidad híbrida es rápida y depende de bloques específicos de genes (Rieseberg y Noyes 1998).

Aunque esta selección endógena para la fertilidad es un factor muy importante en la especiación híbrida, la selección ecológica (exógena) juega también un papel relevante. Desgraciadamente, el papel ecológico en la especiación fue poco considerado durante la segunda mitad del siglo pasado, lo cual generó un gran vacío en el progreso de la teoría evolutiva. Pero “*a medida que se han identificado más casos de especiación híbrida homoplóide con datos moleculares, la importancia potencial de las barreras de aislamiento no cromosómicas, en especial las barreras ecológicas, se ha hecho más evidente*”, como Gross y Rieseberg (2005) han puntualizado recientemente.

La divergencia ecológica de los girasoles también ha sido estudiada en detalle. Hay al menos tres especies híbridas (*H. anomalus*, *H. deserticota* y *H. paradoxus*) que ocupan hábitats muy diferentes de los de las especies progenitoras, las cuales utilizan desde suelos arcillosos, pesados y húmedos (*H. annus*) hasta suelos arenosos y áridos (*H. petiolaris*). Estas dos especies forman enjambres híbridos que a través de hibridaciones repetidas se estabilizan y hacen posible la evolución de los híbridos por adaptación ecológica a hábitats nuevos no ocupados, que pueden llegar a ser más extremos (transgresivos) que los de las especies progenitoras. Así, *H. anomalus* es endémico de las dunas activas, *H. deserticota* se encuentra en hábitats xéricos, y *H. paradoxus* ocupa los marjales salinos desérticos.

Hay muchos casos parecidos de divergencia ecológica en otras especies híbridas homoplóides en plantas (por ej. en los géneros *Stephanomeria*, *Paeonia*, *Argyranthemum*, *Penstemon*, *Senecio*, *Pinus* e *Iris*). Pero la evidencia de divergencia ecológica no es una prueba fina de que la hibridación es realmente la responsable de la aparición de los caracteres seleccionados. Pudiera ser que estos caracteres adaptativos fueran el resultado de la acción gradual de mutaciones acumuladas después de la especiación. De nuevo, la capacidad de llevar a cabo experimentos tanto en invernaderos como en condiciones naturales con girasoles ha permitido reproducir en los

híbridos sintéticos los mismos caracteres extremos que se encuentran en las especies híbridas antiguas. Estos caracteres incluyen el contenido en nitrógeno y la succulencia de las hojas y del área foliar en *anomalus*, el diámetro del tallo y la época de floración en *deserticola*, y el contenido de azufre, calcio y boro y la forma y la succulencia de las hojas en *paradoxus*. Este trabajo se ha completado con estudios genéticos que demuestran que los caracteres extremos (transgresivos) de los híbridos se pueden generar mediante la acción complementaria de genes de los progenitores. Todos estos resultados constituyen un cuerpo formidable de pruebas que sostienen el papel principal de la selección ecológica en el origen de las especies híbridas homoploides.

Aunque la mayoría de estudios detallados de la genética y la ecología de la especiación híbrida se han hecho con plantas, a medida que hemos ido disponiendo de nuevas sondas genéticas también los animales han aportado ejemplos bien documentados. La familia de los peces cíprinídos (*Cyprinidae*) muestra una tasa de hibridación natural relativamente alta (11-17 %). Está demostrado que la especie *Gila seminuda* se originó por hibridación entre *G. elegans* y *G. robusta*. En realidad actualmente se considera que todo el género *Gila* ha evolucionado por procesos de hibridación que han intercambiado genes entre especies (reticulación) y que esta introgresión parece continuar actualmente en vista del extremo parecido del ADN mitocondrial entre algunas especies de *Gila*. El papel de la divergencia ecológica está sustentado también en *G. seminuda* por la observación de su distribución restringida al río Virgin, un pequeño afluente del río Colorado en el sudoeste de los Estados Unidos. En este afluente las especies progenitoras de *G. seminuda* nunca se han encontrado a pesar de que coexisten en todo el río Colorado y no parece que haya ninguna barrera geográfica que impida su migración. Las revisiones recientes de la especiación homoploide en animales describen un número de casos cada vez más amplio, algunos de ellos muy comprobados, incluyendo organismos tan diversos como las pulgas de agua (*Daphnia*), los corales (*Alcyonium*), los saltamontes (*Warrabama*), las ranas (*Rana*), las moscas (*Rhagoletis*) y los monos (*Macaca*). Es muy probable que esta lista aumente a medida que más métodos moleculares y nuevos enfoques sobre la especiación híbrida se vayan utilizando en el futuro.

El poder de la transferencia horizontal

El sexo no es el único mecanismo de intercambio de genes entre las especies. Aunque negada durante mucho tiempo, la transferencia horizontal (o lateral) de genes (THG), es decir la transferencia de material genético de un organismo a otro que no es un descendiente suyo, es

actualmente un mecanismo totalmente aceptado en procariotas (bacterias y arqueas). Este consenso está sustentado por numerosos estudios que demuestran un alto grado de introgresión genómica entre especies procariotas, como en el caso de la bacteria *Escherichia coli*, abundante en nuestro intestino, que contiene hasta un 18% de su genoma de origen ajeno.

Possiblemente los virus representen el escenario donde el poder del intercambio lateral sea más evidente. En particular, los virus de las bacterias (bacteriófagos), probablemente las formas vivas más abundantes de la biosfera, han merecido el interés de muchos evolucionistas por su papel fundamental en la evolución bacteriana y sobre todo porque a menudo contienen factores genéticos de virulencia que integran en el cromosoma bacteriano mediante un proceso denominado transducción. Sin embargo, la transducción no es el único mecanismo de intercambio lateral en las bacterias. Al menos se conocen dos mecanismos más, la transformación y la conjugación, que permiten la THG en las bacterias mediante los plásmidos y otros elementos genéticos móviles.

Es un hecho que la investigación de la última década está acumulando pruebas de que los genomas eucariotas son capaces de integrar fácilmente genes de origen procariota (y también eucariota), por lo menos en organismos unicelulares como los eucariotas fagotróficos. Entre estos los genomas de *Giardia*, *Trypanosoma*, *Entamoeba*, *Euglena*, *Cryptosporidium* y otros contienen genes de origen procariota y/o mitocondrial. Por ej., el genoma de *Entamoeba histolytica*, un protista patógeno responsable de la muerte por infecciones asociadas a la malaria, contiene al menos 96 genes probablemente de origen procariota.

En los organismos eucariotas multicelulares las pruebas de THG son menos abundantes, aunque éstas van aumentando progresivamente. Ya en 2003 Palmer y sus colaboradores (Berghorsson et al. 2003) presentaron pruebas muy sólidas de que las filogenias discordantes de genes mitocondriales de las angiospermas (plantas con flores) podían ser debidas a THG entre plantas alejadas evolutivamente. Aparte de los casos de THG en eucariotas mediante los elementos transponibles, este es el primer caso que apoya sin ambigüedad que las plantas pueden transferir ADN a otras plantas. Pero esto “no es más que la punta del iceberg” como ya profetizaron Palmer y sus colaboradores, y desde entonces se han ido publicando muchos más casos de transferencia horizontal del ADN mitocondrial. Entre todos ellos cabe destacar los que implican la transferencia desde plantas parásitas a sus hospedadores porque indican que probablemente la THG se hace por contacto físico directo.

El género cosmopolita *Plantago* comprende muchas malas hierbas parasitadas por la cuscuta, una planta sin hojas y sin clorofila. El genoma de

algunas especies de *Plantago* de origen europeo contienen un pseudogen que procede de la cúscuta, también de origen europeo. Otras especies de *Plantago* que solo se encuentran en los Andes también contienen una variante de este pseudogen que procede de plantas parásitas del género *Bartsia* de distribución exclusivamente andina (Mower et al. 2004). Esta correspondencia biogeográfica hospedador-parásito entre genes y el hecho que las plantas parásitas penetren intracelularmente sus hospedadores mediante órganos denominados haustorios, apoya la transferencia horizontal por contacto directo. Hay miles de especies de plantas parásitas, lo cual proporciona amplias oportunidades de TGH entre hospedador y parásito.

La integración de secuencias virales en los genomas eucariotas mediante los retrotranspones es también un proceso bien caracterizado. En especies de *Nicotiana*, el género del tabaco, el ADN de geminivirus se encuentra integrado probablemente debido a un elemento transponible que capturó este ADN y lo integró juntamente con su propio ADN. Este no es el único caso descrito. Un caso más espectacular hace referencia a la integración de un retrovirus en el genoma del koala acaecida hace solo 100 años (Tarlington et al. 2006).

La transferencia de bacterias a eucariotas multicelulares es un proceso menos observado. Sin embargo, el estudio de los genomas de insectos y nemátodos ha descubierto inserciones del genoma de la bacteria endosimbionte *Wolbachia* que van desde fragmentos de menos de 1 Mb hasta casi todo el genoma de la bacteria. El hecho de que *Wolbachia* sea una de las bacterias intracelulares más frecuentes sugiere que la transferencia de procariota a eucariota multicelular podría ser más corriente de lo que se pensaba.

La Genética y la Genómica después de “La Evolución”

Hace 50 años apareció un volumen (Crusafont, M., Meléndez, B. y Aguirre, E. (eds.) 1966 *La Evolución*) editado por la Biblioteca de Autores Cristianos que pretendió analizar el estado de los conocimientos evolutivos bajo diversos puntos de vista, desde aspectos filosóficos hasta conocimientos biológicos. Hace unos meses hemos conmemorado esa efemérides en un congreso denominado “La evolución tras *La Evolución*” en el que se ha pretendido poner al día los conocimientos evolutivos emitidos en aquella ocasión. Los avances en estos 50 años han sido enormes y en este escrito he tratado de esbozar los que me parecen más significativos en el campo de la genética y la genómica.

Para ello he planteado algunos conceptos fundamentales en los que se basa la teoría evolutiva y cómo la genética y la genómica han

contribuido a su consolidación. Posiblemente uno de los aspectos más confusos en la primitiva teoría darwinista era el mecanismo de la herencia. La genética particulada mendeliana resolvió el problema de la herencia de las mezclas, favorecida por Darwin, al asegurar el mantenimiento de la variabilidad genética a través de las generaciones y permitir un sustrato sobre el que pudiera actuar la selección natural. Pero esa misma herencia mendeliana discontinua y particulada planteó a los propios genéticos el problema de cómo los caracteres continuos, sobre los que se basaba la evolución darwinista, podían evolucionar por selección natural. No es de extrañar por tanto que esos primeros genéticos mendelianos favorecieran la mutación como el agente director de la evolución. Nuevamente fue la genética, en sus vertientes cuantitativa y de poblaciones, la que demostró, tanto experimental como teóricamente, que la selección natural podía actuar sobre la variabilidad continua y que ella era, y no la mutación, la fuerza directora de la evolución. Estas aportaciones de la genética contribuyeron decisivamente a mediados del siglo XX a una síntesis de la teoría evolutiva, la Síntesis Moderna o Neodarwinismo, en la que se reivindicó el papel predominante de la selección natural en el proceso evolutivo.

Sin embargo la Síntesis Moderna no pudo elaborar una teoría materialista (molecular) de la evolución porque la naturaleza material del gen era desconocida. Tampoco trató de la evolución de la forma, uno de los aspectos fundamentales de la evolución biológica. Nuevamente la genética en sus vertientes molecular y del desarrollo ha venido a subsanar estas carencias. El conocimiento molecular de la estructura y del funcionamiento del material hereditario nos ha permitido entender la naturaleza isotrópica de la mutación y de su valor adaptativo, introduciendo el concepto de neutralismo. La teoría neutra de la evolución molecular constituye una formalización rigurosa que permite detectar los mecanismos evolutivos (selectivos o no) con gran precisión en el juego interactivo de la selección, la mutación y la deriva poblacional. Proporciona además una hipótesis nula para contrastar nuestros datos empíricos y define un reloj molecular para establecer filogenias basándose en la abundancia de marcadores moleculares neutros.

Quizás uno de los avances más significativos respecto a la Síntesis Moderna ha sido la introducción de la genética en el estudio del desarrollo. Actualmente conocemos la naturaleza y el funcionamiento de los genes que determinan los intrincados senderos en redes y cascadas conducentes a la prolífica variedad de formas de los seres vivos. Los genes del desarrollo están sometidos a múltiples formas de expresión diferencial debido a multitud de elementos de control regulados por factores a su vez

codificados por otros genes. Es en la variabilidad mutacional de estos elementos reguladores, más que en las secuencias codificadoras, donde reside el sustrato básico de actuación de la selección natural. La detección de genes del desarrollo en organismos ancestrales, homólogos de genes presentes en organismos actuales, ha permitido fundamentar la unidad de tipo y validar a nivel morfológico el paradigma darwinista de la descendencia con modificación. La caracterización molecular de antiguas mutaciones homeóticas de gran efecto morfológico (por ej. *Ultrabitorax*) o de genes maestros de estructuras complejas como el ojo, ha resuelto también el problema del gradualismo y la complejidad. Ahora conocemos los cambios graduales moleculares que acompañan a estos genes del desarrollo y sabemos que la complejidad es reducible a dichos cambios.

La facilidad (metodológica y económica) cada vez más creciente de la secuenciación de genomas nos permite hoy en día estudiar, manipular y comparar genomas completos. Esto introduce una nueva dimensión al descifrado del dinamismo y la evolución del genoma, lo cual incide en el conocimiento de mecanismos evolutivos globales, como por ejemplo las grandes reordenaciones genómicas que se producen en episodios evolutivos que acompañan en el origen de las especies y en las grandes transiciones evolutivas. En particular, cabe citar el papel cada vez más determinante de los elementos transponibles en la dinámica genómica. La comprensión de la especiación se ha beneficiado también de la genómica, no sólo mejorando las filogenias moleculares, sino sobre todo detectando fenómenos de introgresión interespecífica, del origen híbrido de muchas especies y de la transmisión génica (horizontal) entre especies, algo mucho más difícil de fundamentar en la era pregenómica.

Todos estos avances han suscitado en algunos la tentación de cambiar el paradigma darwinista. Hemos de admitir que los avances en la comprensión de la dinámica molecular del genoma y de los genes han iluminado nuestra perspectiva de la evolución, sobre todo en aspectos incompletos (moleculares) o ausentes (desarrollo) de la Síntesis Moderna. Es preciso una reforma, pero de ahí a pensar que el paradigma darwinista está actualmente obsoleto va un abismo. Por ejemplo, ni la transmisión horizontal que visualiza una red de la vida más compleja que un árbol, ni la dinámica transposicional de los elementos móviles, ni la existencia de genes maestro del desarrollo, destruye el concepto de descendencia (herencia) con modificación (selección natural). De hecho, en muchos casos, como el del origen de las especies sin necesidad de barreras geográficas ni aislamiento reproductor, los nuevos conocimientos genéticos y genómicos proporcionan un

papel prioritario a la selección natural, todo lo cual se acerca más al concepto de Darwin sobre la evolución.

REFERENCIAS

- Avery, O.T., MacLeod, C.M. y McCarthy, M. 1944. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction to transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III. *J. Exp. Med.* 79: 137-158.
- Bailey, J.A., Liu, G. y Eichler, E.E. 2003. An Alu transposition model for the origin and expansion of human segmental duplications. *Am. J. Hum. Genet.* 73: 823-834
- Bergthorsson, U., Adams, K.L., Thomason, B. y Palmer, J.D. 2003. Widespread horizontal transfer of mitochondrial genes in flowering plants. *Nature* 424: 197-201.
- Brusca, R.C. y Brusca, G.J. 2002. *Invertebrates* (2nd. ed.) Sinauer Associates, Inc. Publ. Sunderland, Massachussets.
- Bush, G.L. 1998. The conceptual radicalization of an evolutionary biologist. Pp. 425- 438. En: Howard, D.J. y Berlocher, S. (eds.), *Endless Forms: Species and Speciation*, Oxford Univ. Press, Oxford.
- Carroll, S.B. 2005. *Endless Forms Most Beautiful*. W.W. Norton & Co., New York.
- Carroll, S.B., Grenier, J.K. y Weatherbee, S.D. 2001. *From DNA to Diversity. Molecular Genetics and the Evolution of Animal Design* (2^a ed.) Blackwell Publ., Malden.
- Chung, H., Bogwitz, M.R., McCart, C. et al. 2007. Cis-regulatory elements in the accord retrotransposon result in tissue-specific expression of the *Drosophila melanogaster* insecticide resistance gene Cyp6g1. *Genetics* 175: 1071-1077.
- Daborn, P.J., Yen, J.L., Bogwitz, M.R. et al. 2002. A single P450 allele associated with insecticide resistance in *Drosophila*. *Science* 297: 2253-2256.
- Darwin, C.R. 1842. The foundations of the origin of species, a sketch written in 1842, Darwin F. (edit) pág. 40. Cambridge Univ. Press (1909) <http://darwin-online.org.uk/content/frameset?pageseq=1&itemID=F1555&viewtype=text>
- Darwin, C.R. 1859. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. (1^a ed.). John Murray, London. Traducción española de Antonio de Zulueta. 1988. *El Origen de las Especies*. (6^a ed.). Colección austral. Espasa-Calpe, S.A., Madrid.
- Darwin, C.R. 1876. Recollections of the development of my mind & character' [Autobiography [1876-4-1882] Transcribed by Kees Rookmaaker.

- <http://darwin-online.org.uk/content/frameset?keywords=design%20argument%20the%20of%20in%20old%20nature&pageseq=107&itemID=CUL-DAR26.1-121&viewtype=text>
- Dobzhansky Th. 1935. A critique of the species concept in biology. *Phil. Sci.* 2: 344-355.
- Dobzhansky, Th. 1937. *Genetics and the Origin of Species*. Columbia Univ. Press, New York.
- Feder, J.L., Xie, X., Rull, J. et al. 2005. Mayr, Dobzhansky, and Bush and the complexities of sympatric speciation in *Rhagoletis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 102: 6573-6580
- Fontdevila, A. 2011. *The Dynamic Genome: A Darwinian Approach*. Oxford Univ. Press. Oxford.
- Fontdevila, A. y Moya, A. 2003. *Evolución: Origen, Adaptación y Divergencia de las Especies*. Ed. Síntesis. Madrid.
- Gross, B.L. y Rieseberg, L.H. 2005. The ecological genetics of homoploid hybrid speciation. *J. Heredity* 96: 241-252.
- Hershey, A.D. y Chase, M. 1952. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J. Gen. Physiol.* 36: 39-56.
- Hubby, J.R. y Lewontin, L.C. 1966. A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. I. The number of alleles at different loci in *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* 54: 577-594
- Huxley, J.S. 1942. *Evolution, the Modern Synthesis*. Allen and Unwin, London.
- Jordan, I.K., Rogozin, I.B., Glazko, G.V. y Koonin, E.V. 2003. Origin of a substancial fraction of human regulatory sequences from transposable elements. *Trends Genet.* 19: 68-72.
- Kidwell, M.G. y Lisch, D.R. 2000. Transposable elements and host genome evolution. *Trends Ecol. Evol.* 15: 95-99
- Kimura, M. 1983. *The Neutral Theory of Molecular Evolution*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, UK.
- Kimura, M. 1968. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature* 217: 624-626.
- Klicka, J. y Zink, R.M. 1997. The importance of recent ice ages in speciation: a failed paradigm. *Science* 277: 1666-1669.
- Lynch, M. 2007. *The Origins of Genome Architecture*. Sinauer Associates, Sunderland, Mass.
- Mallet, J. 2005a. Speciation in the 21st Century. *Heredity* 95: 105-109.
- Mallet, J. 2005b. Hybridization as an invasion of the genome. *Trends Ecol. Evol.* 20: 229-237.
- Mayr, E. 1942 *Systematics and the Origin of Species*. Columbia Univ. Press, New York.
- Mayr, E. 1963 *Animal Species and Evolution*. Belknap Press, Cambridge, MA.
- Mayr, E. 1980. Prologue: Some thoughts on the history of the Evolutionary Synthesis. En: Mayr, E. y Provine, W.B. (eds.), *The Evolutionary Synthesis*, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass.
- McClintock, B. 1984. The significance of response of the genome to challenge. *Science* 226: 792-801.
- Mower, J.P., Stefanovic, S., Young, G.J. y Palmer, J.D. 2004. Gene transfer from parasitic to host plants. *Nature* 432: 165-166.
- Quiring, R., Walldorf, U., Kloter, U. y Gehring, W.J. 1994. Homology of the *eyeless* gene of *Drosophila* to the *Small eye* gene in mice and *Aniridia* in humans. *Science* 265: 785-789.
- Rieseberg, L.H. y Noyes, R.D. 1998. Genetic map-based studies of reticulate evolution in plants. *Trends Plant Sci.* 3: 254-259.
- Schlenke, T.A. y Begun, D.J. 2004. Strong selective sweep associated with a transposon insertion in *Drosophila simulans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 1626-1631.
- Salvini-Plawen, L.V. y Mayr, E. 1977. On the evolution of photoreceptors and eyes. *Evol. Biol.* 10: 207-263.
- Tarlinton, R.E., Meers, J. y Young, P.R. 2006. Retroviral invasion of the koala genome. *Nature* 442: 79-81.
- Van't Hoff, A.E., Campagne, P. et al. 2016. The industrial melanism mutation in British peppered moths is a transposable element. *Nature* 534: 102-105.
- Watson, J.D. y Crick, F.H.C. 1953a. The molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171: 737-738.

Información del Autor

Antonio Fontdevila es Catedrático Emérito de la Universitat Autònoma de Barcelona. Profesor visitante invitado más de 40 veces en 15 países, investigador principal de más de 20 proyectos nacionales e internacionales, director de 18 tesis doctorales, autor de numerosas publicaciones, editor de un libro científico y autor de 4 libros. Sus trabajos de investigación tratan sobre el papel de la hibridación interespecífica en la movilización de los elementos transponibles y en el aislamiento reproductivo, y sobre la genética evolutiva de la colonización y la medida de la aptitud biológica en poblaciones naturales de *Drosophila*, como sistema modélico.