

CENTENARIO DE LA PUBLICACION DE LOS TRABAJOS
DE GREGORIO MENDEL SOBRE GENETICA

V

EL MENDELISMO Y LA EVOLUCION BIOLOGICA*

DR. RAÚL N. ONDARZA V.**

INTRODUCCIÓN

LA EVOLUCIÓN biológica implica una serie de cambios en la estructura genética de la materia viva. Estos cambios se manifiestan morfológica o fisiológicamente a una velocidad distinta según el tipo de organismo de que se trate y dependiendo del momento en que se encuentren en su historia evolutiva. Mencionaremos como ejemplo que el género *Opossum* (vulgarmente conocido como Tlacuache) ha cambiado poco en 80.000,000 de años y, que por el contrario, el *Equus* (caballo actual) en 60.000,000 ha sido la resultante en la evolución de 8 géneros, que sufrieron cambios en la estructura de los molares, en la posición de los ojos, y en la estructura de las patas.

Tenemos así que algunas especies han cambiado relativamente pronto en un determinado tiempo y lo más importante, que ciertas especies han precedido a otras en la historia biológica. (Tabla I). Aparte de los múltiples estudios sobre la evolución en base al fenotipo a nivel macroscópico, ahora se pueden hacer comparaciones con los productos directos de los genes, es decir con las moléculas protéicas.

La teoría Mendeliana-Morganiana, nos enseña que el material hereditario es transportado por los gametos específicamente en las unidades conocidas como genes. La bioquímica genética más tarde, nos indica que los genes están formados por el ácido desoxirribonucleico.

* Trabajo leído por su autor en la sesión solemne del día 28 de julio de 1965, destinada a conmemorar el Centenario de la Lectura de los Trabajos de Gregorio Mendel.

** Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Las bases de la evolución biológica tienen su origen en los cambios de la estructura, número o posición relativa de los genes. Estos cambios se efectúan por medio de la recombinación genética, la selección natural o la distribución de los genes efectuadas al azar. Cuando interaccionan estos factores se logran substituciones o alteraciones en las frecuencias de uno o más genes en las poblaciones actuales de los organismos. Estas alteraciones son los fenómenos elementales de la evolución.

Tabla I
EPOCA DE APARICION DE LOS SERES VIVOS.

Era	Años x 10 ⁶		
Precámbrico	3000 + ↑	Pocos fósiles	
Paleozoico	510	Abundantes fósiles de los primeros vertebrados.	
	430		
	350		
	315	Numerosos anfibios } Bosques carboníferos	
	280		
	255		
	205		
Mesozoico	180	Numerosos reptiles, surgen aves y mamíferos	
	150		
	125		
Cenoicoico	60	Numerosas aves y mamíferos.	Plantas con Flores
	40		
	25		
	10		
	1	EL HOMBRE	

La teoría Mendeliana-Morganiana hizo posible que los cambios evolutivos pudieran ser vistos como cambios genéticos y aclaró además el significado evolutivo de la reproducción sexual, que permite el intercambio de material genético entre diferentes cepas de distintas especies, desde las bacterias hasta el hombre.

Se pueden proponer cuando menos dos diferentes mecanismos para que se efectúe la evolución:

1º Uno que asegure la conservación de la información genética de generación en generación, manteniendo las características de la especie. Estas características a nivel molecular se encuentran representadas por macromoléculas de ácidos nucleicos y protéicas con una estructura idéntica a la de los progenitores. Una molécula que asegura la estabilidad deseada es el ácido desoxirribonucleico que lleva la información necesaria para la síntesis de los distintos constituyentes del organismo.

2º Es necesario tener un mecanismo diferente al anterior que permita la producción de variaciones en organismos sobre los cuales puedan actuar las fuerzas de la selección natural. Este mecanismo se presenta en realidad cuando aparecen mutaciones que se heredan y perpetúan como cambios en la estructura primaria de las proteínas. A este tipo de mutación se le denomina mutación en punto, y es el resultado de un cambio en la composición de los tripletes de bases que forman el ácido desoxirribonucleico. Consecuentemente, los cambios en los tripletes de bases llevan a la sustitución de residuos de aminoácidos en las proteínas, por otros residuos. Si el cambio es benéfico, esta variación podrá estar favorecida por la selección natural que la perpetúa y tal vez la haga predominante, produciéndose un aumento en el número de individuos de la progenie. Por supuesto que pueden presentarse otro tipo de mutaciones; de ser nocivas tarde o temprano serán eliminadas. Podría suceder que al mismo tiempo cambiasen las condiciones ambientales de tal modo que esta mutación fuese ventajosa para los organismos.

Cabe mencionar que muchas veces los cambios en los aminoácidos se efectúan en regiones de poca importancia dentro de la molécula protéica, así que durante el curso de la evolución, la estructura puede fluctuar alrededor de un punto óptimo.

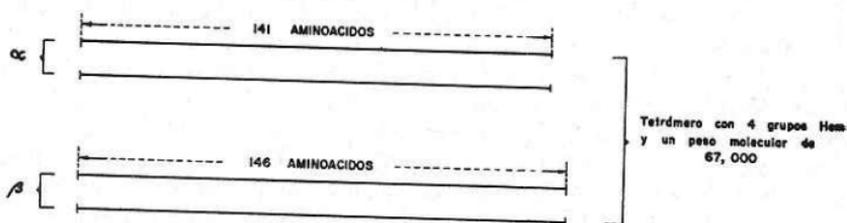
Son varios los tipos de moléculas estudiadas a la fecha: los citocromos, las proteínas virales, las hemoglobinas, los fibronopéptidos, algunas enzimas y hormonas con estructura polipeptídica. En nuestro caso nos ocuparemos por razones de espacio, fundamentalmente de dos tipos: *a*) las hemoglobinas y *b*) los fibrinopéptidos.

LA EVOLUCIÓN DE LA HEMOGLOBINA

Las moléculas proteicas representan el resultado final de la acción de los genes y llevan una secuencia de aminoácidos determinada por el código genético

del ácido desoxirribonucleico. Tenemos así que tanto las moléculas protéicas como las del ácido desoxirribonucleico vienen a ser los "documentos vivientes" de la historia evolutiva. Actualmente la investigación de la secuencia de los aminoácidos en la molécula protéica representa un tipo de estudio que podríamos llamar de Paleogenética química; es decir, un enfoque para reconstruir hasta donde sea posible el fenómeno de la evolución biológica a un nivel molecular.

El caso de la hemoglobina humana, cuya estructura protéica ha sido determinada tanto en el hombre como en sus parientes cercanos, los primates, o en sus parientes distantes como los equinos y bovinos, puede ser un buen ejemplo para los estudios de paleogenética química que permita establecer las formas comunes ancestrales de sus cadenas polipeptídicas.



Entre las cadenas α y β existen 76 sitios diferentes y 65 sitios idénticos, (según Zuckerkandl 1965).

FIG. 1. Representación esquemática de la hemoglobina humana formada por cuatro cadenas polipeptídicas.

En la figura 1 podemos darnos cuenta de que la hemoglobina humana se encuentra formada por cuatro cadenas polipeptídicas, dos del tipo alfa con 141 residuos de aminoácidos cada una y otras dos del tipo beta con 146 residuos de aminoácidos. Cada una de estas cadenas se encuentra unida a un grupo hem y están orientadas en el espacio de una manera compleja alrededor de un mismo eje, teniéndose así que la hemoglobina humana viene a ser un tetrámero con cuatro grupos hem. Por estudios en la secuencia de los aminoácidos de estas dos cadenas (alfa y beta) se sabe que existen 76 sitios diferentes y 65 sitios idénticos, cuando se compara a las cadenas entre sí. Pero, ¿cómo es que las cadenas alfa y beta pueden tener un ancestro común si las diferencias son mayores que las semejanzas? La respuesta puede basarse en que sería más improbable que estas cadenas, ahora diferentes, pudieran haber evolucionado a tal grado como para llegar a tener la misma función, la misma conformación y un número importante de aminoácidos en sitios correspondientes. Más bien podemos interpretar que esta marcada diferencia en la secuencia de los aminoácidos, es la resultante de un largo proceso evolutivo a partir de una cadena polipeptídica con las características del ancestro común.

Es posible pensar que las distintas cadenas que forman los diversos tipos de hemoglobinas en los vertebrados, deben de haberse originado a partir de cadenas

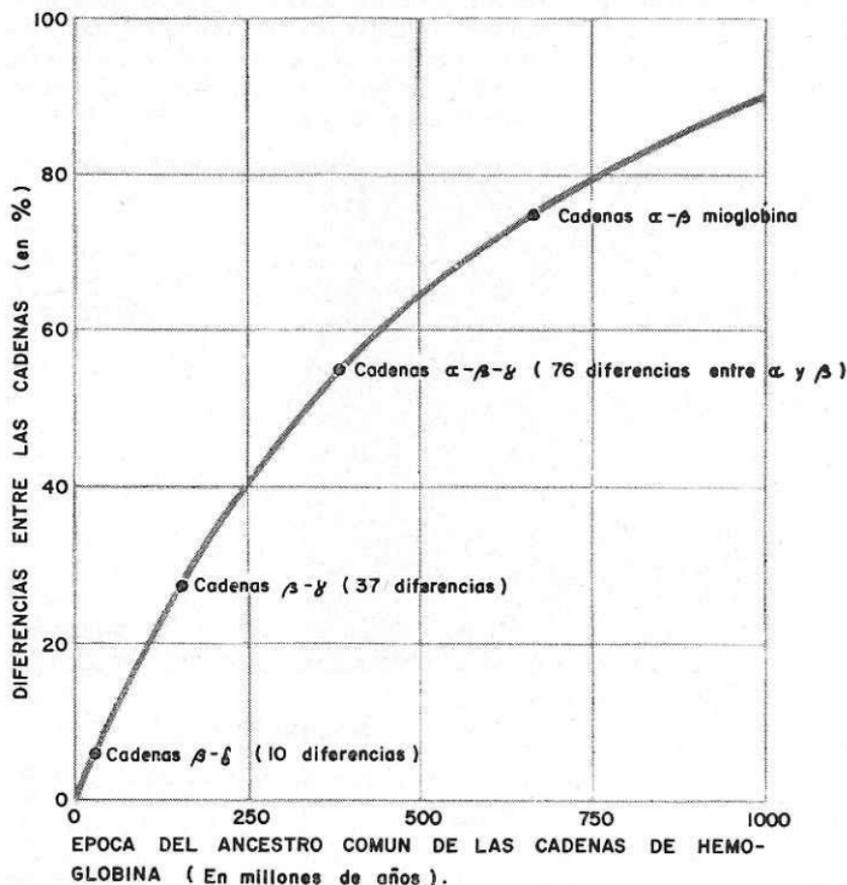


FIG. 2. Gráfica que muestra las edades de aparición probable de las cadenas polipeptídicas con características de un ancestro común. Las cadenas α y β difieren actualmente con la hemoglobina de la ballena en 110 sitios, por lo que la cadena ancestral para estas tres cadenas polipeptídicas cae en la curva en el eje de las ordenadas donde se lee un 75% de diferencias (110 sitios diferentes / 146 sitios que se pueden comparar = 75%). (Tomado del Scientific American. Vol. 212, Núm. 5, p. 115 (1965).

polipeptídicas que aparecieron en épocas remotas en la forma de ancestros comunes. (Fig. 2). De tal manera que, si nos remontamos al pasado, las cadenas alfa y beta presentarían un número mayor de aminoácidos idénticos, en la misma posición

de las cadenas y un número menor de divergencias hasta alcanzar al ancestro común; es decir que las cadenas alfa y beta serían homólogas.

Tenemos así que el gene encargado de la codificación de estas moléculas pudo duplicarse de tal modo que apareciese en dos o más sitios dentro del mismo genoma de los organismos de la descendencia. O sea que un mismo individuo podía tener dos o más genes homólogos fabricando dos o más cadenas polipeptídicas las cuales mutaron independientemente en su estructura. Posteriormente estas

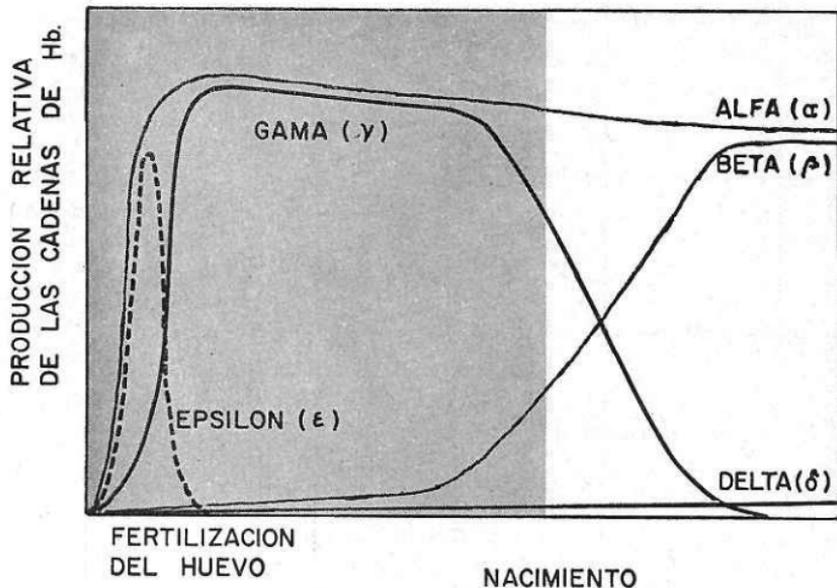


FIG. 3. Producción de cadenas polipeptídicas (por sus respectivos genes) en el embrión humano durante la vida fetal y después de su nacimiento. (Tomado del Scientific American, Vol. 212, Núm. 5, p. 112, 1965).

mutaciones fueron retenidas por los organismos por medio de la selección natural conservándose la cadena polipeptídica con el aminoácido substituído. Una proposición reciente ha sido sugerida por Zuckerkandl y consiste en que los organismos de ahora con un gran parecido a los organismos ancestrales tienen probablemente un gran número de cadenas polipeptídicas similares a las de los organismos antiguos. Dicho de otra manera, existen animales que pueden ser llamados "fósiles vivientes" como la cucaracha, el cangrejo, el tiburón y, entre los mamíferos, el lemúrido.

El argumento de un ancestro común se encuentra reforzado por el hecho de

que algunas veces en las hemoglobinas del hombre, las cadenas beta se encuentran substituidas por otras como las gama, las delta y las épsilon. En la figura 3 vemos cómo después de la fertilización del huevo comienza la producción de cadenas alfa junto con la producción de cadenas épsilon, dando lugar a la formación de un determinado tipo de hemoglobina fetal, aunque por un tiempo muy corto. La producción de las cadenas épsilon muy pronto se ven substituidas por las del tipo gama.

Finalmente en el momento del nacimiento las gama se encuentran substituidas a su vez por las cadenas beta, que al asociarse con las alfa, dan lugar a la for-

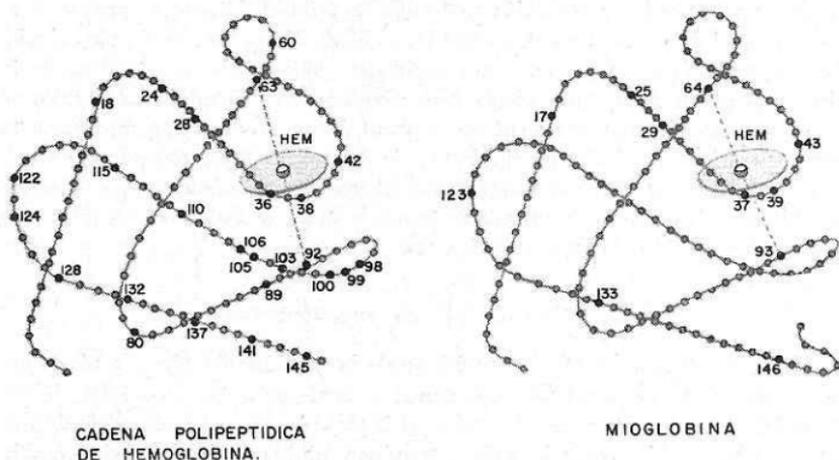


FIG. 4. En esta figura se comparan la cadena β de la hemoglobina humana (figura izquierda) con la cadena de mioglobina de la ballena. En la cadena beta se señalan 26 sitios que son comunes a todos los distintos tipos de cadenas de hemoglobina humana. Once de estos 26 sitios se encuentran presentes en la mioglobina. (Tomado del Scientific American, Vol. 212, Núm. 5, p. 114, 1965).

mación de una hemoglobina normal en el adulto. A través de la vida del adulto se encuentra asimismo una pequeña fracción de hemoglobina circulante que contiene cadenas delta en lugar de las beta. (2% de la Hb del adulto).

Las cadenas beta, gama y delta se encuentran formadas por 146 residuos de aminoácidos y se parecen bastante en su secuencia. Existen solamente 37 aminoácidos diferentes entre las beta y las gama y 10 diferentes entre las beta y las delta.

Otra molécula de interés, es la molécula presente en el músculo, es decir la mioglobina que consiste de una sola cadena polipeptídica con una configuración tridimensional muy parecida a la de las cadenas de la hemoglobina. (Figura 4). La mioglobina de la ballena ha sido la molécula de este tipo mejor estudiada

hasta la fecha por Kendrew, quien llegó a determinar su estructura completa. Ahora se puede comparar la secuencia de los aminoácidos de las cadenas alfa y beta con las de la mioglobina de la ballena, encontrándose que son bastante diferentes (difieren en 110 sitios). Sin embargo se presentan 37 sitios idénticos cuando se comparan la mioglobina de la ballena con las cadenas alfa y beta de la hemoglobina humana. Lo anterior nos permite pensar que las tres cadenas descienden de un ancestro común. Esta cadena con características de un ancestro común, debió surgir hace 650.000,000 años antes de la aparición de los vertebrados y es muy posible que exista en algún invertebrado actual.

Por supuesto que la mutación molecular se efectuó durante el proceso evolutivo a nivel del material nucleico que las codifica. No es fácil distinguir cuándo, dos cadenas polipeptídicas son o no homólogas, esto se debe al problema de la identificación de sitios moleculares correspondientes. A menudo estos sitios se hacen corresponder por medio de corrimiento de una cadena con respecto a la cadena homóloga. A la fecha, el número de diferencias entre cadenas polipeptídicas homólogas es bastante proporcional al grado de parentesco que guardan los animales procedentes de un mismo tronco común, es decir con sus relaciones filogenéticas establecidas por métodos tipo.

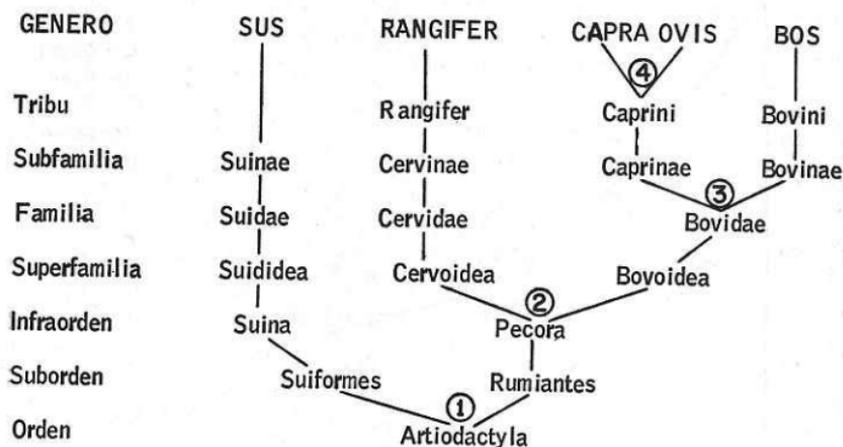
LA EVOLUCIÓN DE LOS FIBRINOPÉPTIDOS

Otras investigaciones sobre el problema de la evolución biológica a nivel molecular han sido emprendidas recientemente analizando las secuencias de los aminoácidos de los fibrinopéptidos que se liberan de las moléculas del fibrinógeno, por la actividad enzimática de la trombina. La liberación del fibrinopéptido permite de algún modo la polimerización espontánea de las moléculas originales, para formar un gel insoluble de fibrina. Hasta ahora ésta es la única función conocida de la trombina. Generalmente son dos pares de fibrinopéptidos distintos que se liberan de cualquier molécula de fibrinógeno. A estos péptidos se les ha clasificado en fibrinopéptidos A y B por razones de estructura.

Se conocen alrededor de 14 fibrinopéptidos de mamífero que varían en longitud desde 13 hasta 21 residuos de aminoácidos.

Actualmente es posible clasificar algunos organismos por medio de las secuencias en los aminoácidos presentes en este tipo de moléculas, sin embargo a veces los datos bioquímicos no resultan de acuerdo con el agrupamiento tradicional hecho por la Sistemática; en tales casos deben tomarse precauciones al interpretar los resultados. Un ejemplo al respecto es el que se presenta en la secuencia de los aminoácidos de los fibrinopéptidos obtenidos de animales del orden Artiodáctila. La relación clásica presente en los cinco Artiodáctilos se encuentra representada en la figura 5. Se puede apreciar que los animales más cercanos desde el punto de vista filogenético son el borrego y la cabra. Ahora

bien por estudios en la secuencia de los aminoácidos, el borrego y la cabra tienen fibrinopéptidos que están más estrechamente relacionados a los del reno que cuando se les compara a los del toro. La clasificación tradicional nos diría lo contrario; aún más, el borrego, la cabra y el reno, tienen un número idéntico de aminoácidos en ambos péptidos y el toro tiene un residuo adicional en el péptido B. El borrego y la cabra tienen 17 de los 19 residuos de aminoácidos en común con el péptido A del reno, pero únicamente 13 en común de los 19



1, Eoceno; 2, Oligoceno; 3, Mioceno; 4, Plioceno.

FIG. 5. Relaciones filogenéticas de cinco artiodáctilos de cuyos fibrinopéptidos se conocen sus estructuras químicas. *Sus* = cerdo; *Rangifer* = reno; *Capra* = cabra; *Ovis* = borrego; y *Bos* = toro. (Tomado de Doolittle y Blomback, *Nature* 202, pp. 147-152, 1964).

aminoácidos para el caso del toro. Similarmente en el caso del péptido B, el borrego y la cabra tienen 14 de los 20 aminoácidos en común con el reno, y únicamente 10 de los 21 aminoácidos con el toro. Si se grafican los grados de correspondencia contra el número de años transcurridos desde que los animales tuvieron un ancestro común, se obtiene una curva bastante buena excepto en los dos casos mencionados que comprenden la relación existente entre el borrego, la cabra y el reno por una parte y entre el borrego y el toro por otra. (Figura 6). De hecho si la clasificación fuera invertida se podría proponer que el borrego y la cabra se ramificaron de la línea de los cérvidos hace alrededor de 15.000.000 de años.

CONSIDERACIONES FINALES

Hace 100 años Mendel empleaba el término de "carácter" para designar a las partículas que hoy conocemos con el nombre de genes. Estas entidades precisamente sabemos ahora que son las que confieren capacidad evolutiva a la

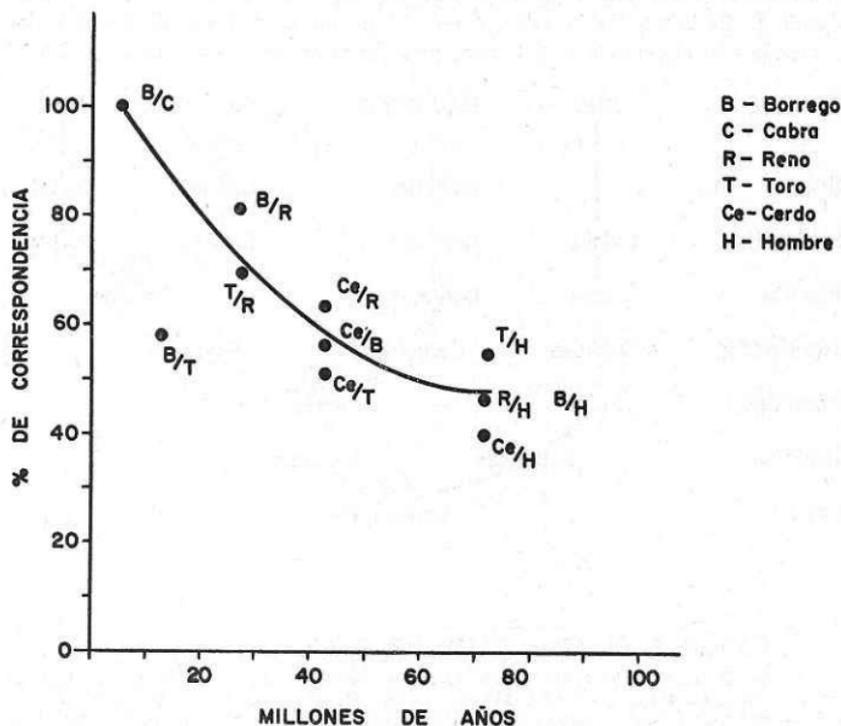


Fig. 6. Correspondencia en las frecuencias de los aminoácidos encontradas cuando se comparan los fibrinopéptidos de varios animales. Estas diferencias se grafican contra el tiempo probable de aparición del último ancestro común. El porcentaje de correspondencia se encuentra comparando el número de aminoácidos idénticos presentes en el mismo fragmento que se compara en ambos fibrinopéptidos. (Tomado de Doolittle y Blomback, Nature 202, pp. 147-152, 1964).

materia viva, de acuerdo con la ruta que le permita seguir la selección natural, perpetuando o eliminando las mutaciones. El concepto de gene, actualmente, tiene una connotación mucho más amplia y más profunda; se le conoce su estructura química y se le identifican sus productos. Analizando las secuencias en los componentes de estos productos, es posible estudiar la evolución biológica de acuerdo con las homologías o las disparidades presentes en estas secuencias.

Con la metodología actual es factible no sólo ordenar el material genético dentro del cromosoma sino localizarlo en el ácido nucleico, distinguiendo la estructura que codifica a los distintos aminoácidos. La arquitectura fina del gene se puede conocer además utilizando el fenómeno de la transducción en bacterias, tal es el caso de la enzima triptofano sintetasa de *Escherichia coli*. Es interesante hacer notar, que, recientemente han sido propuestos nuevos tipos de genes llamados reguladores, y que como su nombre lo indica, imprimen mayor o menor velocidad a la función de los genes estructurales. De esta manera se puede proponer por una parte que las mutaciones de los genes estructurales darán lugar a cambios en la composición de los productos. Por otro lado las alteraciones en los genes reguladores originarán cambios ya no en la estructura del fenotipo sino en la velocidad de síntesis de los productos.

Con los estudios aquí presentados sobre la evolución biológica a un nivel molecular podemos darnos cuenta de que, no sólo se tiene ahora un largo camino por recorrer, confirmando o modificando los resultados de orden taxonómico sino que lo más importante, es que se podrá facilitar la comprensión sobre el mecanismo de acción operante en la selección natural de acuerdo con los diferentes tipos de mutación que se conocen.

REFERENCIAS

1. Theodosius, Dobshansky: *Evolution of genes and genes in evolution*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, vol. XXIV, (1959), pp. 15-30.
2. Vernon, M. Ingram: *The hemoglobins in Genetics and Evolution*. Columbia University Press, (1963) pp. 132-148.
3. Christian, B. Anfinsen: *The molecular Basis of Evolution*. Ed. John Wiley & Sons, Inc. (1964).
4. B. Blombäck, R. F. Doolittle y M. Blombäck. *Fibrinogen: Structure and Evolution, Protides of the Biological Fluids* (1964) pp. 87-94.
5. Russell, F. Doolittle y Birger Blombäck: *Aminoacid sequence investigation of fibrinopeptides from various mammals: Evolutionary implications*. Naure vol. 202, (1964) pp. 147-152.
6. Ernst Mayr: *The evolution of Living Systems*. Proc. Natl. Academy of Sciences. vol. 51, No. 4 (1964) pp. 934-941.
7. J. Buettner-Jamish y Robert L. Hill: *Molecules and Monkeys*. Science, Vol. 147, (1965) 836-842.
8. Emile Zuckerkandl: *The evolution of hemoglobins*, *Scientific American*, Vol. 212 (1965) 110-118.