

ARTÍCULOS

BIODIVERSIDAD, ASEXUALIDAD Y VIRUS: TRES ESBOZOS SOBRE LA COMPLEJIDAD DE LA EVOLUCIÓN

Susanna C. Manrubia

Centro de Astrobiología, INTA-CSIC

“Es casi como si el cerebro humano estuviese especialmente diseñado para entender mal el darwinismo, y encontrarlo difícil de creer.”

Richard Dawkins [1]

Resumen: Los ingredientes básicos que sustentan la evolución biológica - reproducción, mutación y selección- estaban ya incluidos en la teoría evolutiva de Darwin hace 150 años. Sin embargo, los mecanismos exactos responsables de la adaptación de las poblaciones o de la generación de ecosistemas altamente diversificados y aparentemente estables, todavía se nos escapan. En este artículo se discuten tres hipótesis derivadas de una supuesta comprensión de los mecanismos evolutivos: el principio de exclusión competitiva, el trinquete de Muller y la mutagénesis letal. En los tres casos se predijo teóricamente la extinción de determinadas poblaciones debido a la competencia en los ecosistemas, a la acumulación de mutaciones perjudiciales en los organismos asexuales y a un aumento en la tasa de error en la replicación de virus. Sin embargo, no se ha encontrado evidencia empírica que apoye estas expectativas en ninguno de los casos, por lo que queda claro que debemos reconsiderar qué mecanismos precisos deben estar actuando. Como Dobzhansky escribió hace casi cuarenta años [5] *“... los mecanismos que posibilitan la evolución requieren ciertamente estudio y clarificación. No hay alternativas a la evolución como historia que puedan resistir un examen crítico. Ello no obstante, estamos aprendiendo continuamente nuevos e importantes hechos sobre los mecanismos evolutivos.*

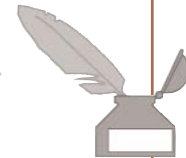
Palabras clave: teoría de la evolución, extinción viral, competición, biodiversidad, observaciones empíricas.

Title: *Biodiversity, asexual organisms and viruses: three sketches on the complexity of evolution*

Abstract: *The basic ingredients underlying biological evolution -reproduction, mutation, and selection-, were included in Darwin's evolutionary theory 150 years ago. Still, the precise mechanisms responsible for the adaptation of populations or the generation of highly diverse and seemingly stable ecosystems elude us. In this contribution, we discuss three hypothesis stemming from a supposed understanding of evolutionary mechanisms: the principle of competitive exclusion, Muller's ratchet, and lethal mutagenesis. In all cases, the extinction of populations was predicted due to competition in ecosystems, to the accumulation of deleterious mutations in asexual organisms, and to an increase in the replication error rate in viruses. However, no empirical evidence was found to support the expectations in either case, forcing us to reconsider the precise mechanisms we thought to be acting. As Dobzhansky wrote almost forty years ago [5] *“... the mechanisms that bring evolution about certainly need study and clarification. There are no alternatives to evolution as history that can withstand critical examination. Yet we are constantly learning new and important facts about evolutionary mechanisms”.**

Keywords: *evolutionary theory, viral extinction, competition, biodiversity, empirical observations*

¹ Susanna C. Manrubia es Doctora en Ciencias Físicas por la Universitat Politècnica de Catalunya. Tras cuatro años como investigadora postdoctoral en el Instituto Max Planck (Berlín), se incorporó en 2001 al Centro de Astrobiología (INTA-CSIC) del que es actualmente Investigadora Titular cuevasms@inta.es



INTRODUCCIÓN

La teoría de la evolución por selección natural es una idea poderosa [2]. Tres ingredientes aparentemente sencillos (reproducción, mutación y selección) dan lugar a una sinergia creadora y creativa capaz de generar un ornitorrinco partiendo de un puñado de bacterias. Hemos aprendido cómo las copias ligeramente distintas que los organismos producen de sí mismos compiten en el ambiente que comparten, y cómo algunos, más favorecidos en ese ambiente, dejan más descendencia. Así sus características se imponen gradualmente en la especie. Si bien parece un proceso simple, estamos lejos de comprender su complejidad y el alcance de sus implicaciones. No tenemos una intuición natural que nos desvele cuál será el resultado del proceso evolutivo. Nuestra experiencia es local en el tiempo: no “vemos” la evolución y, por tanto, debemos aceptar nuestra dificultad para entender sus efectos. Esta limitación es semejante a la falta de comprensión innata que podemos tener de la relatividad, cuando nuestra experiencia se limita a la lentitud de los cuerpos masivos y poco densos, o de la mecánica cuántica, atrapados como estamos en nuestro mundo macroscópico. Sólo que el caso de la evolución, por alguna razón, se nos antoja que debería ser más simple de aprehender. Darwin se embarcó en el Beagle en diciembre de 1831, con veintidós años y pertrechado con una nada despreciable experiencia previa como naturalista. Hubieron de transcurrir sin embargo veintiocho años antes de que su obra “*El origen de las especies*” viera la luz. Durante todo ese tiempo, no dejó de acumular evidencia que pudiera sustentar sus afirmaciones. No lo detenía sólo el choque frontal con el pensamiento conservador de su tiempo, la dificultad en convencer a sus pares de la alternativa natural a la verdad revelada que su teoría ofrecía o la esperable oposición de la iglesia. Darwin era consciente de la profundidad de su idea, del cambio de paradigma que suponía y de las muchas implicaciones que tenía para la interpretación de la diversidad biológica y de la complejidad de los organismos. La evolución por selección natural partía de propuestas ciegas, no tenía propósito ni dirección, no culminaba con el hombre. Era una teoría que liberaba y a la vez prevenía: esto no acaba aquí. Implicaba un cambio radical de punto de vista para el que ni el mismo Darwin sentía estar preparado [3]. Necesitó un desencadenante para decidirse a su publicación: tal fue un breve artículo de Alfred R. Wallace proponiendo, al igual que él, que la acción gradual de la selección natural era el motor de la evolución [4]. Quién sabe, sin este estímulo, cuánto hubiera tardado en estar totalmente convencido de la factibilidad de su peligrosa idea...

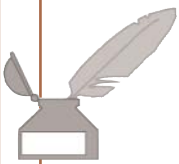
A pesar de los enormes avances en nuestro conocimiento sobre las bases moleculares de la

mutación, sigue siendo complicado explicar el porqué de las adaptaciones y comportamientos colectivos que vemos en los organismos vivos. La teoría de la evolución por selección natural está lejos de ser una teoría formal. Aún acumula observaciones empíricas que, poco a poco, van desvelando generalidades sobre su manera de actuar y sobre los principios subyacentes. Los resultados de nuevos experimentos nos siguen sorprendiendo; la observación de la naturaleza plantea cuestiones que aún no sabemos responder. En ese contexto resultan siempre vigentes las palabras de Th. Dobzhansky: “*Nada tiene sentido en biología si no es a la luz de la evolución*” [5]. La biología se ha ocupado durante siglos de describir la estructura de los seres vivos. Pero si aspiramos a comprender el funcionamiento, la organización y los mecanismos mismos de la mutación, la adaptación y la selección, debemos poner el énfasis en los procesos que las ocasionan y a ellos llevan.

En esta contribución vamos a revisar tres hipótesis que fueron inicialmente planteadas partiendo de una supuesta comprensión de los mecanismos evolutivos. En orden histórico son el principio de exclusión competitiva, el trinquete de Muller y la mutagénesis letal. En los tres casos tenemos una teoría primera que, a partir de suposiciones razonables, predice extinciones de distinta naturaleza en los sistemas correspondientes (ecosistemas, poblaciones asexuales y poblaciones virales, respectivamente). En ninguno de los tres casos se cumple la predicción, lo cual revela que las suposiciones de partida no eran tan “razonables” como la “intuición” suponía: la evolución por selección natural ha dotado a estos sistemas de mecanismos que, en los tres casos, aseguran su supervivencia en un ambiente en principio hostil. De lo contrario, no estarían aquí.

EL PRINCIPIO DE EXCLUSIÓN COMPETITIVA

La publicación de la obra de Darwin generó un enorme interés tanto en círculos científicos como populares. Sus potenciales aplicaciones a ámbitos que trascendían la biología se discutieron acaloradamente en las décadas siguientes. Se habló de selección social, tanto pasiva como activa, se desvirtuó el principio mismo de la selección natural para dar lugar a la eugenesia y más adelante se usó para justificar un clasismo militante y la limpieza racial [6]. En un ámbito más científico se redescubrieron los experimentos de Mendel, cuya unificación con la teoría de Darwin desembocó en los primeros intentos de dar forma matemática a la herencia y a algunos aspectos de la evolución. Nació la genética de poblaciones. Sin embargo, en el tiempo que medió entre la publicación de “*El Origen*” hasta las primeras décadas del siglo XX hubo un número muy limitado de experimentos



nuevos. En el prefacio del libro de Gause “*The struggle for existence*”, publicado en 1934 [7], Raymond Pearl se lamentaba: “(...) en los años transcurridos desde 1859, cuando Darwin recopiló de forma magistral en el *Origen de las Especies* una enorme cantidad de evidencias concretas apoyando la realidad de la lucha por la existencia y el proceso de selección natural, todo lo que han hecho los biólogos es escribir y hablar sobre esa idea”. Curiosamente, esta obra sentó las bases de lo que debía convertirse en el principio de exclusión competitiva, el cual ha dado que hablar y escribir, una vez más, a varias generaciones de ecólogos.

Georgyi F. Gause nació en 1910 en Moscú. Microbiólogo de formación, estaba interesado en los factores que afectaban a la dinámica de las poblaciones y determinaban su destino en situaciones de competencia. Gause pensaba que el ambiente natural era excesivamente complejo para permitirnos identificar los parámetros relevantes en esta dinámica, así que decidió llevar a cabo experimentos de laboratorio bien controlados en los que hubiera pocas variables implicadas. Así, en el libro mencionado refiere su decisión de estudiar la competencia entre grupos de individuos de varias especies distintas de protozoos (concretamente levaduras y paramecios), ofreciéndoles la posibilidad de crecer en un medio rico en nutrientes y siguiendo su desarrollo durante un número de generaciones suficientemente grande como para determinar el destino final de los grupos implicados.

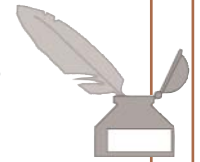
Toda la competencia permitida tenía lugar en el interior de un matraz, donde las especies accedían a una cantidad constante de un único nutriente. Gause estudió cuantitativamente y con sumo cuidado las curvas de crecimiento de cada especie, primero separadamente, luego en las situaciones en que dos o más competían. Derivó ecuaciones formales para el crecimiento y la competencia, resultando las últimas idénticas a las que Volterra había presentado apenas unos años antes [8]. Sus datos se ajustaban fielmente a los modelos matemáticos propuestos, apoyando pues tanto la fiabilidad de los experimentos como las suposiciones subyacentes. Gause obtuvo de manera precisa los parámetros correspondientes a las ecuaciones que describían la dinámica, en un estudio riguroso y cuidadoso de las poblaciones implicadas. La conclusión última de su trabajo apuntaba a una eliminación sistemática de una especie por otra, a la imposibilidad de la coexistencia: *“Hemos estudiado la competición entre dos especies por una fuente de energía que mantene-mos a nivel constante. Este proceso se divide en dos partes. En la primera, las dos especies compiten por los recursos aún no utilizados. La distribución de energía entre ambas viene dada por el sistema de ecuaciones diferenciales para la competencia de Vito Volterra, pero los coeficientes de la lucha por la existencia en estas*

ecuaciones cambian a lo largo del crecimiento de la población [...]. En la segunda parte, la energía resulta consumida en su totalidad y existe una redistribución de la misma entre las dos especies, de nuevo controlada por las ecuaciones diferenciales de la competencia. Debido a la ventaja de una de las especies, reflejada principalmente en un valor mayor del coeficiente de multiplicación, ésta reemplaza completamente a la otra”.

Y ahí nació la ley de Gause, o el principio de exclusión competitiva: dos especies compitiendo por los mismos recursos no pueden coexistir de forma estable si el resto de factores ecológicos son constantes. Tal y como aquí lo hemos planteado, comprendemos que este principio sólo será de aplicación en casos análogos a los experimentos de Gause, en donde la “ecología” estaba reducida a su más mínima expresión. Si cambiamos alguna de las variables, no tiene por qué darse la exclusión. Lamentablemente, esa parte quedó olvidada y muchos estudios ecológicos se centraron a partir de entonces en el “principio”. De ahí se infirió que la diversidad debía de ser muy limitada en la naturaleza... La paradoja estaba servida, puesto que la coexistencia, la alta diversidad, resulta ser la regla, y no la excepción.

A partir en particular de los años 70 del siglo XX, los modelos teóricos fueron refinados a fin de identificar qué aspectos ecológicos y poblacionales permitían la tan frecuente coexistencia de especies [9]. El principio de exclusión competitiva no se da si las tasas de crecimiento dependen de forma no lineal de los recursos, si la coexistencia en un punto fijo se reemplaza por una condición de persistencia, si las poblaciones están estructuradas en edad o cuando se considera de manera explícita el espacio físico; tampoco se observa cuando consideramos ecosistemas fuera del equilibrio, donde existe un reemplazo constante de las poblaciones [10]. De hecho, el principio de exclusión competitiva ha resultado ser de escasa aplicación en situaciones naturales. Dada la gran multiplicidad de factores que afectan el desarrollo y la estabilidad de los ecosistemas es difícil tener la certeza de que todos son conocidos. Esta dificultad se ha usado como argumento para aducir que, cuando se observa coexistencia, es porque alguna variable de importancia no se está teniendo en cuenta.

El énfasis ha ido cambiando desde que Gause publicara su libro y, con él, condicionara tan fuertemente las expectativas de los ecólogos. Medio siglo más tarde se empezó a sugerir, no sin comedimiento, que quizá el principio de exclusión competitiva debía ser sustituido por el principio de coexistencia [11]. Desde los experimentos de Gause hasta este cambio de perspectiva se ha ido educando la intuición sobre cómo la selección natural se manifiesta en la complejidad ecológica. La



relación entre evolución y ambiente, sutil pero fundamental en la aparición de biodiversidad, aún no es bien comprendida. Cada vez se enfatiza más el estudio del tándem especie-ambiente y, por extensión, la relación entre la historia de una especie, las distintas presiones de selección a las que ha sido sucesivamente sometida, y la estructura que hoy en día se observa. Lo mismo se aplica a la relación entre especies, a los ecosistemas.

EL TRINQUETE DE MULLER Y LA DEGENERACIÓN ASEXUAL

Una vez se supo de la aparición de mutaciones en los organismos y de la capacidad de éstas para transmitirse a la descendencia, se generó un notable interés por conocer la probabilidad de que una mutación con efectos deletéreos apareciera y, a través de sucesivas generaciones, acabara fijándose en todos los individuos de una población. Este problema se estudió en los años 30 del siglo XX, siendo una de las primeras cuestiones tratadas dentro de la teoría de la genética de poblaciones. El proceso de aparición y fijación de mutaciones deletéreas (las que afectan negativamente la viabilidad de los organismos) resulta de especial relevancia en poblaciones asexuales, donde la acción purificadora del sexo a través de la recombinación de los genomas no puede darse. Es habitual considerar, entonces y ahora, que una población que ha evolucionado por largo tiempo en un ambiente determinado está óptimamente adaptada a éste. En estas condiciones se asume que cualquier nueva mutación tendrá efectos negativos y, en consecuencia, será seleccionada negativamente. Sin embargo, la eliminación de toda mutación nueva resulta especialmente difícil en poblaciones asexuales de tamaño reducido, en las que es posible perder la clase "óptima", definida como aquella que no tiene mutaciones, por la acción de fluctuaciones estocásticas en la composición de la población.

Uno de los primeros investigadores que estudió el problema de la desaparición estocástica de la clase menos mutada fue Hermann J. Muller, quien comparó este proceso con los avances irreversibles de un mecanismo de trinquete [12]: *"Bajo condiciones que sólo requieren la estabilidad de tipo, una población no recombinante no degenera como resultado de un exceso de mutación sobre selección, toda vez que el usual equilibrio entre ambas presiones se alcanza. Sin embargo, existe un mecanismo de trinquete irreversible (ausente en poblaciones recombinantes) que impide que la selección, incluso intensificada, reduzca la carga mutacional por debajo de la mínima existente en la población en el momento en que empezó la selección intensificada. Por otra parte, la "deriva" [genética] y un proceso al que podemos llamar "ruido selectivo" debe ocasionar*

deslizamientos ocasionales hacia cargas mutacionales mayores". Si bien Muller no relacionó ese inevitable aumento en la carga mutacional con una degeneración de la población, éste fue el mensaje extraído de su trabajo. Desde entonces y hasta muy recientemente, cada vez que uno se refiere al "trinquete de Muller" infiere que la acumulación de mutaciones en las poblaciones asexuales debería desembocar en la pérdida de viabilidad de la población. Hay una suposición tácita en el proceso: todas las mutaciones que se producen tienen efectos deletéreos o, en el mejor de los casos, neutrales en la viabilidad de las poblaciones. Quedan excluidas dos posibilidades que, tiempo después, una vez ha sido posible llevar a cabo experimentos sistemáticos de acumulación de mutaciones, se han revelado fundamentales: que nuevas mutaciones sean capaces de contrarrestar el efecto negativo de mutaciones anteriores (las llamadas mutaciones compensatorias) y que aparezcan mutaciones con efectos positivos sobre la viabilidad (mutaciones beneficiosas).

Los virus con genoma de RNA se han convertido en un excelente sistema para estudiar la evolución y adaptación de poblaciones en el laboratorio [13]. Su replicación está afectada por altas tasas de error, forman poblaciones de gran tamaño y tienen tiempos de replicación cortos. Estas propiedades permiten la observación directa de los cambios en sus genomas y en su diversidad a lo largo del proceso evolutivo mediante el uso de técnicas estándar en los laboratorios de virología y genética molecular. Uno de los protocolos habituales aplicados a estos virus son los cuellos de botella poblacionales. Mediante diluciones del producto de una infección previa es posible conseguir una progenie viral a partir de un único virión que, tras infectar una célula susceptible, se ha replicado y propagado a las células vecinas. En este caso, toda la estirpe lleva las mutaciones presentes en el genoma fundador –más, probablemente, algunas nuevas aparecidas en el proceso de replicación [14]. Estos virus, sometidos regularmente a cuellos de botella extremos donde un único individuo regenera la población, constituyen un excelente modelo para observar los efectos de la acumulación sistemática de mutaciones en una población asexual y, por tanto, comprobar las predicciones derivadas del trinquete de Muller.

La viabilidad de las poblaciones virales (medida por ejemplo como el número de viriones capaces de infectar células) decrece, como se esperaba, cuando éstas son sometidas a unos pocos cuellos de botella. El proceso fuerza por una parte la acumulación de mutaciones, pero por otra desplaza a la población del óptimo en el que se hallaba, en un ambiente distinto al actual. Es importante distinguir si la pérdida de viabilidad depende de la acumulación de mutaciones o del

cambio de ambiente, que naturalmente requiere un proceso de adaptación antes de alcanzar un nuevo óptimo. Cuando el número de cuellos de botella aplicados crece se observa que, a pesar de que las mutaciones siguen acumulándose regularmente en el genoma medio de la población (en la llamada secuencia consenso), la viabilidad detiene su descenso y se estabiliza, con grandes fluctuaciones, alrededor de un valor medio (véase la figura 1).

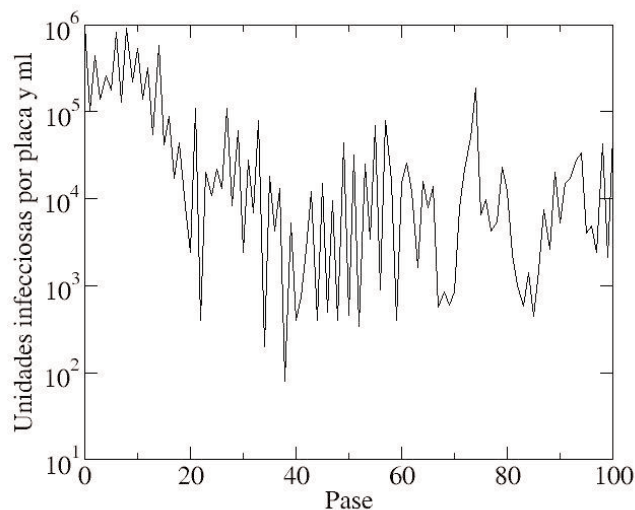


Figura 1. Evolución de la viabilidad viral, medida como el número de partículas virales infectivas, en una población de virus de la fiebre aftosa sometida a 100 cuellos de botella poblacionales. Tras cada uno de ellos, se permite que la población se desarrolle, a partir de un único individuo, durante 24 horas. En los pases iniciales se observa un descenso en la viabilidad que más tarde se detiene, estabilizándose alrededor de un valor medio. Las mutaciones se acumulan progresivamente en la secuencia consenso a razón de una cada tres pases.

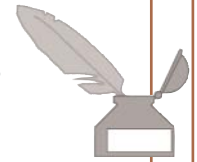
Este comportamiento se ha visto repetido en experimentos similares. La supervivencia ante retos ambientales no es exclusiva de una población evolucionando bajo la acción de cuellos de botella, sino que evidencia un mecanismo ampliamente extendido: la frecuente aparición y selección de mutaciones compensatorias y beneficiosas capaces de recuperar la viabilidad de una población. La reacción rápida a ambientes nuevos y a presiones de selección incrementadas es parte del proceso adaptativo. Sin ella, muchas poblaciones no serían capaces de superar los continuos retos que su supervivencia requiere. Los virus de RNA son especialmente "habidosos" en este sentido, ya que como parte de su ciclo necesitan infectar células de distintos tipos, regenerarse ante severas disminuciones en el tamaño de sus poblaciones (como cuando se transmite la gripe de un individuo a otro), resistir el ataque del sistema inmune de su hospedador o la acción de fármacos antivirales, o bien reaccionar ante cambios climáticos

que ponen en peligro su continuidad. Los mecanismos evolutivos que utilizan (entre ellos su alta tasa de mutación, su capacidad de recombinarse dentro de la célula, la altísima producción de viriones de los que sólo una ínfima fracción causa nuevas infecciones o su rapidez en la replicación) se han seleccionado a lo largo de su historia como parásitos celulares obligados. Lo natural es pues esperar que sean capaces de adaptarse a ambientes a los que aún no han sido expuestos y sobrevivan a la mayoría de situaciones de estrés que somos capaces de recrear en un laboratorio. El hecho de que una gran parte de los organismos mantengan el modo de reproducción asexual revela asimismo que el sexo no puede ser una solución adaptativa netamente superior. Como sucede con cualquier mecanismo evolutivo, la ventaja que confiere a los organismos que así se reproducen es relativa al ambiente en el que éstos se hallan, incluyendo tanto cambios ambientales como las relaciones con otras especies y sus mecanismos de competencia.

El trinquete de Muller y, como veremos en la próxima sección, otros modelos planteados para estudiar la evolución y adaptación de poblaciones sujetas a mutación, asumen la existencia de una relación biunívoca entre genotipo y fenotipo, de forma que el genotipo inicial de una población optimizada se supone que se corresponde con un fenotipo óptimo. Pero esta relación está muy lejos de ser cierta. Existe una enorme degeneración entre genotipo y fenotipo, de forma que muchos genotipos pueden dar lugar al mismo fenotipo. A nivel molecular puede también darse la situación complementaria: un mismo genotipo puede representar distintos fenotipos ante distintas condiciones externas. Esta correspondencia múltiple se está revelando fundamental en el proceso de adaptación, ya que permite que una población explore grandes porciones del espacio de genomas sin perder su viabilidad.

DE LA MUTAGÉNESIS INCREMENTADA A LA DEFECCIÓN LETAL

En la actualidad, la mayoría de organismos utilizan sofisticados sistemas de corrección de errores durante la replicación de sus genomas. Ello minimiza los fallos cometidos y por tanto la posibilidad de aparición de mutaciones deletéreas. En general, el coste de la reproducción es demasiado elevado como para invertir en progenie no viable, de forma que cuanto más semejantes sean los descendientes a sus progenitores tanto mejor. Esto es algo que saben muy bien todos los organismos celulares y los virus con genoma de DNA. Pero, como hemos discutido, ésta no es la estrategia que siguen los virus de RNA: su carácter de parásitos obligados disminuye el requerimiento energético que supone la replicación (a costa de la célula infectada) y, por



otra parte, su estrategia adaptativa pasa por generar un gran número de variantes. En realidad, los genomas que forman una población viral difieren entre sí tanto en su genotipo como en su fenotipo. La alta tasa de mutación hace que, de forma natural, la composición de la población en el equilibrio de mutación-selección sea altamente heterogénea. Incluso si se pudiera identificar un fenotipo óptimo, éste no podría ser aislado del resto, ya que la propia dinámica replicativa hace que inmediatamente se vea acompañado por un conjunto complejo de variantes, en donde unas son producidas constantemente a partir de otras. A estas poblaciones se las denomina cuasiespecies virales, en analogía con las cuasiespecies moleculares definidas en el contexto de la evolución prebiótica de replicadores de RNA [16]. Se supone que los mecanismos de corrección de errores en la replicación aparecieron tiempo después de las primeras moléculas autorreplicantes. Como consecuencia, las poblaciones de estos primeros replicadores debían de ser muy heterogéneas. Asimismo, la longitud de sus genomas se hallaba fuertemente limitada por la fidelidad de la replicación, lo cual constituye una de las dificultades sólo parcialmente resueltas en el camino que lleva desde la aparición de los primeros replicadores a la emergencia de sistemas evolutivos basados en una información heredable [17].

La teoría de cuasiespecies permite establecer la longitud máxima de un genoma capaz de replicarse fielmente a una tasa de mutación dada. Según esta teoría, la tasa de mutación crítica es inversamente proporcional a la longitud del genoma. En su forma más simplificada, la cuasiespecie es descrita como una secuencia maestra más una nube de mutantes que la acompaña. La secuencia maestra tiene una ventaja replicativa fijada sobre el resto de genomas, que se replican a una misma (y menor) velocidad. Bajo replicación, genera mutantes que pasan a engrosar la nube acompañante, pero los mutantes no pueden producir la secuencia maestra, ya que se asume que las reversiones de mutaciones en el genoma ocurren con probabilidad despreciable. Las medidas de la tasa de mutación a la que evolucionan los virus de RNA realizadas hacia finales del siglo pasado indicaron que ésta se hallaba muy cerca del valor crítico predicho por la teoría [18]. La interpretación de estos datos a la luz de la teoría de cuasiespecies permitía suponer entonces que ligeros incrementos en la tasa de mutación natural podían inducir la pérdida de viabilidad y en último término la extinción del virus. Lo que es más, a primera vista se podía explicar esa selección de una tasa de mutación cerca del valor crítico como una adaptación para generar máxima diversidad. Aparentemente todo encajaba. Pero varios elementos decisivos no se estaban teniendo en cuenta. Uno de ellos ya ha sido discutido de manera indirecta en el apartado anterior: la selección

actúa sobre el fenotipo, y no existe una correspondencia uno a uno entre genotipo y fenotipo. Ello significa que la "secuencia maestra" de la teoría debería ser sustituida por un "fenotipo maestro"; mejor aún, la cuasiespecie es un conjunto de fenotipos, cada uno de ellos representado por un gran número de genotipos. En esta descripción más realista, el umbral de error se aleja de las predicciones de la teoría: las cuasiespecies toleran en realidad tasas de error mucho mayores que las predichas sin perder su viabilidad [19]. La tasa de mutación natural no se halla por tanto tan cerca de la tasa crítica como se pensó en un principio. Se ha sugerido que la propiedad que esa tasa natural optimiza no es la diversidad generada, sino el tiempo de adaptación, que se hace mínimo a una tasa intermedia resultante de un compromiso entre generar diversidad y fijar las variantes beneficiosas [20].

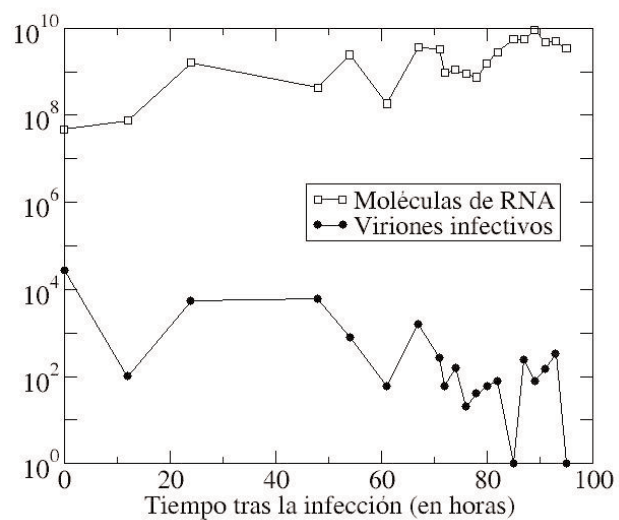


Figura 2. Cantidad de RNA genómico viral en el interior celular y número de viriones infectivos medidos en una infección persistente por el virus de la coriomeningitis linfocítica. Unas 90-100 horas post infección se pierde la capacidad infectiva, si bien los altos niveles de RNA presentes indican que el virus sigue replicándose de forma activa.

Ello no obstante, la mutagénesis incrementada se viene usando desde la década de 1990 como un mecanismo capaz de disminuir la capacidad infectiva de los virus [21,22]. En cantidades suficientemente elevadas un mutágeno apropiado provoca la extinción viral, como se esperaba: el virus comete tantos errores al copiarse que la progenie, incapaz de infectar y de replicarse, deja de existir como población viable. Sin embargo, el uso de una pequeña cantidad de mutágeno puede producir resultados inesperados. En infecciones persistentes del virus de la coriomeningitis linfocítica, la adición de una cantidad moderada de mutágeno provoca la pérdida de infectividad, si bien el virus sigue siendo capaz de replicarse en el interior de las células



infectadas (véase la figura 2). Esta forma de extinción no estaba prevista en la teoría inicial, justamente porque no se había considerado un ingrediente importante que este experimento puso en evidencia: hay dos rasgos fenotípicos sujetos a selección en este caso, la infectividad y la replicación. La pérdida de la infectividad mediante este mecanismo sólo puede ser observada en infecciones persistentes, donde la capacidad infectiva no está sujeta a fuerte selección y, por tanto, pueden acumularse mutaciones en el genoma que conduzcan a la desaparición de este rasgo. En contrapartida, la capacidad replicativa se halla en continua selección en el interior celular, de forma que se mantiene en la población. El mutágeno no hace más que desequilibrar la dinámica natural y facilitar la extinción por *defección letal* [23]. Éste no es más que un aspecto de la compleja organización interna de las cuasiespecies virales. La diversidad intrínseca de estas poblaciones se traduce en dinámicas adaptativas complicadas e inesperadas de las que aún nos queda mucho por descubrir. Desde una perspectiva más global, sabemos que los virus no son sólo los ubicuos e inevitables parásitos de todo sistema que funciona. Poca duda queda de que han desempeñado un relevante papel a nivel macroevolutivo, transportando genomas y transfiriendo información entre organismos, agilizando la adaptación y probablemente facilitando la aparición de funciones complejas [24].

CONCLUSIONES

La teoría de la evolución contiene los conceptos esenciales que deben llevarnos a una comprensión formal de los mecanismos evolutivos utilizados en la naturaleza. Este camino es complejo, puesto que el enorme poder creativo de la selección natural ha dado con soluciones que nos sorprenden y no se corresponden con el diseño que un ingeniero habría propuesto. Hemos ilustrado con tres ejemplos aún vigentes la falta de diálogo útil que en ocasiones ha habido entre formalismo y naturaleza, entre teoría y experimento. Somos cada vez más conscientes de la necesidad de llevar a cabo aproximaciones desde múltiples perspectivas para completar los detalles que, en un futuro, harán de la teoría de la evolución por selección natural un cuerpo de conocimiento con poder explicativo y capacidad predictiva. Concluimos con palabras de Th. Dobzhansky, quien ya tenía estos mismos anhelos cuatro décadas atrás [5]: “La evolución como proceso que ha sucedido de forma sostenida en la historia de la tierra sólo puede ser puesta en duda por los que ignoran la evidencia o son resistentes a ella, sea por bloqueos emocionales o simple intolerancia. En contraste, los mecanismos que posibilitan la evolución requieren ciertamente estudio y clarificación. No hay alternativas a la evolución como historia

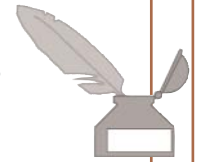
que puedan resistir un examen crítico. Ello no obstante, estamos aprendiendo continuamente nuevos e importantes hechos sobre los mecanismos evolutivos.”

AGRADECIMIENTOS

Es un placer agradecer a mis colaboradores y amigos Carlos Briones, José Cuesta y Ester Lázaro el continuo diálogo evolutivo que mantenemos, así como sus constructivos comentarios sobre este trabajo.

REFERENCIAS

- [1] R. Dawkins, *El relojero ciego*, RBA eds., 2004; *The blind watchmaker*, Longman scientific & Technical, 1986.
- [2] Ch. Darwin, *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life* (1st ed.), London: John Murray, 1859. La primera edición está disponible en inglés en varios sitios web; los enlaces pueden obtenerse en “http://en.wikipedia.org/wiki/On_the_Origin_of_Species”. Está disponible en español en “<http://www.traduccionliteraria.org/biblib/D/D101.htm>”.
- [3] J. Browne, *Charles Darwin: el poder del lugar. Una biografía*. Universitat de València, 2009.
- [4] A. R. Wallace, *On the tendency of varieties to depart indefinitely from the original type*, Proceedings of the Linnean Society of London 3:53-62, 1858. Disponible en “<http://www.wku.edu/~smithch/wallace/S043.htm>”.
- [5] Th. Dobzhansky, *Nothing in biology makes sense except in the light of evolution*, The American Biology Teacher 35:125-129, 1973. Disponible en “http://people.delphiforums.com/lordorman/Dobzhansky_1973.pdf”
- [6] E. J. Larson, *Evolución. La asombrosa historia de una teoría científica*, Ed. Debate, Barcelona, 2006.
- [7] G. F. Gause, *The struggle for existence*, Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1934. Disponible en “<http://www.ggausa.com/Contgau.htm>”
- [8] V. Volterra, *Variations and fluctuations of the number of individuals in animal species living together*, J. Cons. Cons. Int. Explor. Mer. 3:3-51, 1928.
- [9] P. Chesson, *Mechanisms of maintenance of species diversity*, Annu. Rev. Ecol. Syst. 31:343-366, 2000.
- [10] U. Bastolla, M. Lässig, S. C. Manrubia, and A. Valleriani, *Biodiversity in model ecosystems I: coexistence conditions for competing species*, J. Theor. Biol. 235:521-530, 2005; *Biodiversity in model ecosystems II: species assembly and food web structure*, J. Theor. Biol. 235:531-539, 2005.



- [11] P. J. den Boer, *The present status of the competitive exclusion principle*, Trends Ecol. Evol. **1**:25-28, 1986.
- [12] H. J. Muller, *The relation of recombination to mutational advance*, Mutat. Res. **106**:2-9, 1964.
- [13] S. C. Manrubia and E. Lázaro, *Viral evolution*, Phys. Life Revs. **3**:65-92, 2006.
- [14] C. Escarmís, E. Lázaro, and S. C. Manrubia, *Population bottlenecks in quasispecies dynamics*, Curr. Topics Microbiol. Immunol. **299**:141-170, 2006.
- [15] C. Escarmís, G. Gómez-Mariano, M. Dávila, E. Lázaro, and E. Domingo, *Resistance to extinction of low fitness virus subjected to plaque-to-plaque transfers: Diversification by mutation clustering*, J. Mol. Biol. **315**:647-661, 2002.
- [16] M. Eigen, *Self-organisation of matter and the evolution of biological macromolecules*, Naturwissenschaften **58**:465-523, 1971.
- [17] S. C. Manrubia and C. Briones, *Modular evolution and increase of functional complexity in replicating RNA molecules*, RNA **13**:97-107, 2006.
- [18] J. W. Drake and J. J. Holland, *Mutation rates among RNA viruses*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **96**:13910-13913, 1999.
- [19] A. Kun, M. Santos, and E. Szathmáry, *Real ribozymes suggest a relaxed error threshold*, Nat. Gen. **37**:1008-1011, 2005.
- [20] M. Stich, C. Briones, and S. C. Manrubia, *Collective properties of evolving molecular quasispecies*, BMC Evol. Biol. **7**:110, 2007.
- [21] J. J. Holland, E. Domingo, J. C. de la Torre, and D. A. Steinhauer, *Mutation frequencies at defined single codon sites in vesicular stomatitis virus and poliovirus can be increased only slightly by chemical mutagenesis*, J. Virol. **64**:3960-3962, 1990.
- [22] E. Domingo, C. Escarmís, E. Lázaro, and S. C. Manrubia, *Quasispecies dynamics and RNA virus extinction*, Vir. Res. **107**:129-139, 2005.
- [23] A. Grande-Pérez, E. Lázaro, P. Lowenstein, E. Domingo, and S. C. Manrubia, *Suppression of viral infectivity through lethal defection*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102**:4448-4452, 2005; J. Iranzo and S. C. Manrubia, *Stochastic extinction of viral infectivity through the action of defectors*, Europhys. Lett. **85**:18001, 2009.
- [24] E. V. Koonin, T. G. Senkevich, and V. V. Dolja, *The ancient virus world and evolution of cells*, Biol. Direct **1**:29, 2006.



Inserta aquí tu Publicidad

Anuncia tus productos o servicios en *Apuntes* de Ciencia y Tecnología,

tu anuncio lo leerán varios miles de investigadores científicos de todas las disciplinas.

***Más de 5000 suscriptores electrónicos, que reenvían la revista a amigos y conocidos.**

***Más de 9000 descargas desde la web de la AACTE: <http://www.aacte.eu>**

Para más información contacta con rosario.gil@uv.es