

teorema

Vol. XXVIII/2, 2009, pp. 173-188

[BIBLID 0210-1602 (2009) 28:2; pp. 173-188]

La llama áurea de Darwin. Respuestas de la Bioquímica al diseño inteligente

Vicente Claramonte Sanz

ABSTRACT

The article outlines a scientific answer to the objections formulated against the evolutionary theory at chemical-molecular level for Michael Behe in his book *Darwin's Black Box: The Biochemical Challenge to Evolution*. For such purpose presents, by means of a selection among the most prestigious specialized publications, the current state of the last investigations carried out by scientific community in Genetics and Biochemistry, focusing in the counter-examples proposed in this work —blood-clotting cascade, immune system and bacterial flagellum—, and showing abundant scientific evidence as contradictory with intelligent design as consistent with Darwinism.

KEYWORDS: *evolutionism, creationism, Darwinism, intelligent design, Genetics, Biochemistry.*

RESUMEN

El artículo plantea una respuesta científica a las objeciones formuladas contra la teoría evolutiva a nivel químico-molecular por Michael Behe en su libro *La caja negra de Darwin. El reto de la Bioquímica a la evolución*. Para ello presenta, mediante una selección entre las publicaciones especializadas más prestigiosas, el estado actual de las últimas investigaciones realizadas por la comunidad científica en Genética y Bioquímica, centrándose en los contraejemplos propuestos por dicha obra —coagulación sanguínea, sistema inmunitario y flagelo bacteriano—, y mostrando copiosa evidencia científica tan contradictoria con el diseño inteligente como consistente con la teoría darwinista.

PALABRAS CLAVE: *evolucionismo, creacionismo, darwinismo, diseño inteligente, Genética, Bioquímica.*

El programa investigador planteado por Michael Behe en *La caja negra de Darwin. El reto de la Bioquímica a la evolución* parece concebido a partir del siguiente párrafo, escrito por Sir Charles Robert Darwin en el apartado “Órganos de perfección y complicación extremas”, del capítulo VI, “Dificultades de la teoría”, de *El origen de las especies*: “Si pudiera demostrarse que ha existido un órgano complejo que no pudo haber sido formado por numerosas

modificaciones ligeras, sucesivas, mi teoría fracasaría por completo” [Darwin (1970), p. 183]. Tal vez al leerlo Behe pensó haber encontrado un modo de refutar la teoría evolutiva señalado por su propio autor, pues la noción de complejidad irreductible sintetiza los elementos conceptuales básicos señalados en él; órgano complejo —complejidad—, e imposibilidad de formación mediante previas modificaciones múltiples, leves y sucesivas —irreductible—. Si el propio padre de la teoría evolutiva augura su fracaso ante la documentación de un organismo con tales características, al parecer este ideólogo del diseño inteligente se obstinó en demostrar su existencia, pretendiendo constatarla con la presentación de tres casos, entre la miriada existente en la biósfera: el flagelo de las bacterias, la cascada proteínica de coagulación sanguínea y el sistema inmunitario. La estrategia argumental de traza refutacionista quedaba planteada: la presencia de complejidad irreducible en estos contraejemplos demostraría la ausencia de mecanismos evolutivos en toda la naturaleza. Quizás Behe no leyó con suficiente atención o infraestimó el enunciado subsiguiente al párrafo antes transcrito: “Pero no puedo encontrar ninguno de tales casos” [ibídem].

I. LA CASCADA PROTEÍNICA DE COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La sangre de los vertebrados coagula mediante una reacción de proteínas encadenada sucesiva y causalmente, llamada “cascada” o “cascada proteínica”, por cuya virtud aquélla atraviesa varios estados —líquido, fluido, grumo y sólido—, hasta formar un coágulo que obstruye la hemorragia para evitar que el organismo se desangre. Pero, no obstante reputarla Behe un contraejemplo de la teoría evolutiva, la evidencia científica disponible muestra que no surgió abruptamente, sino que evolucionó a partir de genes y proteínas que desempeñaron funciones distintas a las actuales en ancestros comunes [Doolittle y Feng (1987)].

En eras geológicas anteriores existieron mecanismos coaguladores más sencillos que la cascada proteínica actual, en los cuales ciertas proteínas funcionaban como un coágulo, rudimentario pero operativo. Algunos aún subsisten en invertebrados actuales, signo de que también contaban con ellos los invertebrados coetáneos de etapas geológicas precedentes, esto es, los ancestros de los vertebrados actuales. También existe evidencia científica sobre cómo una mutación genética azarosa puede perfeccionar el mecanismo coagulador de los invertebrados, y sobre cómo la selección natural favorece después tales modificaciones genéticas inicialmente azarosas, al mejorar la aptitud de los organismos y especies que las desarrollaron y conservaron. Pero dichas mejoras en el mecanismo coagulador resultan especialmente favorables tratándose de vertebrados descendientes de aquellos invertebrados, pues su presión sanguínea es mucho mayor; de ahí que los vertebrados pue-

dan desangrarse con más facilidad, y de ahí que se incentivara más acusadamente entre ellos la propagación de mutaciones que aceleraran la coagulación.

Dos hechos avalan esta hipótesis. Primero, dentro del subfilo de los vertebrados y en la clase de los mamíferos, la proteína más importante en la coagulación es el fibrinógeno, responsable último de la acción metabólica de la fibrina. Ciertas especies actuales de pepinos marinos disponen de un gen productor de una proteína parecida al fibrinógeno, pero sin una función metabólica vinculada a la coagulación [Xu y Doolittle (1990)]. Esto indica que la modificación evolutiva de una proteína preexistente en invertebrados ancestrales, con función distinta, constituye el origen químico de las moléculas de fibrinógeno que hoy implementan la coagulación en los vertebrados [Doolittle *et al* (2001)]. Segundo, el dispositivo bioquímico implícito en la coagulación sanguínea, producido por esa reacción proteínica encadenada, evolucionó a partir de la modificación aleatoria y posterior reasignación funcional de proteínas con cometidos metabólicos diferentes en el aparato digestivo [Doolittle y Feng (1987)]. Esto rebate la afirmación de Behe, según la cual, es imposible que surja un mecanismo bioquímico a partir de las modificaciones evolutivas sufridas por otro que desempeñaba funciones diferentes. En realidad, estamos ante procesos preadaptativos y adaptativos presentes por doquier en la naturaleza, los cuales el registro fósil permite documentar con facilidad y profusión [Miller (1999), primera parte].

En efecto, la evidencia científica acredita que a menudo surgen funciones y procesos bioquímicos nuevos sin acarrear la desaparición de individuos ni especies, y sin siquiera suponer el trastorno completo de las funciones previas. Ello contradice otro argumento predilecto del diseño inteligente: toda modificación significativa quebraría el funcionamiento global de un organismo, por lo cual es imposible que la exclusiva acción aleatoria de la selección natural modifique los sistemas bioquímicos intracelulares o moleculares. El conocimiento disponible en Genética Molecular acredita cómo la duplicación genética aleatoria o azarosa es muy frecuente. Suele ocurrir sin causar un efecto relevante en las funciones metabólicas; pero si ocurre una duplicación de genes y además la copia extra del gen sufre también una mutación, entonces dicha dotación genética sí puede llegar a desempeñar una función nueva. Si esa simultaneidad de duplicación aleatoria y mutación proporciona al organismo una ventaja adaptadora, la selección natural lo propaga a más individuos en las generaciones posteriores a través de la selección sexual y la reproducción. Así sucede cuando una proteína, antaño no integrada en la cascada coaguladora, comienza una nueva función coagulante.

¿Cómo pudo producirse la evolución del sistema coagulador? Doolittle señaló la clave para resolver esta cuestión en la similitud de los factores coaguladores [Doolittle (1987), (1990) y (1993)]. La evolución no arranca *ex nihilo* ni *ex abrupto*, ni tampoco requiere sistemas completamente ensamblados para operar. La coagulación de la sangre evolucionó a partir de dos proteínas

preexistentes, normalmente localizables en compartimentos somáticos separados, las cuales interactuaron fortuitamente cuando las frecuentes lesiones producidas en los vasos capilares terminaron por contactarlas: una vez establecida dicha interacción, la selección natural se encargó del resto. Veamos con más detalle el decurso de este proceso.

Cuando Kenneth Miller [Miller (1999), pp. 158-61] afirma que, en materia de coagulación sanguínea, la evolución tampoco parte de cero ni actúa de una vez, señala ciertas especies de pequeños prevertebrados que ya disponían de un sistema circulatorio hipotenso hace 600 mm. aa. Como éstos, nuestro organismo ancestral dispuso de una dotación de células blancas englobadoras para contribuir a taponar las heridas. Las hemorragias suelen comenzar por una lesión celular múltiple, con la que muchas células próximas a la herida resultan destrozadas y su contenido se desparrama por la zona perilesionada. Entonces, las moléculas señalizadoras intracelulares se vierten en el sistema vascular lesionado, incluyendo algunas funcionalmente claves, como el monofosfato cíclico de adenosina o cAMP —*cyclic adenosine monophosphate*—. Ante una herida, el sistema vascular de los vertebrados emplea cAMP como molécula señalizadora para controlar las contracciones de las células musculares lisas circundantes a los vasos capilares. La liberación del cAMP interno desde las células rotas puede contraer automáticamente los músculos lisos alrededor de los vasos rotos, limitando el flujo sanguíneo y facilitando a las propias células blancas englobadoras de la sangre taponar la herida. Un organismo con tales caracteres dispone así de cierta capacidad para reducir daños y suturar heridas en un sistema sanguíneo primitivo de baja presión.

Si en tal organismo se rompe un vaso sanguíneo, el plasma rico en proteínas fluye en un entorno extraño, las células blancas englobadoras acuden raudas a combatir los patógenos, y las proteasas de los tejidos quedan expuestas a un nuevo rango de proteínas, fragmentándose muchas de aquéllas. La solubilidad de estos nuevos fragmentos de proteasas es variable: algunos son más solubles que las proteínas plasmáticas de las cuales fueron arrancados, pero otros lo son mucho menos. Como resultado, cúmulos de fragmentos de proteína insoluble comienzan a acumularse en el nexo entre el tejido y el plasma, coadyuvando a sellar la abertura y configurando un rudimentario coágulo. De hecho, éste es grosso modo el mecanismo de coagulación empleado en la actualidad por numerosas especies de invertebrados, y si resulta operativo en ellas, también parece verosímil su aptitud en los ancestros de los vertebrados actuales.

En este escenario vascular, la Genética desempeña un protagonismo estelar en el esclarecimiento de la evolución del sistema inmunitario. Pues en algún momento de su historia evolutiva, al parecer, una mutación duplicó un gen responsable de la proteasa serosa, una enzima digestiva producida en el páncreas. Aunque las duplicaciones genéticas ocurren constantemente, suelen

ser tan irrelevantes para la capacidad adaptadora que se las denomina mutaciones “neutrales”. Sin embargo, si bien el gen original de la proteasa serosa cuenta con una región de control que sólo lo activa en el páncreas, durante la duplicación, la región de control del gen duplicado sufrió una disfunción, de tal modo que el nuevo gen es activado tanto en el páncreas como en el hígado; y como consecuencia, la forma inactiva de la proteína, un zimógeno, es ahora liberada en el torrente sanguíneo. Así, cuando la lesión en los vasos sanguíneos conlleva filtrar plasma entre el tejido, repentinamente, la otrora inactiva proteasa plasmática serosa es ahora activada por las proteasas del tejido, incrementando la actividad proteolítica global en el foco mismo de la hemorragia. La coagulación sanguínea resulta potenciada, y con ello la selección natural no tarda en favorecer al nuevo gen duplicado.

Por tanto, dicha proteasa plasmática está condicionada por idénticas vicisitudes relativas a errores de copia, reorganizaciones y recombinaciones genéticas que las atinentes a los genes de cualesquiera otras proteínas celulares. Aunque, durante miles de años, fragmentos de otros genes se enlazaron accidentalmente en la secuencia genética de la proteasa plasmática, dado que ésta por sí misma contribuye poco a coagular la sangre —y así es irrelevante para la selección natural—, la mayoría de cambios no reportaron diferencias significativas. Hasta llegar un momento evolutivo clave en que, mediante un proceso bien documentado y denominado *exon shuffling*,¹ una secuencia de ADN conocida como “dominio EGF” se unió a uno de los tramos finales del gen de la proteasa [Long *et al.* (2003)]. Esta combinación fortuita de secuencia EGF y proteasa plasmática transforma instantáneamente el tejido envolvente de los vasos sanguíneos quebrados, el cual ahora es anegado con receptores que se ciñen a la nueva secuencia EGF sobre la proteasa serosa; y como consecuencia, concentraciones de proteasa circulante constriñen directamente el tejido celular cercano a la herida. Con ello, la acción proteolítica de las proteasas activadas se localiza con gran precisión, produciendo de modo más veloz y específico un coágulo de fragmentos de proteína insoluble. Los organismos dotados de la nueva proteasa EGF² pueden coagular su sangre mucho más rápido que antes, contando ahora con una ventaja adaptadora que la selección natural prima. En una situación en que cada hemorragia activa una proteasa vinculada a los receptores del tejido, un gen duplicado de alguna de las proteínas plasmáticas podría sufrir entonces una fuerte presión selectiva para incrementar sus interacciones con la proteasa constreñida. El fibrinógeno —proteína soluble que constituye el principal objetivo de la proteólisis en la coagulación sanguínea—, surgió ciertamente así, y la selección natural favoreció todas y cada una de las mutaciones y reajustes que incrementaron la sensibilidad del fibrinógeno hacia la proteasa plasmática, potenciando decisivamente la aptitud de la nueva proteasa para formar coágulos específicos de proteínas insolubles.

Este proceso, incompatible con la complejidad irreducible pero consistente con los mecanismos evolutivos, probablemente bastó para desarrollar un rudimentario engranaje coagulador, concluyendo en un sistema cuyo plasma circulante contiene ya tanto la proteasa serosa inactiva como su fibrinógeno señal. La proteasa quedaría activada por su contacto con el TF, y la proteasa activa quebraría en el fibrinógeno fragmentos útiles para formar un coágulo. El sistema resultante todavía dista mucho del sofisticado sistema de coagulación de los vertebrados, sí, pero sin duda supondría perfeccionar sensiblemente el precedente. Justo lo que la selección natural requiere para impulsar la evolución, desde un sistema más rudimentario hasta la actual cascada sucesiva multifactorial.

La trombina, la tripsina y la mayoría de proteasas serosas son autocatalíticas, tienen cierta capacidad para autoactivarse descomponiéndose en unos pocos aminoácidos. Este proceso involucraría a la ancestral proteasa plasmática en el recorte de fibrinógeno, y en la conversión del mencionado precursor proteínico inactivo en activo. Muy probablemente, el gen de la proteasa ancestral mutó genéticamente por duplicación, produciéndose una versión extra. Como en la mayoría de duplicaciones genéticas, esto no significó un gran cambio, al ser idénticas las versiones original y extra del gen; ambas podían vincularse al TF, desfragmentar el fibrinógeno en fibrina y activarse a sí mismas o activar a sus parientes, las proteínas serosas. Pero pudo producirse una mutación en la región secuencial de actividad del gen extra que modificara su conducta, disminuyendo su eficacia para desfragmentar el fibrinógeno y aumentándola para activar la forma inactiva de la proteasa ancestral, modificando así la relación mutua entre los dos genes duplicados. Con ello, la capacidad de la forma inactiva de la proteasa ancestral para vincularse al TF perdería relevancia, pues si el gen mutado ya se basta para saturar todas las zonas de vinculación de TF disponibles, entonces la activación del gen mutado mediado por TF, combinada con la afinidad de éste por la forma inactiva de la proteasa ancestral, producirá una rápida y plena activación de ésta última para transformar el fibrinógeno en fibrina coagulable. La selección natural favorecería este mecanismo por su mayor eficacia, al producir una cascada proteínica doble que genera numerosas proteasas activas alrededor de la herida, incrementando la velocidad de coagulación, y con ello, las posibilidades de sobrevivir a la hemorragia.

En 1990 Xu y Doolittle mostraron la verosimilitud de este proceso, al hallar una secuencia homóloga al fibrinógeno en una especie de equinodermo, el pepino marino [Xu y Doolittle (1990)]. Es decir, el gen del fibrinógeno en los vertebrados, como los restantes genes correspondientes a la secuencia de las proteínas de coagulación, se formó mediante la duplicación y mutación de genes preexistentes, y de ahí que pueda registrarse, en especies anteriores de la cadena evolutiva como el pepino marino, la presencia de genes homólogos a los hallados en los vertebrados actuales, por lo cual aquéllos con toda proba-

bilidad también estuvieron presentes en los ancestros directos de éstos. También las langostas muestran trazas evolutivas en la configuración de su cascada proteínica coaguladora: sus células cuentan con vitelogenina, una proteína cuya función metabólica es generar las sustancias almacenadas en el huevo para nutrir al embrión. En algún momento del pasado evolutivo de la langosta, el gen al cargo de esa proteína se duplicó aleatoriamente, y después la copia extra mutó sucesivamente hasta lograr aptitud química para intervenir como complemento en el proceso coagulador. No obstante, el gen inicial sí conservó su primigenia función nutritiva del embrión en el huevo, y en cambio varió la copia duplicada extra, adquiriendo una nueva función coaguladora. Es decir, la nueva función evolucionó a partir de un elemento integrante del sistema bioquímico previo, sin llegar a trastornar siquiera el proceso bioquímico primigenio. Otro contraejemplo que refuta el argumento de Behe —las modificaciones evolutivas parciales causan desastres irreparables en los organismos—, al mostrar que la evolución produce funciones nuevas a partir del material genético preexistente, sin causar la pérdida total de una función previa ni grave trastorno orgánico. Por si ello fuera poco, recuérdese que la cascada proteínica de coagulación de las langostas es muy distinta a la de los vertebrados; considerando además que las langostas no son vertebrados sino artrópodos, y por ello es necesario remontarse muy atrás en la cadena evolutiva hasta conectar con el respectivo ancestro común, se comprende que, también por lo referente a la coagulación sanguínea, existe más de una ruta evolutiva para generar funciones similares, y ello sin la imprescindible supresión de las precedentes, la eliminación del individuo ni la desaparición de la especie. Las evidencias son concluyentes: evolución, reductibilidad y exaptación de los mecanismos bioquímicos subyacentes a la coagulación.

Los descubrimientos posteriores a las aportaciones de Xu y Doolittle en 1990 han corroborado la sistematización realizada por Miller [ob. cit.]. En 2003 la evidencia bioquímica demostró que la coagulación sanguínea, producto del proceso recién expuesto y basado en la interacción recíproca entre el *Tissue Factor* (TF), la protrombina y el fibrinógeno, aparece en todos los vertebrados, probándolo con las secuencias genómicas concernidas de especies como el pez locomotora [Davidson *et al.* (2003)]. Sus resultados, obtenidos a partir de la experimentación bioquímica, el clonado molecular de datos, la alineación de secuencias y su análisis filogenético comparativo, evidencian que todo vertebrado mandibulado comparte la misma cascada de coagulación sanguínea, la cual evolucionó antes de la especiación entre tetrápodos y teleosteos hace unos 430 mm. aa. En el pez locomotora, las secuencias identificadas como codificadoras de las adicionales y mutadas secuencias de factor VII, factor IX y proteína C, apoyan la posibilidad de un ulterior tándem y de duplicaciones masivas en los teleosteos, de tal manera que los análisis comparativos de la secuencia residual de aminoácidos en el tramo activo

de la región sugieren que dichas secuencias adicionales evolucionaron hacia funciones diferentes.

II. EL FLAGELO DE LAS BACTERIAS

Recientes estudios especializados de Biología Celular y Molecular han establecido entre el flagelo bacteriano y el sistema secretor Tipo III un claro nexo evolutivo, y mostrado hechos y razones contrarios a que el flagelo bacteriano pueda considerarse una estructura única e irreductiblemente compleja sustraída a la evolución. Primero, son bien conocidos y están documentados los vínculos químicos existentes entre las proteínas constituyentes del flagelo y otras proteínas configuradoras de la membrana, pues los canales iónicos aparecen en las membranas de toda célula bacteriana. Segundo, parte de las proteínas del cuerpo basal flagelar participan en la selección de proteínas, habiéndose demostrado que toda bacteria posee en sus membranas similares sistemas secretores de proteínas. Tercero, el motor rotatorio, el elemento funcionalmente más importante en la estructura del flagelo, y tal vez su constituyente más complejo, guarda semejanzas decisivas con la enzima ATP-sintasa, también universal en toda bacteria, coincidiendo en su funcionamiento rotatorio y en la obtención de energía a partir de un gradiente iónico. Por último, al menos cuatro elementos estructurales del flagelo bacteriano, intervienen en otros procesos diferentes al estricto desplazamiento de la célula. Estos hechos contradicen la complejidad irreducible como argumento favorable al diseño inteligente, al mostrar que ciertos componentes del sistema supuestamente irreducible son operativos pese a la complejidad que integren, y además con funciones cruciales, aunque sean distintas a las del complejo principal, ergo no existe irreductibilidad. Pero además, confirman la presencia de rasgos evolutivos, tanto por los indicios de homología basados en semejanzas estructurales y funcionales decisivas que pueden rastrearse en toda bacteria, como porque la enzima ATP-sintasa bien podría ser el posible origen evolutivo del motor rotatorio, componente esencial en el propio flagelo.

Por su parte, el sistema secretor tipo III o inyectosoma, denominado en la literatura anglosajona especializada “sistema TTSS” —*Type Three Secretion System*—, aparece principalmente en bacterias gram-negativas patógenas de animales y plantas. Este sistema secretor permite exportar proteínas carentes de péptido señal³ y requeridas de chaperonas⁴ específicas para su secreción, conduciendo proteínas desde la bacteria donadora al interior del citosol de las células del organismo receptor. Este transporte lo origina un mecanismo activado cuando la bacteria contacta con la célula receptora, y al parecer depende de señales externas que generalmente proceden de ésta.

Componen el sistema TTSS unas 20 proteínas estructurales diferentes y ciertas proteínas secretadas, citoplasmáticas solubles y de membrana, tanto integrales como asociadas. Pero casi la mitad de ellas se conservan en mi-

croorganismos con sistema TTSS, y a su vez, son casi idénticas o muy similares a las del cuerpo basal del flagelo bacteriano [Aizawa (2001)]. Además, los estudios muestran la relación evolutiva entre este tipo de secreción y el flagelo bacteriano [Gophna y Ron (2003)], de manera que, a partir de la elevada conservación del sistema TTSS entre las diferentes bacterias flageladas que lo poseen, los genes integrantes del uno y las otras presentan una disposición en tándem coincidente [Hueck (1998)].

Pero ambos coinciden en otros rasgos evolutivos, presentes en caracteres químicos homólogos. En 2001 se identificó la toxina ADP-ribosiltransferasa (AexT) en una cepa de *Aeromonas salmonicida* patógena de peces, que presentaba una elevada homología con la toxina ExoS de *Pseudomonas aeruginosa*, la cual es secretada a través del TTSS [Braun *et al.* (2001)]. Esta toxina desempeña un papel crucial en la virulencia de dicha cepa⁵, y sólo es secretada cuando la bacteria flagelada contacta con líneas celulares de pescado o en condiciones de bajos niveles de calcio, lo cual avala la hipótesis de que *Aeromonas* debía poseer un TTSS. Dicha hipótesis se confirmó después al identificar un fragmento de unos 6 Kb (operón virA), con 9 genes homólogos a los descritos en el TTSS de la bacteria flagelada conocida como *Yersinia enterocolitica* [Burr *et al.* (2002)].

Así, aunque Michael Behe presente el flagelo bacteriano como ejemplo de complejidad irreducible, existe gran homología entre ciertas proteínas flagelares y los componentes del TTSS, el cual exporta numerosas proteínas efectoras de virulencia en gran variedad de patógenos. Incluso su estructura básica y la del flagelo bacteriano son similares, pues ambas consisten en un gran número de componentes proteínicos situados entre las membranas externa e interna, los cuales forman un estrecho canal de unos 25 a 30 angströms cuyo núcleo constituye el anillo C de la estructura flagelar. Por todo ello, la literatura científica especializada más reciente no vacila en sugerir entre ambos una evolución en paralelo [Gavín (2003), p. 26].

Sencillamente, el flagelo bacteriano no apareció de una sola y abrupta vez, sino mediante la acumulación de minúsculas variaciones perduradas durante millones de años, variaciones seleccionadas por dar ventaja adaptadora en un entorno cambiante. Como muchas otras estructuras biológicas, que atraviesan estadios bifuncionales en los cuales, tras haber evolucionado orientadas hacia un primer uso, después reciben del entorno presiones selectivas para desarrollar otro distinto. Así, el carácter prensil de la mano fue primero desarrollado por los simios para adaptarse a la vida arborícola, pero después fue aprovechado por muchas especies de primates para manipular, convirtiéndose esta segunda función en una de las adaptaciones más características del *Homo sapiens sapiens*. Tras publicarse *La caja negra de Darwin*, la Anatomía y la Embriología han ilustrado las vías mediante las cuales evolucionó el ojo, y en la actualidad existen ejemplos de animales que corroboran la verosimilitud de sus distintas etapas evolutivas. En cuanto a las “máquinas mole-

culares complejas” de Behe, respecto al cilio eucariótico, la Biología Molecular y la Genética han demostrado que existen algunas versiones incompletas de cilios, como el protozoo ciliado *Pelomyxa*, que mantienen la funcionalidad pese a su incompletud, en un nuevo contraejemplo de la presunta complejidad irreducible. Y respecto al flagelo bacteriano, como se indicó, sus componentes moleculares guardan innegable homología con otros componentes celulares funcionales y, en grado variable, también entre sí, pues casi con total seguridad primero funcionaron como bomba iónica en una versión simplificada, antes de constituirse en un sistema bioquímico lo bastante sofisticado como para procurar aptitud locomotriz en medios líquidos. Si las partes del complejo bioquímico presuntamente irreducible del flagelo bacteriano no pudieran existir separadas de éste, ¿cómo explicar que su estructura y la de la *Yersinia pestis* presenten un órgano idéntico, o que ciertas proteínas activadoras del flagelo bacteriano funcionen adecuada e independientemente en cometidos diferentes?

III. EL SISTEMA INMUNITARIO

Inmunitario es el sistema del organismo encargado de defenderle frente a los antígenos, y está constituido por el conjunto de mecanismos que reconocen las moléculas extrañas y desencadenan una serie de procesos celulares y moleculares destinados a neutralizarlas o destruirlas. Es el mecanismo químico defensivo principal entre los seres vivos, y se genera a nivel celular y molecular. Según la Inmunología clásica, protege al organismo de las infecciones producidas por agentes patógenos mediante una estrategia defensiva de barreras sucesivas, cada una de ellas más específica que la anterior. El primer nivel lo forman barreras primarias de tipo físico⁶, que evitan la injerencia de los agentes patógenos. Si éstas resultan insuficientes, la segunda barrera, ya de tipo químico, está constituida por el sistema inmunológico innato, cuya respuesta es inmediata pero no específica; es decir, reconoce y responde a los patógenos de forma programada y genérica. Si superan dicha respuesta innata, los agentes patógenos se enfrentan a una tercera barrera denominada sistema inmunológico adaptativo, por adaptar su propia respuesta durante el proceso infeccioso para mejorar el reconocimiento y la eliminación del agente patógeno: la información sobre esta respuesta mejorada se conserva, incluso, tras la eliminación del patógeno, mediante la llamada memoria inmunológica⁷. Las barreras secundaria y terciaria son diferentes como sistema inmunológico: en el innato, incorporado a todas las especies de animales y plantas, la respuesta es automática, inmediata y carente de memoria inmunológica; en el adaptativo, exclusivo de vertebrados mandibulados, la respuesta es específica, demorada y provista de memoria inmunológica.

La presencia de rasgos evolutivos en la conformación del sistema inmunitario de los organismos con su organización celular basada en el ADN es rastreable tanto en sus tipos innato como adaptativo.

En cuanto al innato, su eficacia depende básicamente de dos mecanismos, la fagocitosis y el sistema complementario, llamado así por complementar la destrucción de patógenos iniciada por los anticuerpos. Este último, presente en los mamíferos y en formas de vida muy anteriores en la cadena evolutiva, como plantas, peces y algunos invertebrados⁸, lo constituye una cascada compuesta por más de 20 proteínas que ataca la superficie de las células extrañas. Recientemente se ha descubierto que esta cascada proteínica complementaria, pese a integrar el sistema innato, desempeña además un papel clave en el adaptativo, con la modulación y modificación de la respuesta de las células T [Rus *et al.* (2005)]. Respecto a la fagocitosis, la acometen células que engloban o devoran los patógenos, rodeándolos con su membrana hasta integrarlos en su propio citoplasma, llamadas fagocitos. En principio los organismos desarrollaron la fagocitosis como mecanismo químico nutritivo, pero luego esa función inicial evolucionó, exaptándose los fagocitos hasta desempeñar la función específica de defensa contra las invasiones patógenas [May y Macheski (2001)].

Y en cuanto al sistema inmunitario adaptativo, está jalonado también por caracteres consistentes con la teoría evolutiva. Aunque con toda probabilidad fue desarrollado por los primeros vertebrados, pues los invertebrados no generan linfocitos ni respuesta humoral basada en anticuerpos, muchas especies utilizan mecanismos precursores de las mismas funciones desempeñadas por el sistema inmunitario específico de los vertebrados mandibulados [Beck y Habicht (1996)]. Hasta aparecen en formas de vida mucho más simples, como las bacterias, las cuales emplean un único mecanismo de defensa, llamado sistema de restricción y modificación, para protegerse de patógenos víricos o bacteriófagos [Bickle y Krüger (1993)]. Por otra parte, casi todos los organismos emplean las mismas proteínas —receptores de reconocimiento—, para identificar moléculas relacionadas con patógenos; también los péptidos antimicrobianos llamados defensinas constituyen un componente del sistema inmunitario innato conservado durante la evolución y presente en todo el reino animal y vegetal, el cual representa la forma principal de inmunidad sistémica de los invertebrados [Beck y Habicht (1996)]. Por último, el sistema del complemento y los fagocitos también aparecen en la mayoría de los invertebrados, del mismo modo que las ribonucleasas y la ruta de interferencia de ARN se conservan en todo eucariota, pues desempeñan una función clave en la respuesta inmune ante los virus y otros materiales genéticos extraños [Stram y Kuzntzova (2006)].

Recientes estudios también muestran correlaciones entre los sistemas de reconocimiento inmunitario innato y adaptativo de los vertebrados mandibulados. La experimentación con vertebrados mandibulados no mamíferos, verte-

brados mandibulados, protocordados e invertebrados, ofrece además nueva información concerniente a los patrones de emergencia de las moléculas inmuno-relativas durante la filogenia metazoica, y a la evolución de mecanismos alternativos para diversificar receptores. Tales hallazgos desdibujan la distinción clásica entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, pues muestran que el inmunitario ha adoptado una amplia variedad de soluciones para los requerimientos derivados de la protección del huésped. Por un lado, los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa emplean mecanismos afines para diversificar las estructuras de los receptores inmunitarios ante las múltiples necesidades derivadas de la defensa del huésped contra desafíos infecciosos imprevisibles y plurales, y por otro, los patógenos emplean métodos parecidos de mutación genética para diversificar sus estrategias químicas elusivas de las defensas inmunitarias del huésped [Litman *et al.* (2005)]. Según la concepción inmunológica tradicional, el sistema inmunitario innato tuvo una historia filogenética prolongada durante miles de millones de años, mientras que la inmunidad adaptativa sólo surge hace unos 500 mm. aa., a partir de los vertebrados mandibulados. Pero tales estudios prueban la existencia de formas alternativas de inmunidad adaptativa en los vertebrados mandibulados y en los invertebrados, y que los receptores inmunitarios diversificados estuvieron más distribuidos entre la filogenia de lo que admitía la inmunología clásica. Los mecanismos empleados para generar diversidad en las moléculas inmunitarias son diversos y no únicos, y según el nivel de desarrollo filogenético, se emplean diferentes mecanismos o combinaciones de los mismos. En una palabra: evolución. Y además muestran que el sistema inmune adaptativo convencional, que suele reorganizar elementos variables fragmentariamente, ha sido ensamblado por moléculas integradas que están involucradas en aspectos del metabolismo celular antes ignorados, algunas de las cuales son empleadas para realizar otros cambios germinales durante la maduración de los linfocitos simples. En pocas palabras: complejidad bioquímica reductible, fragmentable, reciclable, preadaptadora y exaptadora.

Dichos estudios de 2005 confirman el resultado obtenido por otras investigaciones realizadas a nivel molecular [Eason *et al.* (2004)], que ya demostraron la homología en componentes esenciales del sistema inmunitario, como la inmunoglobulina o las células T. El sistema inmunitario adaptativo, surgido hace unos 500 millones de años en los ancestros de los vertebrados mandibulados, emplea la recombinación RAG-mediada para diversificar los inmunoreceptores —algo poco explicable en términos de complejidad irreducible—, pues dicho estudio identificó homólogos de las inmunoglobulinas y de las células T antígeno-receptoras en toda especie existente de vertebrados mandibulados, además de una alta histocompatibilidad compleja I y II, y de la recombinación activadora de genes. Por último, el estudio aludido igualmente se aplicó a vertebrados mandibulados, protocordados y deuteróstomos invertebrados, para examinar tanto los RAG-mediados como otras formas alternati-

vas de diversificación de antígenos receptores, y concluyó precisamente descubriendo mecanismos de generación de diversidad receptora presentes en todas las especies de los taxones aludidos.

Con estos precedentes, a partir de 2006 los científicos especializados ya manejan abiertamente la idea de “evolución del sistema inmunitario adaptativo”. Primero, Cooper y Alder han demostrado que la característica central del sistema inmunitario adaptativo evolucionado desde nuestros ancestros vertebrados consiste en un repertorio genéticamente diversificado de respuestas inmunitarias anticipatorias, en el cual cada linfocito se encargaría de un único receptor antigénico [Cooper y Alder (2006)]. La ventaja obtenida al incorporar este tipo de sistema inmunitario adaptativo frente al preexistente sistema inmunitario innato, prueba la evolución de rutas alternativas para los linfocitos ontogénica y filogenéticamente consideradas, desarrolladas para generar diversos antígenos receptores útiles en el reconocimiento y repelencia de invasores patógenos. Además, confirman que todo vertebrado mandibulado ensambló sus genes antígeno-receptores recombinando diferentes segmentos genéticos de inmunoglobulinas o células T receptoras; los vertebrados mandibulados supervivientes, las lampreas y el pez brujo, por su parte, resolvieron el problema de la diversificación de receptores con el ensamblaje recombinatorio de módulos genéticos LRR para codificar linfocito-receptores variables. Todo lo cual, por enésima ocasión, resulta asaz inconsistente con una complejidad bioquímica irreductible, pues la acreditada evolución convergente de sistemas inmunitarios adaptativos tan diferentes, implica mutaciones genéticas innovadoras producidas a partir de la reutilización de los componentes del sistema inmunitario innato para ser empleados, con funciones diferentes y más sofisticadas, en el cometido defensivo del organismo frente a agresiones patógenas. Segundo, otro estudio del propio Cooper, colaborando como investigador secundario con Pancer, confirma que hace unos 500 millones de años surgieron dos tipos de sistemas inmunitarios adaptativos recombinatorios entre los vertebrados [Pancer y Cooper (2006)]. Los mandibulados generaron un repertorio diverso de células B y T antígeno-receptoras reorganizando fragmentos del gen de la inmunoglobulina V, D y J —nuevo contraejemplo de complejidad irreducible—, mientras que los peces no mandibulados ensamblaron sus linfocitos receptores diversificados recombinando unidades modulares de LRR⁹ —otro contraejemplo más—. Sorprendentemente, un único e invariable microbio dotado de proteínas LRR actúa como mediador crucial del reconocimiento celular a lo largo de todo el reino animal y el vegetal. Mientras los genomas de las plantas, deuteróstomos y cordados invertebrados proveen al organismo de un extenso arsenal de receptores de reconocimiento, básicamente mediante la codificación de proteínas contenedoras de LRR, en el sistema innato un número relativamente escaso de patrones de receptores del reconocimiento garantizan la supervivencia de los nemátodos, insectos y vertebrados infectados por patógenos.

Dicho estudio concluye aventurando una hipótesis, poco especulativa y bastante fundada, según la cual la aparición en los vertebrados de un sistema recombinatorio de anticipación inmunitaria basado en linfocitos pudo ser incentivada selectivamente por la necesidad de facilitar plasticidad morfológica y del desarrollo, junto a la ventaja conferida por la aptitud para reconocer una larga porción del espectro antigénico.

*Departamento de Lógica y Filosofía de la Ciencia
Universitat de València
Avenida de Blasco Ibáñez 30, E-46010, Valencia
E-mail: vicente.claramonte@uv.es*

NOTAS

¹ Locución inglesa que suele traducirse por “barajado de exones”. Éste constituye el principal mecanismo a través del cual se produce el intercambio de dominio entre genes, normalmente por recombinación intrónica ilegítima. La proporción estimada de genes formada por barajado de exones asciende a un 19% en los eucariotas, lo cual acredita la importancia desempeñada por este proceso durante la evolución de los metazoos, y explica la conservación de determinadas estructuras peptídicas en proteínas sin aparente relación alguna.

² Denominada receptor EGF, *Tissue Factor* o TF, es decir, “factor tejido”.

³ En 1975, Günter Blobel demostró la existencia de una señal intrínseca en las proteínas recién sintetizadas, decisiva para atravesar el retículo endoplásmico, describió los pasos de este proceso, y mostró cómo dicha señal estaba constituida por un péptido, secuencia de unos veinte aminoácidos hidrofóbicos que integran la proteína generalmente en su extremo aminoterminal; después se confirmó que el péptido señal es un mecanismo universal, activo en animales, plantas y levaduras [Blobel y Dobberstein (1975)]; [Devillers-Thiery *et al.* (1975)]. Las proteínas aludidas carecen de este péptido señal [Cheng *et al.* (1990)].

⁴ Durante la evolución, las células han incorporado ciertos mecanismos eficientes para evitar la propagación de errores al transmitir información genética. Uno de ellos es decisivo porque muchas proteínas precisan auxilio químico para adquirir su configuración funcional definitiva, apoyo prestado por una familia específica de proteínas, llamadas chaperonas. Así, estas proteínas chaperonas, presentes en toda célula, desempeñan una función auxiliar al plegamiento de otras proteínas recién formadas en la síntesis proteínica, de modo que sólo se unen a la proteína principal para coadyuvar a su plegamiento, ensamblaje y transporte hacia otro lugar de la célula donde la proteína activa su función metabólica específica [Mayer y Bukau (2005)].

⁵ Confirmación adicional de las concomitancias evolutivas entre el flagelo bacteriano y el TTSS basadas en la homología. La capacidad de virulencia de *Yersinia enterocolitica* viene determinada por la presencia del plásmido de virulencia pYV —*plasmid of Yersinia Virulence*—, que codifica 2 proteínas de membrana externa (llamadas YadA e YlpA), 14 proteínas de secreción (llamadas Yop —*Yersinia outer proteins*—), y

las proteínas Ysc, que conforman el sistema secretor tipo III o inyectosoma, responsable de la inyección al interior de las células eucariotas de las proteínas Yop. Además, una de las dos regiones que componen este TTSS está constituida por un cuerpo basal formado por 10 proteínas sin duda homólogas a las proteínas del cuerpo basal del flagelo [Michiels *et al.* (1990)].

⁶ Básicamente; epidermis, masa pilífera, flora bacteriana epidérmica y secreciones mucosas que cubren las aberturas naturales del organismo.

⁷ Gracias a esta memoria inmunológica, cada patógeno es recordado por un antígeno particular y característico de aquél, lo cual facilita su segundo reconocimiento si en el futuro reitera su acción infectiva, para que estas células mnemónicas desencadenen una respuesta específica que acelere su eliminación [Pancer y Cooper (2006)].

⁸ Para una precisa descripción de este proceso en el *Homo sapiens sapiens*, véase Liszewski *et al.*, 1996.

⁹ Según la locución inglesa, *leucine-rich repeat*, literalmente “leucina rico-repetida”, conocida en la literatura científica como LRR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIZAWA, S. (2001), “Bacterial flagella and type III secretion systems”, *FEMS Microbiology Letters*, vol. 202, n.º 2, agosto de 2001: pp. 157-64.
- BECK, G. y HABICHT, G. (1996), “Immunity and the Invertebrates”, *Scientific American Magazine*, noviembre de 1996: pp. 60-6. New York, Scientific American Inc.
- BEHE, M. (2000), *La caja negra de Darwin. El reto de la Bioquímica a la evolución*, Barcelona, Andrés Bello.
- BICKLE, T. y KRÜGER, D. (1993), “Biology of DNA restriction”, *Microbiological Reviews*, vol. 57, n.º 2, junio de 1993: pp. 434-50.
- BRAUN, P. *et al.* (2001), “Maturation of *Pseudomonas aeruginosa* Elastase. Formation of the Disulfide Bonds”, *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, n.º 28, 13 de julio de 2001: pp. 26030-5.
- BURR, S. *et al.* (2002), “Evidence for a Type III Secretion System in *Aeromonas salmonicida* subsp. *Salmonicida*”, *Journal of Bacteriology*, vol. 184, n.º 21, noviembre de 2002: pp. 5966-70.
- COOPER, M. y ALDER, M. (2006), “The evolution of adaptive immune systems”, *Cell*, vol. 124, n.º 4, 24 de febrero de 2006: pp. 815-22.
- DARWIN, C. (1970), *El origen de las especies*. Barcelona, Zeus.
- DAVIDSON, C. *et al.* (2003), “Molecular evolution of the vertebrate blood coagulation network”, *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 89, n.º 3: pp. 420-8.
- DOOLITTLE R., y FENG, D. (1987), “Reconstructing the evolution of vertebrate blood coagulation from a consideration of the amino acid sequences of clotting proteins” *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, vol. 52, pp.869-74.
- DOOLITTLE R *et al.* (1990), “The amino-acid sequence of lobster fibrinogen reveals common ancestry with vitellogenin”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 167, n.º 1, 28 de febrero de 1990: pp. 16-9.
- (1993), “The evolution of vertebrate blood coagulation: A case of yin and yang”, *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 70, n.º 1, julio de 1993: pp. 24-8.

- (2001), “Crystal Structure Studies on Fibrinogen and Fibrin”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 936 (1), junio de 2001: pp. 31-43.
- EASON, D. *et al.* (2004), “Mechanisms of antigen receptor evolution” *Seminars in Immunology*, vol. 16, n.º 4, agosto de 2004: pp. 215-26.
- GAVÍN, R. (2003), *Caracterización genética y fenotípica del flagelo de Aeromonas*. Tesis doctoral: Universidad de Barcelona, Departamento de Microbiología.
- GOPHNA U. y Ron E. (2003), “Virulence and the heat shock response”, *International Journal of Medical Microbiology*, vol. 292, n.º 7-8, febrero de 2003: pp. 453-61.
- HUECK, CH. (1998), “Type III Protein Secretion Systems in Bacterial Pathogens of Animals and Plants” *Microbiology and Molecular Biology Reviews*: vol. 62, junio de 1998, pp. 379-433.
- LITMAN, G. *et al.* (2005), “Reconstructing immune phylogeny: new perspectives”, *Nature Reviews of Immunology*, vol. 5, n.º 11, noviembre de 2005: pp. 866-79.
- LONG, M. *et al.* (2003), “The origin of new genes: glimpses from the young and old”, *Nature Review of Genetics*, vol. 4, pp. 865-75.
- MAY, R. y MACHESKI, L. (2001), “Phagocytosis and the actin cytoskeleton”, *Journal of Cell Science*, vol. 114, n.º 6: pp. 1061-77.
- MAYER, M. y BUKAU, B. (2005), “Hsp 70 chaperones: Cellular functions and molecular mechanism”, *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 62, n.º 6, 15 de marzo de 2005: pp. 670-84.
- MILLER, K. (1999), *Finding Darwin's God: A Scientist's Search for Common Ground Between God and Evolution*, Nueva York, Harper Collins Publishers.
- PANCER, Z., y COOPER, M. (2006), “The evolution of adaptive immunity”, *Annual Review of Immunology*, vol. 24, abril de 2006: pp. 497-518.
- RUS, H. *et al.* (2005), “The role of the complement system in innate immunity”, *Immunologic Research*, vol. 33, n.º 2, noviembre de 2005: pp.103-12.
- STRAM, Y. y KUZNTZOVA, L. (2006), “Inhibition of viruses by RNA interference”, *Virus Genes*, vol. 32, n.º 3: pp. 299-306.
- XU, X. y DOOLITTLE, R. (1990), “Presence of a vertebrate fibrinogen-like sequence in an echinoderm”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 87: pp. 2097-101.