

Bricolaje y oportunismo en la evolución del metabolismo

Juli Peretó

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat de València
Institut de Biologia Integrativa de Sistemes I2SysBio (UV-CSIC)

Charles Darwin vio en los órganos complejos, como los ojos, una amenaza para su teoría. Pero el metabolismo es aún más complejo. El ojo ha aparecido un mínimo de cuarenta veces durante la evolución de los animales, mientras que el fotorreceptor en el que se basa la visión se ha inventado una única vez. Si Darwin consiguió explicar la evolución de los ojos por selección natural, también será posible llegar a una historia natural completa del metabolismo.

¿EXISTE UNA BIOQUÍMICA EVOLUTIVA?

La bioquímica y la biología molecular han influido en el desarrollo de la biología evolutiva, sobre todo desde la década de 1960, como bien muestran el texto de Luis Boto y otros artículos de este dossier. Sin embargo, es mucho menos apreciado qué impacto ha tenido el pensamiento evolutivo sobre el desarrollo de la bioquímica y, en particular, qué beneficios intelectuales reporta el pensar la bioquímica bajo la luz de la evolución. Puesto que en biología las cosas son como son por razones históricas, parafraseando a Theodosius Dobzhansky diríamos que solo un enfoque evolutivo puede dar todo el sentido a la bioquímica.

Hubo una bioquímica comparativa y evolutiva floreciente en la primera mitad del siglo XX, desarrollada por científicos como Ernest Baldwin, Marcel Florkin, Christian Anfinsen, Peter Handler, Aleksandr Oparin o Joseph Needham y difundida en castellano con discreción y rigor por Vicente Villar-Palásí. Pero la creencia de que la descripción molecular de la vida iba a desvelar todos sus secretos eclipsó esos esfuerzos. No en vano, el microbiólogo Carl Woese afirmó en 2001 que “el fracaso en la incorporación de la evolución es el lado oscuro o el talón de Aquiles de la biología molecular”. En épocas recientes, colegas nuestros como Enrique Meléndez-Hevia, Francisco Montero o Marta Cascante se empeñaron en un enfoque evolutivo del metabolismo. Actualmente, la evolución experimental y la resurrección química de proteínas ancestrales son dos aproximaciones empíricas que concilian el “cómo” y el “por qué” a escala molecular. Aun así, hoy el aprendizaje de la bioquímica y la bio-

logía molecular todavía está muy lejos de enriquecerse con la perspectiva evolutiva. Se puede afirmar que solo un manual universitario (el clásico “Stryer”) incorpora discusiones sobre bioquímica evolutiva.

Con todo, existen preguntas fascinantes que solo se pueden responder si se añade la dimensión evolutiva. ¿Por qué las coenzimas y las enzimas parecen más complejas de lo necesario? ¿por qué el alfabeto genético tiene cuatro letras y no dos o seis? ¿por qué hay rutas metabólicas más ineficientes de lo que en teoría podrían ser? Por supuesto, me refiero a aquellas propiedades que no están determinadas por la termodinámica o las restricciones químicas de los sistemas celulares. Estos límites imponen la frontera de “lo químicamente posible” y los sistemas bioquímicos emergidos por evolución representan un subconjunto de ese universo. El metabolismo es una química encarnada en los límites espaciales y temporales de las células, que serán diferentes en sistemas procarióticos o eucarióticos, unicelulares o pluricelulares. La exploración de lo posible está delimitada por una reactividad química (adaptativa o tóxica) de los metabolitos, accesible tanto a través de la catálisis nativa y la actividad promiscua de las enzimas como de la transformación no enzimática. Por la propia naturaleza del proceso evolutivo, las soluciones que se van adoptando no son siempre las mejores, sino simplemente las que son suficientes para sobrevivir y reproducirse. Incluso en el caso de dar con una solución casi óptima, las circunstancias pueden cambiar y, entonces, dejar de ser una buena solución, pero ya no podemos rebobinar la historia para buscar una alternativa mejor.

La coevolución de la vida y el ambiente ofrece casos de estudio notables sobre cómo ha evolucionado el metabolismo, por ejemplo, el impacto del oxígeno molecular de origen fotosintético al abrir a la vida un nuevo panorama de transformaciones químicas inaccesibles en el planeta primitivo. Estas circunstancias aportan una dosis de oportunismo en la evolución de la vida que se añade al hecho de que la innovación evolutiva suele basarse en el reciclaje de estructuras viejas para dotarlas de funciones nuevas. Este modo evolutivo fue comparado por François Jacob con el bricolaje, tomando prestada la

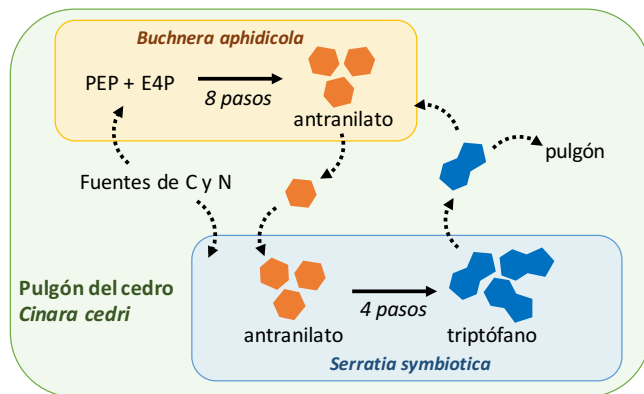


Figura 1

Complementación metabólica en la biosíntesis de triptófano en el pulgón del cedro. La bacteria endosimbionte *B. aphidicola* sintetiza el intermediario antranilato a partir de precursores centrales (fosfoenolpiruvato, PEP, y eritrosa-4-fosfato, E4P) mientras que *S. symbiotica* sintetiza triptófano a partir de antranilato. El triptófano es un componente esencial tanto de los endosimbiontes como del huésped.

metáfora de la monografía sobre las orquídeas del propio Darwin. A continuación, describo dos ejemplos bioquímicos inteligibles solo si les damos un enfoque evolutivo, sin perder de vista esa doble faceta de oportunismo y bricolaje que hemos mencionado: la emergencia de nuevas rutas metabólicas por simbiogénesis y la existencia de estequiometrías subóptimas en algunas rutas metabólicas.

INNOVACIÓN METABÓLICA POR SIMBIOGÉNESIS

En 2017 se han cumplido 50 años de la primera publicación de Lynn Margulis sobre el papel de la simbiosis en la evolución. Margulis (Lynn Sagan por aquel entonces) trató, en ese artículo pionero del *Journal of Theoretical Biology*, el problema del origen de la célula eucariótica y, entre otras, hizo la predicción de que las rutas metabólicas eucarióticas serían mosaicos de teselas enzimáticas codificadas por genes de orígenes evolutivos diversos, si era cierto que la complejidad eucariótica emergió por fusión de células, genomas y redes metabólicas. El análisis filogenético de las enzimas metabólicas en eucariotas revela que eso es así.

La fusión de ramas alejadas del árbol de la vida, algo que Darwin no llegó a imaginar, es una muestra de la promiscuidad de los organismos. El nucleocitoplasma eucariótico se originó a partir de una arquea (probablemente un antepasado de Asgard, un supergrupo arqueano recientemente identificado mediante técnicas de genómica ambiental) y un antepasado de una alfa-proteobacteria (precursor de la mitocondria). Más tarde se originó el linaje de los cloroplastos a partir de un antepasado de las cianobacterias.

Pero las relaciones simbióticas de los eucariotas con procariontes jamás han cesado y son ubicuas en toda la biodiversidad. Algunas de estas asociaciones esenciales son antiguas, pero laxas, adquiridas en cada generación, como la microbiota intestinal de animales. Otras son más íntimas, como los simbioses intracelulares

(endosimbiontes) bacterianos en insectos, que se heredan verticalmente y que en la mayoría de los casos han afectado de manera significativa el metabolismo del huésped. Tomemos el caso de los pulgones. En todas las especies de estos artrópodos existe un órgano especializado que alberga una población de bacterias, *Buchnera aphidicola*, que suministra nutrientes esenciales al insecto. Durante los más de 100 millones de años de asociación, los genomas de estas bacterias han ido perdiendo genes y han conservado la información esencial para contribuir a la capacidad de los pulgones de adaptarse a una dieta (la savia del floema) muy pobre en aminoácidos esenciales y vitaminas. Por su parte, la reducción genómica de *Buchnera* ha generado numerosas auxotrofías en la bacteria haciendo que la asociación bioquímica entre el pulgón y sus pequeños inquilinos sea ya irreversible porque ambos se necesitan.

En algunas especies de pulgón, como la del cedro, conviven dos endosimbiontes: *B. aphidicola* y *Serratia symbiotica*. También aquí la asociación es estrictamente necesaria entre los tres, más aún si tenemos en cuenta que la biosíntesis de moléculas esenciales para el pulgón, como el triptófano, el ácido fólico y la biotina, se llevan a cabo a través de rutas metabólicas fragmentadas y repartidas entre las dos bacterias (Figura 1). Así que la dependencia mutua se hace aquí más insoluble, si cabe. Nuestros estudios de modelización indican que las rutas con algún intermediario propenso a difundir a través de la membrana tienden a fragmentarse por ese intermediario, si además son rutas biosintéticas reguladas alostéricamente por el producto final. Ese es el caso de la biosíntesis de triptófano que se quiebra por el antranilato no solo en los endosimbiontes del pulgón del cedro sino también, que sepamos, en otros dos insectos, en un caso elocuente de convergencia evolutiva determinada por las condiciones bioquímicas. Lo que podría haber sido un inconveniente (el escape de la célula de un intermediario) se convierte aquí en una ventaja: la base de una maquinaria muy eficaz de sobreproducción de un aminoácido. Una gestión

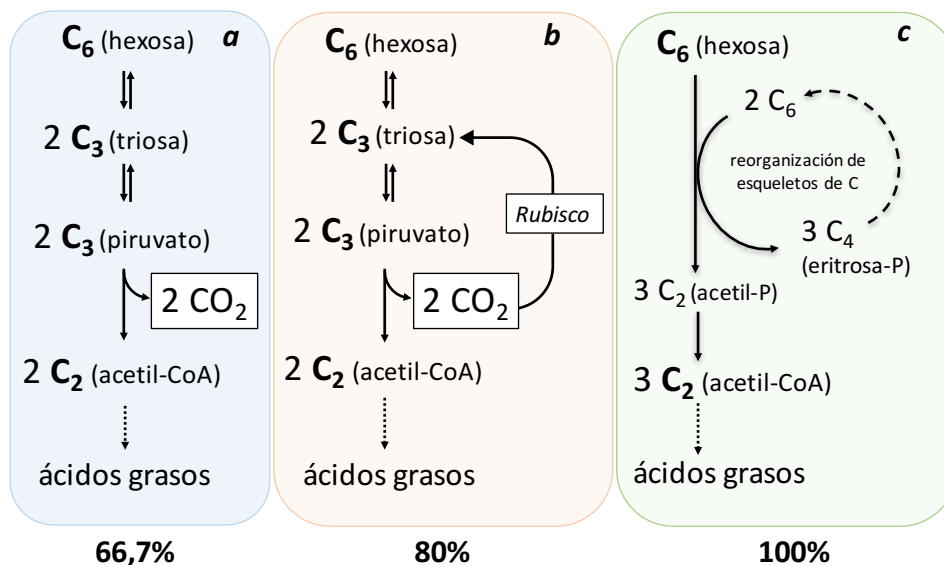


Figura 2

(a) Esquema del metabolismo central de la síntesis de acetil-CoA a partir de hexosas, en el cual se produce una conservación solo del 66,7% del C debido a la descarboxilación oxidativa del piruvato. (b) En semillas oleaginosas en desarrollo la conservación de C puede llegar a ser del 80% gracias a que la enzima ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa/oxigenasa (RubisCO) recicla en parte el CO₂ a triosas de la glicólisis. (c) La “glicólisis no oxidativa” es un logro de la biología sintética que permite la conservación del 100% del C en la conversión de hexosas en acetil-CoA.

de la compartimentación que puede inspirar a la ingeniería metabólica basada en consorcios celulares.

SÍNTESIS DE LÍPIDOS A PARTIR DE HEXOSAS: ¿POR QUÉ PERDER UN TERCIO DEL CARBONO?

El esquema universal de conversión de hexosas en acetil-CoA pasa por la fragmentación de una hexosa en dos triosas y posterior oxidación parcial de estas hasta piruvato para, finalmente, proceder a la descarboxilación oxidativa de este en acetil-CoA. Por tanto, el balance global de carbono es: $C_6 \rightarrow 2CO_2 + 2C_2$. Desde el punto de vista de la conversión de la hexosa en lípidos esto supone una pérdida de un 33,3% de C en forma de CO₂ (Figura 2a). Está claro pues que no es el mejor balance estequiométrico posible (que sería $C_6 \rightarrow 3C_2$) pero ha sido lo suficientemente bueno como para haberse impuesto universalmente. La amplia distribución filogenética de esta estequiometría nos habla de su antigüedad: con toda probabilidad LUCA (el último antepasado común universal) ya degradaba hexosas con esta pauta subóptima. Pero, ¿por qué?

No es fácil desvelar los indicios de las épocas más antiguas en la trama del metabolismo. Sin embargo, los recientes hallazgos de la química prebiótica de sistemas apuntan a que el paisaje químico surgido de la geoquí-

mica en la Tierra primitiva, promotor del origen de las primeras células (el protometabolismo), prefiguró aspectos fundamentales del metabolismo universal. Así, se ha descubierto una conexión directa entre las materias primas del protometabolismo cianosulfhídrico, descrito previamente por John Sutherland, y los intermediarios de la segunda mitad de la glicólisis. Sutherland propuso un esquema que explica la síntesis de doce de los veinte aminoácidos proteicos, los ribonucleótidos de pirimidina y el fosfato de glicerol (componente de los fosfolípidos). Esta nueva observación sugiere que la glicólisis pudo empezar con moléculas de tres C para llegar al acetato ($C_3 \rightarrow CO_2 + C_2$) y que la degradación de hexosas quizás se añadió después sobre esta estequiometría impuesta con anterioridad. Aunque en algunos sistemas celulares sea conveniente ahorrar C, la evolución no puede rebobinar y el único margen que queda es para alguna chapuza. Así, en plantas con semillas oleaginosas, la acumulación de lípidos en la semilla en desarrollo se produce transformando azúcar en ácidos grasos. Cuando se investigó la eficiencia de este proceso se observó que la pérdida de C no era del 33,3% como era de esperar sino del 20%. La respuesta al enigma fue que una expresión ectópica de RubisCO (la enzima carboxilante del ciclo de Calvin) en las semillas en formación reciclaba en parte el CO₂ derivado de la descarboxilación oxidativa del piruvato, convir-

tiéndolo en triosas y retroalimentando la glicólisis (Figura 2b). Hasta ahí puede llegar el bricolaje evolutivo.

Sin embargo, en un mundo ideal la conversión de azúcares en lípidos se podría llevar a cabo sin pérdidas de C y esto lo logró James C. Liao y sus colaboradores. Combinando enzimas presentes en diversos microorganismos se consiguió la estequiometría $C_6 \rightarrow 3C_2$ tanto *in vitro* como en células de *Escherichia coli* (Figura 2c). Esto se puede considerar un triunfo de una biología sintética inconformista, que va más allá de lo que la biodiversidad nos ofrece. Pero también una demostración de la plasticidad de rutas metabólicas centrales y muy antiguas. La biología sintética, pues, tiene un territorio para explorar. Una fracción del mundo de lo químicamente posible se ha hecho realidad a través de la evolución, pero todavía se nos ofrecen oportunidades de invención de otras rutas metabólicas que pudieron ser y no fueron.

PARA LEER MÁS

Bogorad IW, Lin TS, Liao JC. "Synthetic non-oxidative glycolysis enables complete carbon conservation" *Nature* 502, (2013) 693-697.

Coggins AJ, Powner MW. "Prebiotic synthesis of phosphoenolpyruvate by α -phosphorylation-controlled triose glycolysis." *Nat Chem* 9, (2017) 310-317.

Cornish-Bowden A, Peretó J, Cardenas ML. "Biochemistry and evolutionary biology: two disciplines that need each other" *J Biosci* 39, (2014) 13-27.

de Lorenzo V, Sekowska A, Danchin A. "Chemical reactivity drives spatiotemporal organisation of bacterial metabolism" *FEMS Microbiol Rev* 39, (2015) 96-119.

Lazcano A, Peretó J. "On the origin of mitosing cells: A historical appraisal of Lynn Margulis endosymbiotic theory" *J Theor Biol* 434, (2017) 80-87.

Mori M, Ponce-de-León M, Peretó J, Montero F. "Metabolic complementation in bacterial communities: necessary conditions and optimality" *Front Microbiol* 7, (2016) 1553.

Ponce-de-León M, Tamarit D, Calle-Espinosa J, Mori M, Latorre A, Montero F, Peretó J. "A genome-scale study of metabolic complementation in endosymbiotic consortia: the case of the cedar aphid" *bioRxiv* (2017) doi:10.1101/179127 [*Front Microbiol*, en prensa].

Schwender J, Goffman F, Ohlrogge JB, Shachar-Hill Y. "Rubisco without the Calvin cycle improves the carbon efficiency of developing green seeds" *Nature* 432, (2004) 779-782.