

CONSERVACIÓN DE PROTEÍNAS Y PERVIVENCIA CELULAR, UN EJEMPLO DEL SENTIDO EVOLUTIVO DE LA VIDA¹

Carlos Vicente Córdoba

Académico Correspondiente

María Estrella Legaz González

Catedrática de Fisiología Vegetal de la UCM

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Cambios epigenéticos.
Complejo actomiosina.
Conservación de genes.
Motilidad celular.
Mutaciones conservadoras.
Sentido de la vida.

El genoma humano contiene 145 genes muy conservados, es decir, muy similares a las versiones de otros organismos, incorporados en dicho genoma por transferencia horizontal. Ciertas proteínas son indispensables para la pervivencia de una especie, y por tanto, conservadas como esenciales con mínimas variantes. Además, no solo se conserva una proteína esencial para la vida durante el proceso evolutivo, sino que se retiene cierta capacidad de modificar su estructura. Se discute, la conservación del complejo actomiosina, soporte de la motilidad celular.

ABSTRACT

KEYWORDS

Epigenetic changes.
Gene conservation.
Actomyosin complex.
Cell motility.
Conservative mutations.
Life's sense.

The human genome contains 145 highly conserved genes, i.e. very similar to the versions of other organisms, incorporated into the genome by horizontal transfer. Certain proteins are indispensable for the survival of a species, and therefore conserved as essential with minimal variants. Moreover, not only is a protein essential for life conserved during the evolutionary process, but also some capacity to modify its structure is retained. The conservation of the actomyosin complex, which supports cell motility, is discussed.

1. EL SENTIDO DE LA VIDA (HUMANA)

Podríamos preguntarnos si el universo y la naturaleza tienen un propósito concreto. Esto implicaría que el universo debería ser trascendente, esa idea netamente humana por la cual nos empeñamos en que nuestra vida y nuestra

Boletín de la Real Academia
de Córdoba.

¹ *In memoriam* del Prof. D. Carlos Vicente Córdoba, que lamentablemente no podrá ver publicado este trabajo. Su recuerdo pervivirá siempre en la Real Academia de Córdoba, su Academia.

historia personal tengan un sentido que vaya más allá de su propia realidad y de su propio tiempo biológico. La adquisición del concepto de trascendencia como consecuencia del azar, que marca el proceso evolutivo de una estructura concreta y su función, sería una posibilidad, una especie de «daño colateral» derivado de un sistema probabilístico. Otra opción, no menos improbable, pero no menos plausible, es que dicha adquisición sea la consecuencia de la interacción entre necesidad y azar. Puede ser, sencillamente, que esa idea moral e inmaterial sea una necesidad que la evolución podría estar buscando todavía, pero que encontró, por azar, hace unos 3 millones de años. ¿Por qué no? Pero ¿por qué sí? Cualquier biólogo evolutivo políticamente correcto argumentaría que esto no es posible, porque se está adjudicando una intencionalidad al proceso evolutivo, a la vida globalmente considerada. Sin embargo, como afirman Schneider y Sagan (2009), tanto la vida como la muerte tienen una intencionalidad manifiesta. Afirman que

Esta tendencia de los organismos a la acción dirigida la atribuimos a su especial relación con la segunda ley (de la termodinámica), a cuyo cumplimiento contribuyen generando aleatoriedad, principalmente en forma de calor entrópico, mientras explotan gradientes y replican sus organizaciones complejas.

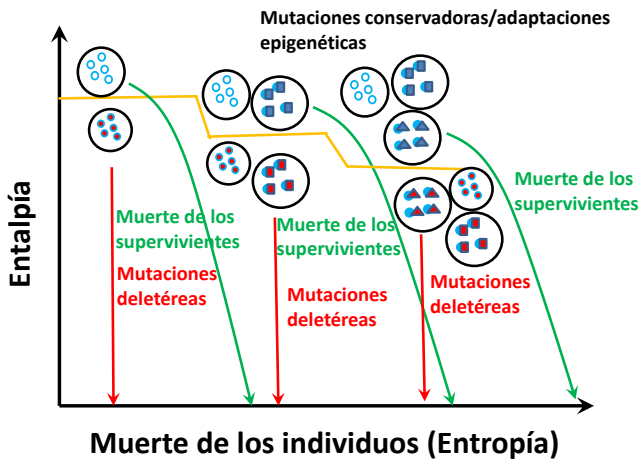


Fig. 1. Evolución por causas genéticas y epigenéticas

En un sistema cerrado tendente al equilibrio hay, evidentemente, un estado de equilibrio de partida. Si el sistema varía su estado de equilibrio desde el de partida a otro diferente, la entropía del nuevo estado debe ser mayor que la del estado inicial. Es decir, si el sistema cambia de estado de

equilibrio, su entropía solo puede aumentar. No obstante, este cumplimiento obligado de la segunda ley de la termodinámica tiene consecuencias nefastas cuando se considera al individuo (Fig. 1). De acuerdo con Barja (2010), se producen alteraciones en la matriz extracelular [la matriz extracelular se va endureciendo progresivamente debido a un sobrecruzamiento de las fibras de colágeno, consecuencia de una glicosilación progresiva de dicho colágeno en presencia de un exceso de glucosa], un aumento en la concentración de radicales libres altamente reactivos [la actividad respiratoria mitocondrial produce colateralmente peróxido de hidrógeno (H_2O_2), aniones superóxido (O_2^-) y radicales hidroxilo (OH) fuertemente oxidantes, capaces de lesionar oxidativamente lípidos de membrana, proteínas y ácidos nucleicos, aunque la célula dispone de mecanismos para reducir la acumulación de estas especies reactivas de oxígeno], se pone de manifiesto la existencia de gerontogenes [encontrar genes relacionados con la longevidad o, en su defecto, desencadenantes del envejecimiento ha sido enormemente activa en las tres últimas décadas: el gen *LAG-1* (*Longevity Assurance Gene 1*) de levadura, por ejemplo, es activo en células jóvenes. Su desaparición por deleción conduce a envejecimiento y muerte celular mientras que su sobreexpresión hace que las células que lo poseen vivan periodos de tiempo más largos que las células no manipuladas], actividad de la telomerasa [la telomerasa es una ribozima o sea, un complejo proteína-RNA con actividad enzimática, encargada de sintetizar DNA telomérico. Su actividad es máxima en células jóvenes pero se va perdiendo con el tiempo. Si las pérdidas de DNA telomérico se repiten en cada ciclo de proliferación celular, la célula termina dañada], producción de proteínas de estrés [el mal funcionamiento de los factores HSFs (*Heat Shock Factors*) determina una menor velocidad de síntesis de proteínas HSPs (*Heat Shock Proteins*), que constituyen un mecanismo de defensa frente a diversas agresiones ambientales, por lo que la menor capacidad de expresión de tales proteínas afecta a la supervivencia celular] y, por último, velocidad de reparación del DNA [fibroblastos en cultivo de especies longevas, por ejemplo, contienen mayor cantidad de DNA reparasas más activas que aquellos procedentes de especies de vida corta. Este hecho parece indicar que la eficiencia en la reparación de daños en el DNA de una especie determinada está íntimamente relacionada con el retraso del proceso de envejecimiento].

A nivel de individuo, esto se traduce en:

1°. Pérdida de la homeostasis, capacidad que mantiene estable el medio interno frente a las agresiones ambientales. Algunas de estas pérdidas serían las de la fuerza y elasticidad del sistema músculo-esquelético, el descenso en la capacidad de filtración de los riñones, la ventilación pulmonar, la

velocidad máxima del flujo sanguíneo, el aumento de la intolerancia a la glucosa, la pérdida de la visión, audición, memoria y coordinación motora, así como la disminución y control de actividades por parte del sistema nervioso.

2°. Atrofia o degeneración de los órganos vitales. Esto afecta principalmente a los órganos cuyas células han perdido la capacidad de dividirse. La muerte de algunas de estas células sin posibilidad de reposición por nuevas mitosis da lugar a un descenso irreversible de la capacidad funcional del órgano que las contenía,

3°. Aumento de la sensibilidad a los traumatismos, las infecciones y el estrés.

4°. Funcionamiento incorrecto del sistema inmunitario de defensa.

5°. Aumento de la probabilidad de desarrollar procesos de malignización celular y enfermedades degenerativas (Vicente, 2012).

2. LA NECESIDAD DE CONSERVAR PROTEÍNAS ESENCIALES PARA LA VIDA

Sin embargo, a nivel de especie, epigénesis y mutaciones tratan de asegurar la pervivencia de aquella. Aparcada por improbable la hipótesis de la existencia de genes resistentes a mutaciones espontáneas, aunque no todos los genes tienen la misma probabilidad de mutar (Supek y Lehner, 2015), habrá que admitir que aquellos genes que, por azar o por su baja probabilidad, no sufren mutaciones pueden ser conservados mientras que cuando la mutación sucede, el organismo no sobrevive si afecta a una proteína indispensable para la vida en el entorno en el que se está desarrollando. En 2015 se descubrió que el genoma humano contiene 145 genes conservados, originarios de bacterias, hongos, plantas, insectos y diferentes metazoos, primates incluidos, incorporados en dicho genoma por transferencia horizontal (Crisp et al., 2015). Esto quiere decir que, durante la evolución global, ciertas proteínas se han revelado como indispensables para la pervivencia de una especie, sea procariota o eucariota, y por tanto, conservadas como esenciales. Estas 145 proteínas ultraconservadas pertenecen a diferentes grupos funcionales: metabolismo de aminoácidos, modificación de macromoléculas, tolerancia al estrés (dos trehalosa fosfatasa, FBgn0031907 y FBgn0031908, y una trehalosa-fosfato sintasa, Tps1), metabolismo de los lípidos (por ejemplo, una enoil-CoA, hidratasa/3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa y una globósido α -1,3-N-acetil-galactosaminiltransferasa 1), actividades antioxidantes (que se encuadran en procesos antienvjecimiento), resistencia a patógenos y respuestas inmunes innatas (como la fosfatidil

inositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa). De lo expuesto se deduce que no solamente se conserva una proteína esencial para la vida durante el proceso evolutivo sino que, además, se desarrolla cierta capacidad de modificar su estructura con el fin de mejorar su funcionalidad de acuerdo con un ambiente celular cambiante, siendo dichas modificaciones heredables en la siguiente generación (Hamby et al., 2008).

3. LA MOTILIDAD CELULAR, UNA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA VIDA

De todas formas, el hecho de que una proteína o proteínas se conserven con un alto grado de homología en diferentes especies no implica necesariamente que los mecanismos que de ellas dependen transcurran de forma idéntica. Pueden esperarse cambios de funcionalidad, aunque su finalidad última sea la misma, dependiendo de modificaciones epigenéticas de las proteínas base, de la presencia de las mismas o distintas proteínas acompañantes, de la estructura celular que soporta el mecanismo, de la naturaleza del ambiente, etc. Por ejemplo, en fibroblastos embrionarios de ratón knockouts para β -actina, la ausencia de esta proteína determina cambios estructurales en la cromatina, consecuencia de una monometilación H3K4me1 (monometilación de Lys4 en la histona H3), en lugar de permitir las transformaciones H3K4me3 y H3K9ac, lo que impide la unión del factor de transcripción TTF1 y por tanto, la expresión del gen correspondiente (Almuzzaini et al., 2018). No es lo mismo el movimiento migratorio de neuroblastos o el desplazamiento de un neutrófilo hacia bacterias infectantes que la quimiotaxis de una espora fúngica hacia el estoma de una hoja (Legaz et al., 2018), aunque solo sea por el mero hecho de que las células animales están limitadas solamente por la membrana plasmática mientras que la espora fúngica posee una gruesa y rígida pared celular.

En el cerebro adulto, los neuroblastos son continuamente generados en la zona ventricular-subventricular (V-SVZ), desde donde emigran en la corriente rostral migratoria hacia el bulbo olfativo, en el que maduran y desde son integrados en el circuito neuronal. En caso de una lesión, los neuroblastos migran desde V-SVZ a la zona lesionada para substituir el tejido dañado y repoblar la zona (Kaneko et al., 2017). Por otra parte, los granulocitos neutrófilos son las primeras células inmunes que van a ser reclutadas y sacadas del torrente sanguíneo para migrar a las áreas infectadas (Renkawitz and Sixt, 2016) en la mayor parte de las respuestas de inmunidad innata.

No es lo mismo que las células migratorias estén en contacto con un sustrato, sea éste rígido o blando, o que floten en un medio líquido. Du-

rante la migración de un neutrófilo o de un neuroblasto, la polimerización de la actina produce las fuerzas que impulsan la protrusión y flujo retrógrado de F-actina en el borde de avance. Estas fuerzas se acoplan al sustrato mediante adherencias de integrina, que sirven como puntos de tracción sobre los que se mueve la célula, así como fuentes de señales reguladoras relacionadas con la migración. La eficiencia en la transmisión de esta fuerza generada durante la adhesión de esta célula al sustrato depende de la eficiencia de un embrague molecular que conecta las adherencias a los filamentos de actina. En este sentido, la miosina II ha surgido como un regulador e integrador crítico de la migración de la célula. Organizando el citoesqueleto de actomiosina y generando fuerzas contráctiles, la miosina II determina la polaridad anterior y posterior de la célula, regula la adhesión y las señales que producen, y media en la retracción de la parte trasera celular. También integra los procesos separados espacialmente que comprenden la migración e interpreta la flexibilidad del sustrato a través de un bucle de señalización (Aguilar-Cuenca et al., 2017).

La polaridad delantera y trasera es una característica clave de las células en migración. A menudo se define como una distribución asimétrica del centro organizador de microtúbulos, el aparato de Golgi, el núcleo y la actividad protrusiva (Etienne-Manneville y Hall, 2001). La asimetría es controlada por diferentes señales, incluyendo la activación local de Cdc42 (*Cell division control protein 42* es una GTPasa que, junto con Rac, regula la dinámica del citoesqueleto de actina y la polarización celular) *upstream* o corriente arriba de PKC- ζ (Gomes et al., 2005) así como otras GTPasas Rho (Hall, 2012). PKC- ζ (*protein kinase C- ζ*) controla el posicionamiento central de la organización de los microtúbulos, y también se localiza en el borde de avance, formando un complejo con PAR6 (*partitioning-defective proteins*, PAR6 es una proteína de mamíferos, capaz de formar también complejo con Cdc42 que regulan las uniones normales y estrechas entre células epiteliales), donde regulan conjuntamente la protrusión (Tan et al., 2008). Entre otras funciones, las Rho GTPasas median la distribución asimétrica y la activación de la miosina no muscular II (NMII). El NMII reticula y contrae la actina, promoviendo estructuras lineales de filamentos agrupados (Fig. 2).

NMII-B determina la parte posterior de las células en migración localizando asimétricamente y aumentando la concentración de actomiosina en las células sobre sustratos rígidos (Vicente-Manzanares et al., 2008) pero no en sustratos blandos (Raab et al., 2012). La acumulación hacia atrás de haces estables de actomiosina inhibe las señales que generan protuberancias en esta región (Vicente-Manzanares et al., 2011). Por el contrario, NMII-A genera minifilamentos en la parte frontal de la célula que promueven la

agrupación de actina y la maduración por adhesión detrás del lamelipodio (Vicente-Manzanares et al., 2007; Choi et al., 2008). Los paquetes generados por NMII-A son delgados y dinámicos, y pueden ser desmontados (Fig. 2). El reclutamiento de NMII-B en estos haces aumenta su espesor e impide su desmontaje, mientras las adherencias en sus extremos se alargan y estabilizan (Vicente-Manzanares et al., 2011). Estas propiedades están relacionadas con la diferente localización y función de NMII-A y NMII-B (Maupin et al., 1994; Kolega, 2003).

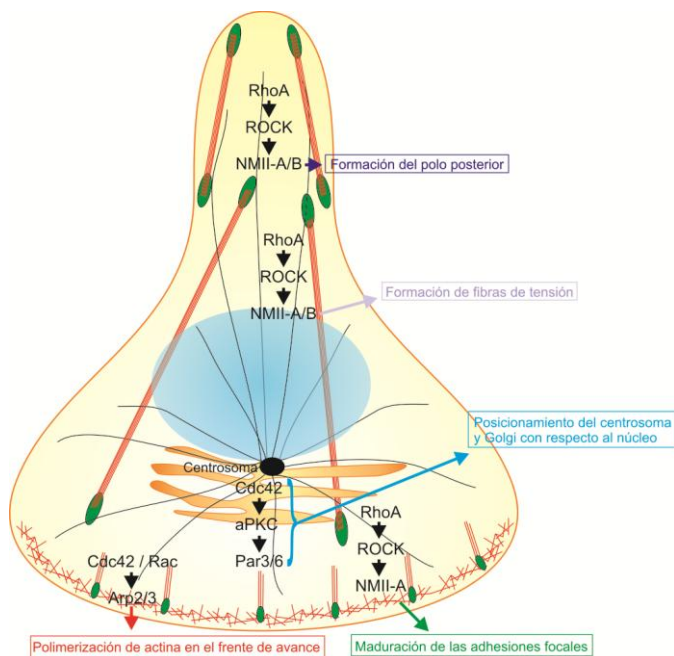


Fig. 2. Establecimiento de la polaridad celular delantera y trasera según se describe en el texto. Las fibras de actomiosina, varillas de color naranja, son definidas como fibras de tensión mientras que las cabezas ovaladas de color verde son adherencias focales. El frente de avance está marcado por una fuerte polimerización de actina. Figura original, generosamente cedida por su autor, el Dr. Miguel Vicente-Manzanares.

Otro ejemplo típico es el la extravasación de leucocitos en los tejidos diana, que se lleva a cabo siguiendo una serie de pasos secuenciados. La unión del leucocito a la superficie del endotelio activado ocurre a través de interacciones entre L-selectina y su ligando endotelial, así como de los contactos mediados por la glicoproteína ligando de P-selectina (PSGL1). La unión y la acción de rodar (*rolling*) sobre la superficie del endotelio

preceden a la adhesión firme, que está mediada por las interacciones de las integrinas leucocitarias antígeno muy tardío 4 (VIA4, α , β) y el antígeno asociado a la función leucocitaria 1 (LFA1 α , β) con la molécula de adhesión celular vascular endotelial (VCAM) y la molécula de adhesión intercelular 1 (CAM1), respectivamente. El citoesqueleto de actina tiene un doble papel regulador durante este paso. La adhesión celular mediada por la integrina es mejorada por la interacción de los receptores acoplados a la proteína G, por ejemplo, el receptor de quimioquina CXC 4 (CXCR4), el receptor del factor 1 α derivado de la célula estromática (SDF1- α), también conocido como ligando de quimioquina CXC 1, con quimioquinas inmovilizadas en los glicosaminoglicanos (GAG) en un mecanismo de comunicación cruzada del receptor. Durante este paso, se produce la polarización leucocitaria, con agrupamiento de moléculas de adhesión en el urópodo celular. Por último, los leucocitos se extravasan y entran en el órgano diana, un proceso que involucra tanto a las integrinas como a las moléculas de adhesión de la unión (JAMs) expresadas por las células endoteliales (Vicente-Manzanares y Sánchez-Madrid, 2004).

4. PERO HAY MÁS FORMAS DE VIDA QUE LA HUMANA

Con respecto a la funcionalidad de estos sistemas de señalización, la diferencia más significativa entre células animales y vegetales radica en la existencia de una pared celular en éstas últimas. La ausencia de pared celular en las primeras implica necesariamente que muchos receptores de señales externas afloren sobre la superficie externa de la membrana plasmática. Por el contrario, en células vegetales muchos de estos receptores han tenido que emigrar a la pared celular, más externa que la membrana, para facilitar el ligamiento de la molécula señal a su ligando.

El primer ser eucariota fotosintético que ha adquirido ya su primer plasto (o cloroplasto) corresponde filogenéticamente al clado *Archaeplastida* (Adl et al. 2005). Hoy se admite que el origen de la primera célula vegetal se debe a un proceso llamado simbiogénesis o endosimbiosis seriada, producido de manera similar al origen de la primera célula eucariota (eucariogénesis). Tal proceso consistió en la fusión biológica entre una cianobacteria (bacteria fotosintética oxigénica) y un protozoo (protista heterótrofo) biflagelado del clado *Corticata*. Este proceso constituye una endosimbiosis primaria, en donde el protozoo engloba a la cianobacteria gradualmente desde una relación simbiótica mutualista hasta una simbiosis obligada con integración de las maquinarias celulares. Esto se demostró sobre la base de la similitud genética y ultraestructural entre plastos y cianobacterias, en donde la cianobacteria sufre una drástica reducción de su

genoma con pérdida y/o transferencia de genes hacia el núcleo celular (De Clerck et al., 2012).

La pared celular vegetal consiste en una matriz compleja y fibrosa compuesta principalmente por moléculas de celulosa entrecruzada con polisacáridos de naturaleza no celulósica, como β -1,3/ β -1,4-glucanos, xiloglucanos, galactomananos, arabinogalactanos etc., embebidos en una matriz de pectinas. Se desconoce cómo ha evolucionado esta estructura desde la pared del protozoo biflagelado a su forma actual, ya que los genomas de las algas primitivas de clases divergentes, como *Chlorophyta* y *Prasinophyta*, contienen un bajo número de genes para glicosil transferasas, mientras que las plantas superiores contienen varios centenares de estos genes. Sin embargo, Mikkelsen et al. (2014) han obtenido evidencias genéticas de que muchos de los más importantes polisacáridos de pared tienen su origen evolutivo en las algas verdes Charophyta. Por ejemplo, dos genes putativos de la familia D semejantes a celulosa sintasa y un fragmento de una secuencia putativa semejante a la misma enzima de la familia de genes A/ han podido ser clonados, los dos primeros a partir de la Charophyta *Coelochaete orbicularis* y el segundo a partir de una especie de *Spirogyra*. Estos hechos proporcionaron las primeras evidencias de que todos los genes de la categoría de las celulosa sintasas presentes en plantas superiores podrían encontrarse en algas muy primitivas. Glaucophyta (microalgas con un cloroplasto semejante a una cianobacteria), Rhodophyta (algas rojas), Chlorophyta (algas verdes) y Charophyta poseen una amplia dotación de genes *CesA*, miembros de la familia de la celulosa sintasa, cuyas proteínas se ensamblan en complejos terminales en forma de roseta. La *CesA* sería entonces la forma ancestral de las celulosa sintasas (Popper et al., 2011).

5. LA MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS FOTOSINTÉTICAS SIN ÓRGANOS PERIFÉRICOS DE MOTILIDAD

Durante los últimos 40 años, se han propuesto muchos modelos para explicar el mecanismo de la motilidad bacteriana, incluyendo efectos tensioactivos, cadenas de adherencias en movimiento, membrana giratoria incrustada y, más recientemente, la extrusión de lodo a través de boquillas (Wolgemuth et al., 2002; Mignot et al., 2007). Sin embargo, algo faltaba a estos modelos. Varios hallazgos sugieren que esta motilidad implica motores distribuidos y complejos de adherencia focal (Sliusarenko et al., 2007). Este mecanismo de motilidad propuesto tiene similitudes a los complejos eucarióticos de adhesión focal, en los que la superficie de la célula posee ligandos, que proveen de puntos de anclaje con el sistema extracelular y están conectados a la red de actina-miosina en la matriz interior de la célula.

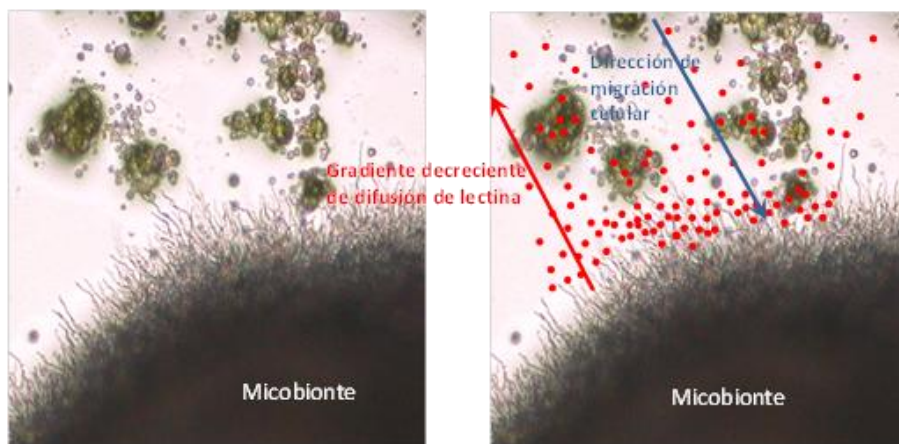


Fig. 3. Motilidad celular quimiodirigida. Las células del alga que actúa como ficobionte del líquen *Xanthoria parietina* se desplazan hacia el micobionte cultivado axénicamente, capaz de segregar una lectina quimioatrayente. Micrografía amablemente cedida por la Prof. Dra. Ana María Millanes.

la (Wozniak et al., 2004). Algunas cianobacterias filamentosas, como *Nostoc* sp., producen filamentos especializados, deslizantes sobre superficies húmedas, conocidas como hormogonios, que constituyen una etapa breve y dispersiva de sus ciclos de vida. Hormogonios son los agentes infecciosos en el establecimiento de simbiosis entre cianobacterias y plantas. Las cianobacterias se sienten atraídas por las estructuras de las plantas y se agregan en colonias simbióticas por quimiotaxis hacia los productos químicos liberados por la planta (Adams et al., 1999). Experimentos realizados con varios tipos de simbiosis de líquenes, en particular aquellas que tienen *Nostoc* sp. como fotobionte, han demostrado la presencia de hormogonios (Fig. 3) cuando los cianobiontes son atraídos por las lectinas producidas y segregadas por un micobionte potencial (Díaz et al., 2009; Vivas 2010; Díaz et al., 2011). Estas lectinas juegan el doble papel de agentes quimiotácticos, que provocan motilidad, y moléculas de reconocimiento, capaces de discriminar entre endosimbiontes potencialmente compatibles y aquellos que no lo son. El mecanismo es sencillo y drástico, y funciona de idéntica manera en clorolíquenes (Legaz et al., 2004) y cianolíquenes (Vivas et al., 2010): una lectina fúngica es una arginasa glicosilada. Si esta arginasa penetra una célula de un alga verde o de una cianobacteria, su actividad incrementa el nivel de putrescina celular, lo que desorganiza el aparato fotosintético y activa glucanasas que degradan la pared celular, perdiéndose el protoplasto. La célula muere: era incompatible con el hongo productor de la lectina. Si por el contrario, el alga o la cianobacteria ha

desarrollado receptores para dicha lectina, situados en la superficie de la pared celular, la arginasa no penetra en la célula, ésta preserva su forma y funcionalidad y no muere: era compatible con el hongo productor de la lectina.

Pero vamos a referirnos exclusivamente a cianolíquenes. La ausencia de elementos superficiales relacionado con el movimiento celular en el hormogonio del cianobionte de *Peltigera canina*, y la aparición de células que presenta una concavidad durante o después movimiento, verificado por microscopía electrónica de barrido, soporta la hipótesis de que la motilidad de estas cianobacterias podría ser lograda por episodios de contracción-relajación del citoesqueleto de actina (Fig. 4) inducidos por la lectina fúngica que actúa como quimioattractante (Díaz et al., 2011). Este movimiento no envuelve una proteína MereB, ya que no es inhibido por S-(3,4-dichlorobenzyl)isothioureia, A22, sino una verdadera actina (ya que la motilidad celular es inhibida por faloidina y latruncilina A) y una miosina de tipo II asociada, cuya actividad, y por tanto la motilidad celular, son inhibidas por blebistatina (Díaz et al., 2011).

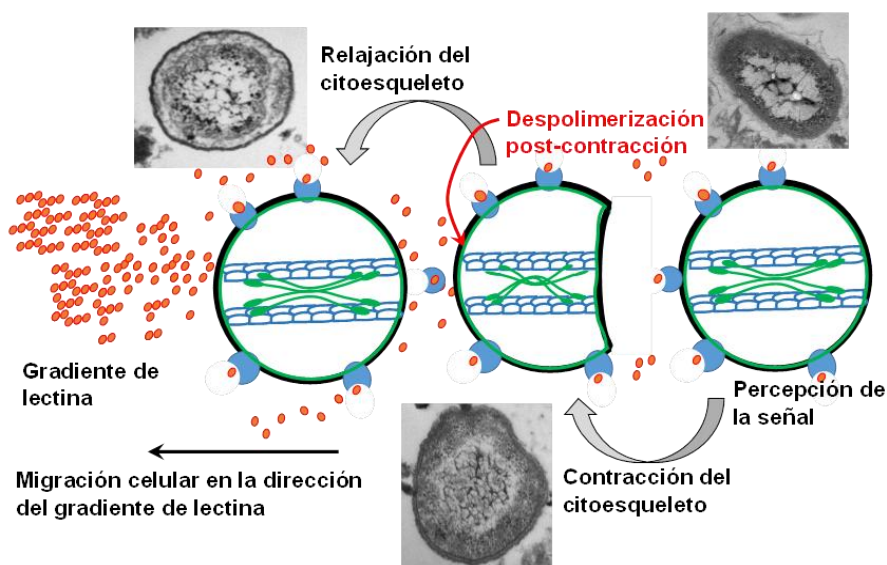


Fig. 4. Ciclos de contracción-relajación del citoesqueleto de *Nostoc* sp., aislado del líquen *Peltigera polydactyla*, relacionados con el desplazamiento del cianobionte en el medio líquido en el que se ha producido un gradiente de la lectina de su micobionte

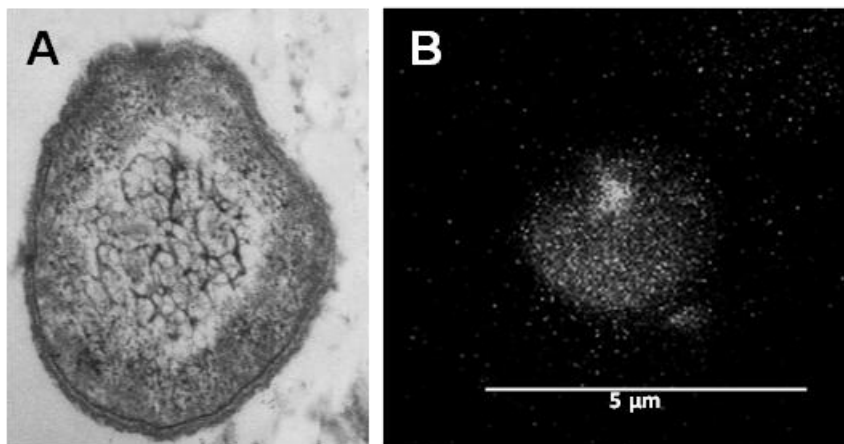


Figura 5. A) Visualización del citoesqueleto de actina, revelado por incubación con anticuerpo anti-actina marcado con ferritina en células de *Nostoc* sp mediante microscopía electrónica de transmisión. B) Polarización de una célula de *Nostoc* sp vista al microscopio confocal, mediante marcado de la actina con faloidina-isotiocianato de fluoresceína.

En nuestro laboratorio, hemos encontrado evidencias de la existencia de proteínas semejantes a la actina y a la miosina en el cianobionte *Nostoc* sp usando anticuerpos reactivos frente a α - y β -actina y frente a las cadenas ligera y pesada de la miosina II no muscular (Fig. 5). Los anticuerpos anti-actina se unen a un único polipéptido reactivo de *Nostoc*, de una masa molecular de 50 kDa y valores de pI entre 4 y 7, similar a la actina de eucariotes. El anticuerpo anti-miosina, cadena ligera, reacciona con una proteína de *Nostoc* de 20 kDa de masa molecular y con otra de 48 kDa. La inmunoprecipitación de extractos de *Nostoc* libres de células usando el anticuerpo antimiosina, cadena pesada, produce una única señal que corresponde a una proteína de masa molecular 200 kDa (Díaz et al., 2016). La inhibición de la quimiotaxis producida por la acción combinada de faloidina y blebistatina es revertida en una gran extensión por GTP y sus análogos GTP(γ)S and GDP(β)S, así como por AMP cíclico. El movimiento implica entonces una reorganización del citoesqueleto que causa polaridad celular, inhibida a su vez por faloidina y latrunculina A (Díaz et al., 2015).

6. ¿CUÁL ES ENTONCES EL SENTIDO DE LA VIDA?

En resumen, podemos establecer dos hipotéticas líneas de análisis. La primera de ellas consiste en afirmar que un mecanismo considerado esencial para la vida, como pueda ser el movimiento celular, puede ser conser-

vado desde su forma más primitiva (desplazamiento de *Nostoc*) manteniendo exclusivamente la funcionalidad del complejo actomiosina, con las fibras de F-actina ancladas a la cara interna de la membrana celular mediante proteínas del tipo ancorinas, o en su forma más elaborada (la extravasación de los leucocitos, por ejemplo), que añade al citoesqueleto en sí una amplia batería de proteínas asociadas relacionadas con la adhesión al sustrato, polaridad celular, formación del frente de avance (morfogénesis), reconocimiento y señalización, deslizamiento, etc. En otras palabras, la evolución ensaya. Si encuentra un sistema adecuado, primero conserva (salvo accidentes) y después mejora, adaptando su funcionamiento a las variaciones celulares y ambientales que vayan apareciendo. Conservación y mejora, éste es el sentido evolutivo de la vida. Así, las células conservadas, mejoradas o incluso cambiadas, van ocupando con éxito diferentes escalones de los gradientes termodinámicos relacionados con el entorno. Y si algo falla, el individuo desaparece.

Reconozcamos que esta es la parte más difícil del asunto. Parece como si el individuo no importara, solo la especie. Si la especie sobrevive, no importa que sea a costa de la muerte de muchos de sus individuos. Cantaba Serrat:

Y me pregunto por qué nace la gente
Si nacer o morir es indiferente.

Joan Manuel Serrat: *Pueblo blanco*

Pero no es tan simple, ni tan dramático. No es tan indiferente. Cierto que los individuos mueren. No muchos, todos. Todos, los peor y los mejor dotados, porque la muerte es una característica de la vida. Pero a lo largo de milenios, lo que la población (la especie) va ganando en resistencia, en salud, en inmunidad frente a enfermedades, en longevidad, se va incorporando a la impronta genética del individuo. Y el individuo mejora y aumenta su supervivencia en paralelo a la mejora y supervivencia de la población. Es decir, el sentido evolutivo de la vida no puede ser otra cosa que positivo, a lo cual ayuda la epigenética, no es una mera aparición de mutaciones positivas.

Segunda cuestión: ¿El sentido evolutivo de la vida tiene un propósito? Si, como se ha dicho, el azar interviene en la selección de capacidades que, bien excluyen, bien conservan, el azar no tiene propósito, ni matemáticamente, ni filosóficamente. El azar solo tiene existencia. Existe, se da. Casi se podría reescribir a Plotino:

La inteligencia no es azar (*τύχη*), sino que es razón (*λόγος*) y causa (*αιτία*). Si lo Uno genera lo que no es por azar, él, que es la causa de la causa, no puede ser por azar, «sino como ha querido

ser, como lo que debe ser». Lo Uno no se produce por azar ni arbitrariamente: todo tiene su razón de ser y todo tiene un propósito. (Plotino, *Enéadas*, VI, 8, 18, 38-42).

Lo que ha querido ser, lo que debe ser, no es más que la expresión de una ley inmutable, el segundo principio de la termodinámica, y su obligado cumplimiento podría ser interpretado como propósito: el propósito de cumplir la ley, no de violarla. El propósito, el sentido, si es que la vida lo tiene, no debería ser producto del azar, sino de las leyes que hacen que, inexorablemente, el universo pueda existir (¿necesidad, entonces?). El Universo, la naturaleza, la vida tal como son, tal y como las conocemos, son (existen) porque se atienen rigurosamente a las leyes que las hacen posibles y perdurables.

A nuestro modo de ver las cosas, la corriente filosófica que más se aproximó a este sentido evolutivo de la vida fue el existencialismo de Heidegger, cuando define que un ser (aunque el filósofo se refiera en exclusiva al ser humano y se defina como no existencialista) no es la mera respuesta a la pregunta qué es un ser, sabiendo que preguntarse es una prerrogativa exclusivamente humana. La pregunta sería ¿quién se pregunta por el ser? Para lo cual propone el neologismo *Dasein*, compuesto por la palabra *Da* (=ahí) y *Sein* (= ser), es decir, un ser nacido y arrojado a un mundo que lo rodeará durante toda su vida. Es evidente que, salvo el hombre, ninguna forma de vida conocida va a preguntarse por la esencia de su propio ser, pero sí participa junto con el *Dasein* de esa propiedad de ser arrojado al mundo. Es decir, cada ser vivo es un ser en el mundo (que no es lo mismo que estar en el mundo) y una de sus prerrogativas, antes que realidad, es posibilidad. Una cosa siempre será una cosa, pero el ser humano siempre está construyéndose, se desarrolla, es proyecto proyectado hacia el futuro (Heidegger, 1997), por muy desconocido e imprevisible que este futuro sea. Y, por analogía, todos los seres vivos son seres en construcción a lo largo de su vida, con lo cual, cada especie tiene la posibilidad de facilitar el origen (arrojar al mundo) de una especie más evolucionada. El sentido de la vida se transforma entonces en sentido existencial, expresado en el tiempo como un proceso de actualización y de consecución de plenitud del ser (Cavallé, 2017), proceso que puede ser fruto del azar o del estricto cumplimiento de las leyes físico-químicas, que dan muy poco margen al error. Creemos que es la visión del sentido de la vida más evolutivo que nos ha proporcionado la filosofía.

Más actual sería establecer un paralelismo con lo que predica el objetivismo sobre el sentido de la vida (Rand, 2012). Podría decirse que el sentido evolutivo de la vida, en su nivel molecular, implica una generalización de habilidades químicas de acuerdo con las necesidades vitales que se pre-

sentan en cada peldaño de la evolución. Es decir, la vida va seleccionando aquellas actividades que son «importantes», todas las proteínas que permiten que un individuo adquiera y mantenga una función completa, a veces idéntica en organismos muy diferentes. Solo aquellas funciones «importantes» (y los catalizadores que las posibilitan) permanecen como expresables en el genoma del individuo y conforman el sentido evolutivo de su vida. Este sentido evolutivo, una vez adquirido, no va a constituir un sistema cerrado, lo mismo que el sentido emocional de la vida humana puede ser modificado en el trascurso de los años (Rand, 2003). La epigenética puede ir acumulando cambios de expresión del genoma adquirido.

En otras palabras, la evolución no es una simple consecuencia de la selección natural (Lynch et al., 2014), sino que su poder para conservar mutaciones beneficiosas o eliminar aquellas no deseables va a estar influenciado por muchos otros factores. Alguno de estos factores conocidos son modificaciones del DNA, modificaciones de las nucleohistonas y producción de RNAs no mensajeros y, por tanto, no codificantes, todas ellas conservadas y transmisibles (Vicente, 2016). Otro factor importante resultó ser la deriva genética aleatoria, relacionada con el tamaño finito de la población de individuos de una especie y con la arquitectura de sus cromosomas (Lynch, 2011, 2012).

El azar, sin embargo, puede ser elegido como arma de decisión por un organismo lo suficientemente evolucionado como para plantearse una disyuntiva y elegir (no de una forma necesariamente cognitiva) entre dos opciones, sea la elección acertada o no. Dice la sabiduría popular que quien juega por necesidad, pierde por obligación. Es decir, el azar no tiene propósito ni sentido por sí mismo sino que lo adquiere de forma subrogada al ser elegido como sistema opcional. Entendemos que en la naturaleza evolutiva del mundo, el azar se impone como método de ensayo-error en función del elevado número de individuos que puede verse afectado por un cambio de gradiente termodinámico. Usar un método de mayor grado de orden implicaría un gasto energético inasumible. Un elevado número de los individuos de una especie que tiene la necesidad de adaptarse a nuevas condiciones (juega por necesidad), muere si el azar no le favorece (pierde por obligación). Pero otro cierto número de individuos por ese mismo azar sobrevive y se adapta, luego el azar, y por tanto el sentido evolutivo de la vida, son exclusivamente una opción de cambio que se hace necesaria para enfrentarse a una situación termodinámicamente nueva. Y teniendo en cuenta que la cantidad de entropía del universo tiende a incrementarse con el tiempo, esta situación de cambio y adaptación seguirá repitiéndose indefinidamente. La evolución no ha terminado.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue presentado como ponencia en el Symposium El Sentido de la Vida, celebrado en Córdoba el 17 de septiembre de 2018. Los autores agradecen muy sinceramente al Dr. D. Miguel Vicente-Manzanares, del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC, Salamanca) y a la Dra. D.^a Ana María Millanes Romero (Universidad Rey Juan Carlos, Móstoles) la generosa cesión de las Figuras 2 y 3, respectivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, D.G., Ashworth, D., Nelmes, B. (1999): Fibrillar array in the cell wall of a gliding filamentous cyanobacterium. *J. Bacteriol.*, 181: 884-892.
- ADL, S.M., Simpson, A.G., Farmer, M.A., Andersen, R.A., Anderson, O.R., Barta, J.R., Bowser, S.S., Brugerolle, G., Fensome, R.A., Fredericq, S., James, T.Y., Karpov, S., Kugrens, P., Krug, J., Lane, C.E., Lewis, L.A., Lodge, J., Lynn, D.H., Mann, D.G., McCourt, R.M., Mendoza, L., Moestrup, O., Mozley-Standridge, S.E., Nerad, T.A., Shearer, C.A., Smirnov, A.V., Spiegel, F.W., Taylor, M.F. (2005): The new higher level classification of eukaryotes with emphasis on the taxonomy of protists. *J. Eukaryot. Microbiol.*, 52: 399-451.
- AGUILAR-CUENCA, R., Llorente-González, C., Vicente, C., Vicente-Manzanares, M. (2017): Microfilament-coordinated adhesion dynamics drives single cell migration and shapes whole tissues. *F1000Research*, 6(F1000 Faculty Rev):160 (doi: 10.12688/f1000research.10356.1).
- ALMUZZAINI, B., Sarshad, A.A., Rahmanto, A.S., Hansson, M.L., Von Euler, A., Sangfelt, O., Visa, N., Östlund Farrants, A.K., Percipalle, P. (2016): In β -actin knockouts, epigenetic reprogramming and rDNA transcription inactivation lead to growth and proliferation defects. *The FASEB J.*, 30: 2860-2873.
- BARJA, G. (2010): *Aging and Longevity*. Nova Science Publishers, NY, USA.
- CAVALLÉ, M. (2017): *El arte de Ser*, Editorial Kairós, Barcelona
- CRISP, A., Boschetti, C., Perry, M., Tunnacliffe, A., Micklem, G. (2015): Expression of multiple horizontally acquired genes is a hallmark of both vertebrate and invertebrate genomes. *Genome Biol.*, 16:50, DOI 10.1186/s13059-015-0607-3.
- DE CLERCK, O., Bogaert, K.A., Leliaert, F. (2012): Diversity and evolution of algae primary endosymbiosis. *Adv. Bot. Res.*, 64: 55-86.
- DÍAZ, E.M., Ampe, C., van Troys, M., Vicente-Manzanares, M., Legaz, M.E., Vicente, C. (2016): An actomyosin-like cytoskeleton in the cyanobiont (*Nosctoc* sp.) of *Peltigera canina*. *Phytochem. Lett.*, 16: 249-256.

- DÍAZ, E.M., Vicente-Manzanares, M., Legaz, M.E., Vicente, C. (2015): A cyanobacterial β -actin-like protein, responsible of lichenized *Nostoc* sp. motility towards a fungal lectin. *Acta Physiol. Plant.*, 37: 2489-259.
- HAMBY, M.E., Coskun, V., Sun, Y.E. (2008): Transcriptional regulation of neuronal differentiation: the epigenetic layer of complexity. *Biochim. Biophys. Acta*, 1779: 432-437.
- HEIDEGGER, M. (1997). *Ser y tiempo*. Editorial Universitaria, Santiago de Chile.
- KANEKO, N., Sawada, M., Sawamoto, K. (2017): Mechanisms of neuronal migration in the adult brain. *J. Neurochem.*, 141: 835-847.
- LEGAZ, M.E., Fontaniella, B., Millanes, A.M., Vicente, C. (2004): Secreted arginases from phylogenetically far-related lichens species act as cross-recognition factors for two different algal cells. *Eur. J. Cell Biol.*, 83: 435-446.
- LEGAZ, M.E., Sánchez-Elordi, E., Santiago, R., de Armas, R., Fontaniella, B., Millanes, A.M., Blanch, M., Vicente, C. (2018): Metabolic responses of sugar cane plants upon different plant-pathogen interactions. In: *Plant Metabolites and Regulation under Environmental stress*. (Parvaiz Ahmad, Mohammad Abass Ahanger, Vijay Pratap Singh, and Pravej Alam., eds.) Academic Press, London, pp. 241-280, 2018.
- LYNCH, M. (2011): The lower bound to the evolution of mutation rates. *Genome Biol. Evol.*, 3:1107-1118.
- _____ (2012): Evolutionary layering and the limits to cellular perfection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109:18851-18856.
- LYNCH, M., Field, M.C., Goodson, H.V., Malik, H.S., Pereira-Leal, J.B., Roos, D.S., Turkewitz, A.P., Sazer, S. (2014): Evolutionary cell biology: Two origins, one objective. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111: 16990-16994.
- MIGNOT, T., Shaevitz, J.W., Hartzell, P.L., Zusman, D.R., (2007): Evidence that focal adhesion complexes power bacterial gliding motility. *Science*, 315: 853-856.
- MIKKELSEN, M.D., Harholt, J., Ulvskov, P., Johansen, I.E., Fangel, J.U., Doblin, M.S., Bacic, A., Willats, W.G.T. (2014): Evidence for land plant cell wall biosynthetic mechanisms in charophyte green algae. *Ann. Bot.*, 114: 1217-1236.
- PLOTINO (1982): *Enéadas*, Biblioteca Clásica Gredos, Madrid.
- POPPER, Z.A., Michel, G., Hervé, C., David S. Domozych, D.S., Willats, W.G.T., Tuohy, M.G., Kloareg, B., Stengel, D.B. (2011): Evolution and diversity of plant cell walls: from algae to flowering plants. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 62: 567-590.
- RAND, A. (2003): *La Rebelión de Atlas*. Editorial Grito Sagrado, Buenos Aires.
- _____ (2012): *Introducción a la Epistemología Objetivista*. Editorial Grito Sagrado, Buenos Aires.

- RENKAWITZ, J., Sixt, M. (2016): A Radical break: Restraining neutrophil migration. *Develop. Cell*, 38: doi.org/10.1016/j.devcel.2016.08.017.
- SCHNEIDER, E.D., Sagan, D. (2009): La termodinámica de la vida. Física, cosmología y evolución. 2ª Edición, Tusquets Editores, Barcelona.
- SLIUSARENKO, O., Zusman, D.R., Oster, G. (2007): The motors powering motility in *Myxococcus xanthus* are distributed along the cell body. *J. Bacteriol.*, 189: 7920-7921.
- SUPEK, F., Lehner, B. (2015): Differential DNA mismatch repair underlies mutation rate variation across the human genome. *Nature*, 521: 81-84.
- VICENTE, C. (2012): Metabiología de la muerte. La muerte desde la ciencia y la creencia. ADIH Editores, Murcia.
- VICENTE-MANZANARES, M., Sánchez-Madrid, F. (2004): Role of the cytoskeleton during leukocyte responses. *Nature Rev., Immunol.*, 4: 110-122.
- WOLGEMUTH, C., Hoiczyk, E., Kaiser, D., Oster, G. (2002): How myxobacteria glide. *Curr. Biol.* 12: 369-377.
- WOZNIAK, M.A., Modzelewska, K., Kwong, L., Keely, P.J. (2004): Focal adhesion regulation of cell behaviour. *Biochim. Biophys. Acta*, 1692: 103-119.