

HALLAZGOS GENÉTICOS EN OFIDIOS

# Tras el rastro de la serpiente

Las odiamos o las amamos, con las víboras no hay medias tintas. Pero últimamente, los biólogos moleculares han caído bajo el hechizo de estas criaturas, persiguiendo los secretos de su extraña anatomía y poderosos venenos.

Por **Ángela Posada-Swafford**

**H**ace cinco años se decodificaron los genomas de la cobra rey y la pitón birmana constrictora. Desde entonces, la investigación en materia de genética de serpientes se ha disparado.

Los especialistas se han adentrado en los corredores más profundos de la biología molecular del veneno, donde hay esperanzas de hallar claves acerca de nuevas drogas importantes. Uno de ellos es Harry W. Greene, veterano herpetólogo de la Universidad de Cornell, quien durante años visitó decenas de países en busca de estos reptiles. Ahora sus expediciones consisten en hurgar entre los genes de los ejemplares dotados de poderes sobrehumanos.



**RARA PASIÓN.** El herpetólogo Harry W. Greene, comparte su curiosidad por las serpientes a través de sus libros.

La pitón birmana o de Birmania (*Python bivittatus*), por ejemplo, come entre tres y cinco veces al año, estrangulando a su presa que es una y media veces su tamaño. “Es equivalente a empacarse una

hamburguesa de 122 kilos sin manos ni cubiertos, cada tres meses”, como ha dicho Greene, autor del galardonado libro *Serpientes: la evolución del misterio en la naturaleza*. ➔



n te





**SOBRE EL VIENTRE.** Las serpientes son reptiles cuyos cuerpos están cubiertos de escamas. Tienen sangre fría, por ello no controlan el calor de su organismo.

◀ Por su lado, la cobra rey de cuatro metros (*Ophiophagus hannah*) —la serpiente venenosa más grande del mundo— ha desarrollado una ponzoña que consiste en 73 péptidos y proteínas que inmovilizan a su presa en cuestión de segundos.

El estudio de ambos genomas es interesante, porque representa los extremos opuestos de la evolución que ha tenido lugar entre las serpientes, según explica Bryan Grieg Fry, un carismático biólogo evolucionista de la Universidad de Queensland, en Australia, también conocido como “el Doctor Veneno”. Desde entonces, se han secuenciado otras dos especies, y se está abriendo el camino para que otros investigadores lleven a cabo más estudios. Puesto que es mucho lo que ignoramos de estos reptiles.

Los análisis de los nuevos genomas, junto con estudios de dónde y cuándo se activan los genes, muestran que el grupo de las serpientes ha evolucionado sumamente rápido, cambiando la función de los genes que tienen e inventando otros nuevos para adaptarse fisiológica, morfológica y molecularmente. “Mucha gente piensa que las serpientes son unos simples tubos, pero la vida como un tubo es muy difícil”, le dijo el evolucionista David Pollock a la revista *Science*.

Hace más de 150 millones de años, antes de ser ‘tubos’, las culebras tenían patas. Un raro fósil hallado en Brasil y estudiado recientemente muestra un ancestro de cuatro patas y cuerpo superalargado: una estructura que parece más adaptada a enterrarse que a nadar, sugiriendo que este animal evolucionó no en el mar, sino en la tierra.

Allí, bajo el suelo, las patas son una molestia, entonces las desecharon. También adquirieron un metabolismo económico capaz de funcionar con niveles bajos de oxígeno. Los ojos no eran necesarios, por lo que se degeneraron. Cuando las serpientes salieron nuevamente a vivir en la superficie, evolucionaron otras armas para contrarrestar.

## Genómica en la selva

La próxima generación de genetistas de vida salvaje está comenzando a llevar el laboratorio a la selva. El trabajo de campo, entonces, no sólo consiste en buscar, retratar, atrapar y sacar muestras de serpientes, sino amplificar esas muestras, secuenciarlas e interpretar la información genética para contestar preguntas prácticas acerca de la historia natural y ecología de la vida silvestre. Todo esto, gracias a la miniaturización y portabilidad de la tecnología en materia de análisis genómico.

Esto es justamente lo que está haciendo el entomólogo y biólogo molecular Aaron Pomerantz, creador de la iniciativa de investigación y comunicación de la ciencia The Next Gen Scientist. Gracias a una subvención privada, creó un secuenciador portátil que llevó a una selva húmeda en Ecuador. En 24 horas lograron secuenciar ciertos genes de la sangre de las serpientes que dieron información básica para identificarlas según su especie, ahorrando semanas, meses y costos de enviarlos a centros internacionales de secuenciación en países donde esta tecnología sólo está disponible. Fuentes: Tropical Herping; Universidad Tecnológica Indoamérica



AARON POMERANTZ

“Las pitones pertenecen a un grupo que se separó temprano de esas serpientes reemergidas”, dice Todd Castoe, de la Universidad de Texas, en Arlington, y pionero del plan de secuenciar su genoma. “Cambiaron su dieta de insectos a animales grandes, y en lugar de morderlas para matarlas, comenzaron a comprimir sus cuerpos para estrangularlas, ya que las pitones no tienen veneno.” Las cobras se fueron por otro camino, desarrollando el veneno y los dientes especializados en inyectarlo.

Castoe escogió a la pitón birmana (que ahora ha invadido a los Everglades de la Florida, comiéndose incluso a caimanes) por su extraña capacidad de pasar meses en ayuno. Cuando finalmente comen, luego de meses con el estómago vacío, sus riñones, hígado, corazón e intestino delgado se inflan al doble de su tamaño en menos de tres días, mientras el metabolismo

del animal se acelera a 44 veces su tasa normal. Llegar a la base molecular de este masivo crecimiento en los órganos, podría también generar claves sobre cómo tratar el cáncer y las enfermedades cardíacas.

Castoe y su grupo registraron la actividad de los genes en esos órganos antes de una

### Sabías que...

Las serpientes marinas hacen nudos con su cuerpo para quitarse la piel vieja.



FOTOS: FIELD PROJECTS INTERNATIONAL; AARON POMERANTZ



comida, y luego un día y cuatro días después. Antes de comer, los órganos estaban atrofiados con sus funciones metabólicas casi suspendidas para ahorrar energía. Y después, fue un cambio de la noche al día. “La magnitud de la respuesta de expresión de los genes nos dejó aterrados”, escribió en *BMC Genomics* el año pasado. Según él, la mitad de los genes de la pitón transformó su actividad de forma significativa en 48 horas. “Identificamos 1,700 genes que habían cambiado de forma asombrosa.”

Luego analizaron tejidos del corazón, riñones, hígado e intestino para identificar los genes clave causantes de su rápida regeneración luego del ayuno. Hallaron que sólo unos pocos grupos de genes se encargan de influir en el proceso del cambio en la estructura de estos órganos, produciendo proteínas esenciales que, a su vez, activan una cascada de señales muy diversa y específica para cada entraña. Ahora que tiene los genes implicados, comienza el verdadero trabajo de Castoe, para llegar a las bases moleculares de este extremo fenómeno evolucionario.

### Veneno de cobra

Otra adaptación extrema de la naturaleza es el veneno. En la Tierra existen unas 170,000 especies de animales venenosos. De ellas, apenas 1,500 son serpientes, en tanto, 50,000 son arañas. Cada veneno es un coctel químico extremadamente complejo, el cual abarca varios cientos de miniproteínas. Por eso, estos tóxicos pueden verse como grandes bibliotecas de moléculas biológicamente activas que están siendo continuamente seleccionadas y refinadas por el proceso de la evolución. Entre estos 40 millones de toxinas sólo se han documentado 5,000.

De todas las serpientes venenosas, la cobra rey compite con la mamba negra africana por el título de víbora más letal del planeta: su mordisco puede matar a un adulto en ocho horas. La



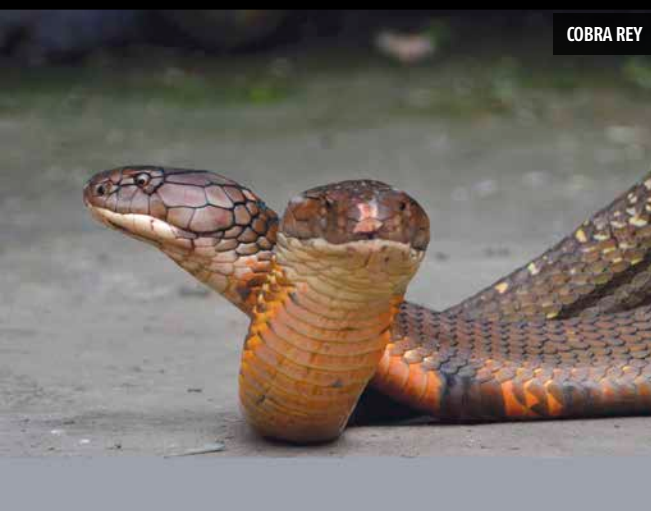
¿SON PATAS? *Tetrapodophis amplexus*, nombrada en 2015, es considerado como el primer fósil de serpiente que tiene cuatro extremidades.

## Desde que fuera secuenciado el genoma de las dos primeras serpientes, hace unos cinco años, el ADN de las serpientes nos habla en voz muy alta.

iniciativa para secuenciarla provino de Freek Vonk, del Centro de Biodiversidad Natural de Leiden, en Holanda, quien se unió con otros 15 institutos (Vonk además presenta un programa de TV en el que viaja a encontrar la fauna salvaje del mundo). Su equipo no sólo secuenció el genoma, sino que midió la actividad de los genes en la glándula del veneno, y en la llamada ‘glándula accesoria’, una estructura poco entendida a través de la cual pasa el veneno de la cobra antes de salir de la boca del animal.

Los investigadores descubrieron que ambas glándulas tienen patrones de actividad genética muy distintos: la glándula accesoria no produce toxinas, sino que crea proteínas llamadas lectinas. ➔

FOTOS: DAVID MARTILL / UNIVERSITY OF PORTSMOUTH



COBRA REY



MAMBA NEGRA AFRICANA





**LARGO TRABAJO.** Todd Castoe (Izq.), junto con su equipo, descubrió el genoma de la pitón birmana (*Python bivittatus*). A la derecha, un ejemplar de *P. bivittatus* adormecido antes de implantarle un radiotransmisor.

◀ En otras serpientes venenosas, estas sustancias se encuentran mezcladas dentro del veneno, pero en la cobra no. Todavía no se entiende bien su papel en la receta mortal.

La glándula venenosa principal se apoya en 20 familias de genes para sus toxinas. Al examinar los genes, el equipo de investigadores descubrió algunas toxinas existentes en otras serpientes, aunque nunca se habían visto en cobras. También identificaron proteínas desconocidas en el veneno de cualquier otro ejemplar, incluyendo una involucrada en el factor de crecimiento, y que aún no tiene explicación de por qué está allí. Los científicos descubrieron además que los genes para cada familia de toxinas también fueron utilizados en otras fracciones del cuerpo del animal durante su historia evolutiva. Son proteínas peligrosas que fueron robadas de otras partes, para convertirlas en armas. Por ejemplo, genes un tiempo comprometidos en la coagulación terminaron en la glándula venenosa y ahora contribuyen a derribar el sistema cardiovascular de la presa.

## Evolución acelerada

En algunos casos, explica Vonk, el gen fue modificado del todo para que dejara de hacer su trabajo original, o incluso fue duplicado, dejando que la nueva copia evolucionara libremente para crear toxicidad. “Y a veces, incluso, el gen fue copiado más de una vez, permitiendo que cada copia mutara de distintas formas, creando una mezcla de veneno cada vez más sofisticada.”

Pero como en la carrera armamentista la presa también evoluciona nuevas defensas para resistir las toxinas, el secreto de las serpientes ha sido el generar novedosos venenos con gran velocidad. Para esto, los genes están bajo una intensa selección natural positiva. En otras palabras, las mutaciones en esos genes fueron seguramente ventajosas para el animal.

La misma cosa ocurre con las pitones. Castoe y su grupo compararon 7,442 genes de la cobra y la pitón con los mismos genes en todos los otros vertebrados terrestres hasta ahora secuenciados.

FOTOS: UT ARLINGTON; GETTY IMAGES; TONY MILLS; LARRY MILLER

SERPIENTE CIEGA DE TEXAS



VÍBORA EUROPEA







# Venomics

**B**asado en el estudio de 200 animales venenosos, el proyecto europeo VENOMICS produjo, en 2017, un banco de 3,616 toxinas naturales, de las cuales al menos 280 son activas contra enfermedades tales como

la diabetes, obesidad, inflamación y alergias. Las toxinas animales pueden ser más efectivas a la hora de identificar candidatos para nuevas drogas, que las moléculas sintéticas terapéuticas.

Una de las áreas prometedoras es en el manejo del dolor: el veneno de la cobra rey está siendo estudiado en la Universidad de Singapur, porque es 20 veces más potente que la morfina. La sustancia reduce la producción del ácido nítrico que está involucrado en este umbral. Circunstancias económicas y otras más allá de la ciencia han detenido la progresión de estas investigaciones. Por otro lado, los venenos que causan aflicción están revelándose como un nuevo objeto de estudio en la ciencia de los analgésicos, porque nos pueden enseñar acerca de cómo funciona el dolor.



FOTOS: FREEK VONK / ARCHIVE; VENOMICS / NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION

Resultado: los genomas de las serpientes han evolucionado a la velocidad del rayo para satisfacer las demandas de sus pocos comunes estilos de vida. “En las serpientes, unas diez veces más genes están bajo selección positiva que en otros vertebrados”, declaró Castoe a *Science*.

La comparación les permitió a los investigadores conocer en qué momento de la historia evolutiva de las serpientes tuvieron lugar esas transformaciones o correcciones de rumbo: hubo 516 cambios en el ancestro común de las cobras y pitones, la mayoría de los cuales tuvieron que ver con la asimetría derecha-izquierda de sus órganos y modificaciones en su metabolismo; 174 variaciones en el linaje de la cobra y unos 82 en la pitón.

Apenas se comienza a sacarle jugo a estos datos, y ya hay varios otros genomas de serpientes siendo secuenciados, o haciendo cola para ello: por ejemplo, la serpiente ciega de Texas –es interesante porque la criatura vive igual que vivían las primeras serpientes–, o la boa constrictor, así como varias especies de cascabel, la

## Unas 100000 personas mueren anualmente por la mordedura de culebras venenosas.

víbora de Malasia, la víbora europea (la única especie venenosa nativa de las islas de Gran Bretaña), entre otras.

La secuenciación de los genomas de serpientes está en su infancia, muy a la zaga de los progresos hechos en los genomas de organismos relevantes a la investigación biomédica y animales involucrados en la agricultura.

“Los expertos esperan que nuevas tecnologías de secuenciación ayuden a eliminar el problema de las secuencias repetitivas en los genes de las culebras”, escribió Freek Vonk en un estudio del Centro Nacional para la Información en Biotecnología en 2016. “Los genomas del futuro serán valiosos para examinar las agrupaciones de genes de toxinas en los cromosomas; así como en el diseño de antivenenos recombinantes y en el estudio de la epigenética en relación con la expresión de los genes que codifican toxinas.”

Harry W. Greene de la Universidad de Cornell, apenas puede esperar para conocer mejor a las criaturas que tanto admira. “Yo les pido a mis estudiantes que traten de ver el mundo a través de los ojos de una serpiente”, le dijo a National Public Radio. “Imaginar cómo perciben ellas el exterior. Imaginar estar metido dentro de ese cuerpo que se mueve sin patas. Creo que para un biólogo en trabajo de campo, eso es esencial.” No obstante, cada vez Greene se acerca más al trabajo genético.

“Creo que la historia natural tiene todas las grandes preguntas”, ha dicho en varias entrevistas. “Pero la biología molecular tiene la llave a las respuestas.” **M**

### PARA SABER MÁS

<http://www.second-nature.tv/en/freek-vonk-in-latijns-amerika>  
Freek Vonk en Latinoamérica

