

ESTABILIDAD GENÓMICA EN CHONDRICHTHYES, IMPLICACIONES EN SU EVOLUCIÓN

por JOSÉ CARLOS BÁEZ.

INST. ESPAÑOL DE OCEANOGRAFÍA (IEO), CENTRO OCEANOGRÁFICO DE MÁLAGA, PUERTO PESQUERO DE FUENGIROLA S/N, 29640.

GRANBAEZ_29@HOTMAIL.COM

Nuevas técnicas de secuenciación molecular han permitido recientemente la secuenciación genética de cinco especies de Chondrichthyes: tiburón elefante (*Callorhynchus milii*), tiburón ballena (*Rhincodon typus*), tiburón bambú de bandas marrones (*Chiloscyllium punctatum*), tiburón gato (*Scyliorhinus torazame*) y tiburón blanco (*Carcharodon carcharias*). Estos estudios han puesto de manifiesto que los Chondrichthyes presentan una elevada estabilidad genómica, por lo que presentan tasas evolutivas moleculares reducidas. Esta alta estabilidad genómica contrasta significativamente con la elevada variedad de ciclos biológicos, morfológicos, ecológicos y ecofisiológicos del grupo. El presente trabajo discute el papel de la estabilidad genómica en la evolución de los Chondrichthyes.

Currently, new molecular sequencing techniques have allowed the total genetic sequencing of five Chondrichthyes species: elephant shark (Callorhynchus milii), whale shark (Rhincodon typus), brown banded bamboo shark (Chiloscyllium punctatum), cat shark (Scyliorhinus torazame) and white shark (Carcharodon carcharias). These studies have shown that Chondrichthyes, in general have high genomic stability, and therefore have low molecular evolutionary rates. This high genomic stability contrasts significantly with the high variety of biological, morphological, ecological and ecophysiological cycles of the group. Current paper discusses the role of genomic stability in the evolution of the Chondrichthyes.

Palabras clave: Macroevolución, quimeras, tiburones, rayas.

La clase Chondrichthyes es un grupo monofilético^[1] que incluye Elasmobranchii (Batoidea —rayas—, y Selachimorpha —tiburones—), y Holocephali (quimeras); y que, en la actualidad, presenta un número relativamente bajo de especies, en torno a 1.200. Sin embargo, a pesar de este bajo número de especies, los Chondrichthyes, dentro de los vertebrados, son uno de los grupos con mayor variedad de ciclos biológicos (oviparismo, viviparismo lecitotrófico y viviparismo matrotrofico), morfológicos (desde las formas aplanadas de las rayas, a las formas fusiformes de los tiburones pelágicos), ecológicos, y ecofisiológicos (ectotérmicos y mesotérmicos)^[2].

El origen de este grupo se remonta a hace 450 m.a. (Ordovícico), mientras que los primeros Elasmobranchii se remontan a hace 250 m.a. (Triásico). Los primeros tiburones mesotérmicos aparecieron durante el Jurásico (200 m.a.), seguidos por los primeros Lamniformes modernos durante el Cretáceo (145 m.a.)^[3].

Nuevas técnicas de secuenciación molecular han permitido avances significativos en la comprensión de la genómica de los Chondrichthyes (para una revisión sobre estos avances consultar Johri y otros^[2]). Estos estudios han puesto de manifiesto que los Chon-

drichthyes muestran tasas evolutivas moleculares reducidas. Así, tras secuenciar 20 genes del genoma nuclear codificantes de proteínas (de 8 especies diferentes de Chondrichthyes), un estudio concluyó que la tasa de sustitución molecular en este grupo es un factor 2,4 menor que en los linajes de tetrápodos^[4].



Estas nuevas técnicas genéticas, además, han permitido la secuenciación completa de cinco especies de esta clase: el Holocéfalo tiburón elefante (*Callorhin-*

chus milii)^[5], tiburón ballena (*Rhincodon typus*)^[6], tiburón bambú de bandas marrones (*Chiloscyllium punctatum*)^[7], tiburón gato (*Scyliorhinus torazame*)^[7] y tiburón blanco (*Carcharodon carcharias*)^[8]. Estos estudios inciden en la elevada estabilidad genómica del grupo, la cual contrasta significativamente con su elevada diversidad de adaptaciones, y plantea una paradoja evolutiva. Así, en la actualidad se desconoce los mecanismos evolutivos que han favorecido la alta diversificación del grupo, a pesar de las bajas tasas de sustitución molecular que presentan; y al hecho que los tiburones pelágicos mantienen estructuras metapoblacionales complejas^[9], sin fronteras claras entre océanos, y donde los individuos se aparean sin restricciones y al azar (lo que se denomina panmixia), manteniendo un alto flujo genético a gran escala, lo que hace difícil la delimitación de stock y su gestión pesquera^[10,11]. Aunque no sucede lo mismo con especies de hábitos más costeros, como el cazón (*Galeorhinus galeus*)^[12], para la que se han identificado genéticamente tres clados en el hemisferio sur, aunque interconectados.

Las principales peculiaridades de la estabilidad genómica de Chondrichthyes podrían ser el gran tamaño de su genoma, la presencia de un elevado número de genes implicados en el mecanismo de reparación, y un porcentaje alto de genoma repetido^[8]. Así, los Chondrichthyes, comparados con el resto de vertebrados, tienen un genoma relativamente grande^[8]. La tabla 1 muestra una comparativa del tamaño del genoma de los principales grupos de vertebrados.

La estabilidad genómica podría ser un mecanismo de defensa para contrarrestar daños perjudiciales en el genoma, debido a agentes exógenos al organismo

(tales como rayos-X, luz ultravioleta (UV) y compuestos químicos)^[13], endógenos o celulares (los cuales incluyen procesos genómicos)^[13], así como mejorar el sistema de cicatrización e inmunitario^[2,8,14]. Es por ello que una característica de la mayoría de los cánceres es la inestabilidad genómica, debido a la acumulación de una alta frecuencia de mutaciones genómicas. Así, a lo largo de la vida de un organismo, su genoma se encuentra bajo la amenaza de procesos ambientales y celulares que pueden infligir daño en el ADN, y comprometer la integridad del genoma. Teóricamente, el riesgo de desarrollar cáncer es mayor en animales grandes y longevos, ya que éstos tienen un mayor número de células, y los riesgos de acumulación de mutaciones a lo largo del tiempo es mayor^[8]. Sin embargo, existen estudios que señalan la existencia de una baja tasa de cánceres en Chondrichthyes, aunque no se han realizado estudios sistemáticos que puedan zanjar la cuestión^[8,15]. No obstante, el tiburón ballena, por ejemplo, es sin duda grande y longevo, pudiendo alcanzar los 10 m de longitud y los 130 años de vida^[16], y no se han descrito cánceres asociados a esta especie. En un artículo de **Encuentros de la Biología (Envejecimiento animal por R. Carmona y otros)**^[17] se recoge que el tiburón de Groenlandia (*Somniosus microcephalus*) ostenta el récord de longevidad en vertebrados, con una media de edad de 272 años, y edades máximas de 335 y 392 años. Por tanto, ante estas presiones selectivas se han debido desarrollar mecanismos de defensa para contrarrestar estos efectos perjudiciales y salvaguardar su genoma, las cuales han podido actuar como motor de la evolución en el grupo^[8].

Cuadro 1: Tamaño comparativo del genoma los vertebrados. Siglas: Gbp, del inglés Giga base pairs, y equivale a 1000.000.000 pares de bases.

Taxa	Gbp	Referencias
Peces óseos	Aprox. 2,7	Marra y otros ^[8]
Anfibios	1,3-2,5	Suna y otros ^[19]
Squamata	1,3-2,8	Pasquesi y otros ^[18]
Aves	1-2,1	Pasquesi y otros ^[18]
Mamíferos	2,3-6	Pasquesi y otros ^[18]
tiburón elefante (<i>Callorhynchus milii</i>)	1	Venkatesh y otros ^[18]
tiburón ballena (<i>Rhincodon typus</i>)	3	Marra y otros ^[8]
tiburón blanco (<i>Carcharodon carcharias</i>)	4,63	Marra y otros ^[8]
tiburón bambú de bandas marrones (<i>Chiloscyllium punctatum</i>)	4,7	Hara y otros ^[9]
tiburón gato (<i>Scyliorhinus torazame</i>)	6,7	Hara y otros ^[8]

Algunos genes implicados en la reparación del ADN, encontrados al menos en el tiburón blanco son: *SIRT7*, *DICER1*, *CENPS*, *FEM1B*, *POLD3*, *DTL*,

INO80B, *RFL5* y *CHEK2*. El gen *PDCD2*, probablemente presente en todos los Chondrichthyes, está implicado en la regulación de la proliferación de célu-

las madre. Otros genes supresores tumorales presentes en elasmobranchios son: *FBXO45*, *PDC4* y *RRS1*.

Los recientes resultados, derivados de la secuenciación completa de cinco especies de Chondrichthyes, evidencian una paradoja no resuelta. Se hacen necesarios nuevos estudios que puedan arrojar luz, tanto para resolver dicha paradoja, como para detectar los procesos evolutivos que puedan explicar la alta diversificación que se observa en Chondrichthyes. Por último, aún siguen sin resolver, hitos tan importantes en la evolución de los Chondrichthyes, como son el origen de las rayas (Batoideos), y el origen del gigantismo recurrente en el grupo a lo largo de la evolución^[1,3].

Referencias

- [1] Cunha DB y otros. A Review of the Mitogenomic Phylogeny of the Chondrichthyes. En: *Chondrichthyes Multidisciplinary Approach Rodrigues-Filho* (LF y de Luna Sales JB). Ed. Intech, pp 114-126, 2017.
- [2] Johri S y otros. Taking Advantage of the Genomics Revolution for Monitoring and Conservation of Chondrichthyan Populations. *Diversity* 11:49, 2019. <https://doi.org/10.3390/d11040049>
- [3] Pimiento C y otros. Evolutionary pathways toward gigantism in sharks and rays. *Evolution* 73(3):588-599, 2019.
- [4] Renz AJ y otros. Revealing Less Derived Nature of Cartilaginous Fish Genomes with Their Evolutionary Time Scale Inferred with Nuclear Genes. *PLoS ONE* 8(6):e66400, 2013. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066400>
- [5] Venkatesh B y otros. Elephant shark genome provides unique insights into gnathostome evolution. *Nature* 505:174-179, 2014.
- [6] Read TD y otros. Draft sequencing and assembly of the genome of the world's largest fish, the whale shark: *Rhincodon typus* Smith 1828. *BMC Genomics* 18:532, 2017. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3926-9>
- [7] Hara Y y otros. Shark genomes provide insights into elasmobranch evolution and the origin of vertebrates. *Nat Ecol Evol* 2:1761-1771, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41559-018-0673-5>
- [8] Marra NJ y otros. White shark genome reveals ancient elasmobranch adaptations associated with wound healing and the maintenance of genome stability. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(10):4446-4455, 2019. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819778116>
- [9] Verissimo A y otros. World without borders—genetic population structure of a highly migratory marine predator, the blue shark (*Prionace glauca*). *Ecol Evol* 7: 4768-4781, 2017. <https://doi.org/10.1002/ece3.2987>
- [10] Bailleul D y otros. Large-scale genetic panmixia in the blue shark (*Prionace glauca*): A single worldwide population, or a genetic lag-time effect of the «grey zone» of differentiation? *Evol Appl* 11:614-630, 2018. <https://doi.org/10.1111/eva.12591>
- [11] Camhi MD y otros. Sharks of the Open Ocean: Biology, Fisheries and Conservation. Ed. Wiley-Blackwell, 2008.
- [12] Bester-van der Merwe AE y otros. Population genetics of Southern Hemisphere tope shark (*Galeorhinus galeus*): Inter-continental divergence and constrained gene flow at different geographical scales. *PLoS ONE* 12(9): e0184481, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184481>
- [13] Tubbs A y Nussenzweig A. Endogenous DNA Damage as a Source of Genomic Instability in Cancer. *Cell* 168(4): 644-656, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.002>
- [14] Chin A y otros. Blacktip reef sharks (*Carcharhinus melanopterus*) show high capacity for wound healing and recovery following injury. *Conserv Physiol* 3, 2015. <https://doi.org/10.1093/conphys/cov062>
- [15] Ostrand GK y otros. Shark cartilage, cancer and the growing threat of pseudoscience. *Cancer Res* 64, 8485-8491, 2004.
- [16] Perry CT y otros. Comparing length-measurement methods and estimating growth parameters of free-swimming whale sharks (*Rhincodon typus*) near the South Ari Atoll, Maldives. *Mar Freshwater Res* 69(10):1487-1495, 2018. <https://doi.org/10.1071/MF17393>
- [17] Carmona R. y otros. Envejecimiento animal. *Encuentros de la Biología* 160: 152-156.
- [18] Pasquesi GLM y otros. Squamate reptiles challenge paradigms of genomic repeat element evolution set by birds and mammals. *Nat Commun* 9: 2774, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05279-1>.
- [19] Suna YB y otros. Whole-genome sequence of the Tibetan frog *Nanorana parkeri* and the comparative evolution of tetrapod genomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(11):E1257-E1262, 2015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501764112>