



Artículo



Revista

Ciencia
y Naturaleza

Aldolasas ancestrales: cuando la historia evolutiva guía el diseño



Ciencia al Instante

Viajar al pasado para diseñar el futuro es posible gracias a la filogenética. Mediante la reconstrucción ancestral, los científicos infieren cómo eran las proteínas primitivas a partir del árbol evolutivo, y en este trabajo lo aplican a las aldolasas, enzimas capaces de crear enlaces carbono-carbono con enorme valor farmacéutico e industrial. Sorprendentemente, estas proteínas ancestrales muestran resistencia natural a altas temperaturas y ambientes alcalinos, reflejando la Tierra primitiva en la que surgieron. Un recorrido donde la evolución deja de ser solo historia para convertirse en una herramienta que diseña soluciones del mañana.

1223



Aldolasas ancestrales: cuando la historia evolutiva guía el diseño

Proteínas del pasado para los problemas del futuro

- **Cómo citar este artículo:** Muñoz-Beltrán D, Pérez-Zamorano B. 2026. Aldolasas ancestrales: cuando la historia evolutiva guía el diseño. Revista Ciencia y Naturaleza (1223).

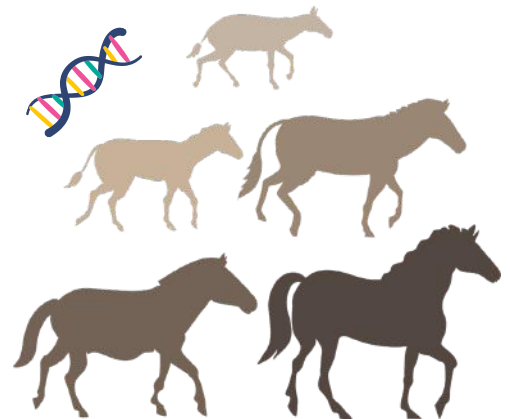




Evolución y el árbol de la vida

La evolución biológica es el cambio físico o genético heredable de un grupo de organismos a lo largo de las generaciones. Este cambio ocurre en un mismo linaje de descendencia y, según la teoría evolutiva, permite rastrear a todos los organismos hasta un ancestro común. Uno de los principales mecanismos que explican estos cambios es la selección natural, proceso mediante el cual las variaciones heredables que otorgan mayores ventajas en la supervivencia o la reproducción tienden a aumentar su frecuencia en la población.

Cuando las poblaciones acumulan suficientes cambios a lo largo de las generaciones, pueden divergir en nuevas especies. Las características físicas observables en una especie son el resultado de la expresión e interacción de múltiples genes, cuyos productos —proteínas— cumplen funciones específicas en el organismo.



A veces pueden ocurrir mutaciones que modifican una secuencia de genes y, en algunos casos, alteran la estructura o función de una proteína. La mayoría de las mutaciones no tienen ningún efecto, pero ocasionalmente surge una variación que confiere una ventaja en términos de supervivencia o reproducción. Cuando esa variación es heredable, su frecuencia puede incrementarse en la población mediante el proceso de selección natural. Hasta que alguien logre inventar una máquina del tiempo, la herramienta principal de las y los biólogos evolutivos para inferir cómo las especies evolucionaron es la filogenia, una representación gráfica similar a un árbol, que nos explica cómo distintas especies, moléculas o individuos fueron cambiando a partir de una raíz o ancestro en común.



Mientras más abajo en el árbol veamos, más al pasado estamos viajando, y cada rama que seguimos es como seguir una versión diferente de ese ancestro que cambió en función de condiciones muy distintas a las de una rama más alejada.



En ese camino podemos encontrar puntos medios donde más ramas surgen; estos son ancestros más recientes, los cuales pueden compartir características de los descendientes y al final de las ramas, en las hojas, encontramos a las especies más modernas, descendientes actuales de los ancestros que mencionamos en el camino.

Reconstruye, diseña y prueba

Al comparar distintas proteínas que realizan la misma función en distintos organismos, podemos ver que, si bien la secuencia ha cambiado considerablemente, la estructura es prácticamente igual. A través de una reconstrucción de la historia evolutiva de estas proteínas, podemos entender cómo los cambios en sus secuencias se relacionan con la estructura de estas proteínas, y a su vez cómo estos cambios estructurales afectan la actividad de las proteínas y sus propiedades.



Al estudiar estos factores, aplicamos técnicas de diseño de proteínas. Una técnica que involucra entender cómo cada parte de la proteína afecta su función y sus características, para así lograr modificarlas a nivel de secuencia y conseguir cambios que nos puedan interesar.

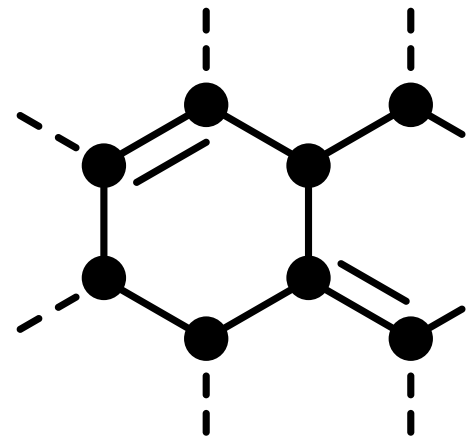


Y hay varios métodos, pero los más comunes que se basan en cambiar de forma manual cada aminoácido en las secuencias proteicas han sido poco efectivos ya que necesitan de mucha prueba y error para lograr hacer una sola proteína funcional. Es por eso que se ha cambiado a un enfoque con mayor base en la filogenética, conocido como "Reconstrucción ancestral", que infiere las secuencias de los ancestros del árbol filogenético para, posteriormente, estudiarlas en el laboratorio.

¿Qué es una aldolasa? ¿Por qué importan?

Las aldolasas son un tipo de enzima que tienen la capacidad de crear enlaces carbono a carbono y que están presentes en todos los dominios de la vida (Bacteria, Archaea y Eukarya). Las aldolasas se clasifican en dos clases, siendo las clase 1 distinguidas por su estructura en forma de barril (llamada barril (β/α)₈) y un aminoácido lisina dentro de este barril.

Las aldolasas son un tipo de enzima que tienen la capacidad de crear enlaces carbono a carbono y que están presentes en todos los dominios de la vida (Bacteria, Archaea y Eukarya). Las aldolasas se clasifican en dos clases, siendo las clase 1 distinguidas por su estructura en forma de barril (llamada barril (β/α)₈) y un aminoácido lisina dentro de este barril; mientras las clase 2 por el uso de metales para realizar su función.



Las aldolasas clase 1 forman parte de una familia de proteínas con una gran diversidad de funciones que buscan aprovechar distintos compuestos disponibles para generar energía, entre ellos algunos como el petróleo.



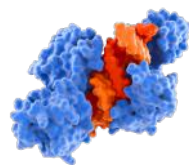
Dentro de esta encontramos la subfamilia de enzimas relacionadas a la N-acetilneuramínico liasa (NAL), que incluyen las: aldolasas NAL, aldolasas DHDPs, aldolasas CBPHA, aldolasas HBPHA, aldolasas KDGA, aldolasas KDPG y aldolasas KHG. Gracias a su capacidad para crear enlaces carbono-carbono de forma específica, estas enzimas han cobrado relevancia en la industria química y farmacéutica, ya que con métodos tradicionales, crear un medicamento nuevo puede ser un proceso muy lento y costoso, necesitando de reacciones químicas complejas y sus ingredientes.

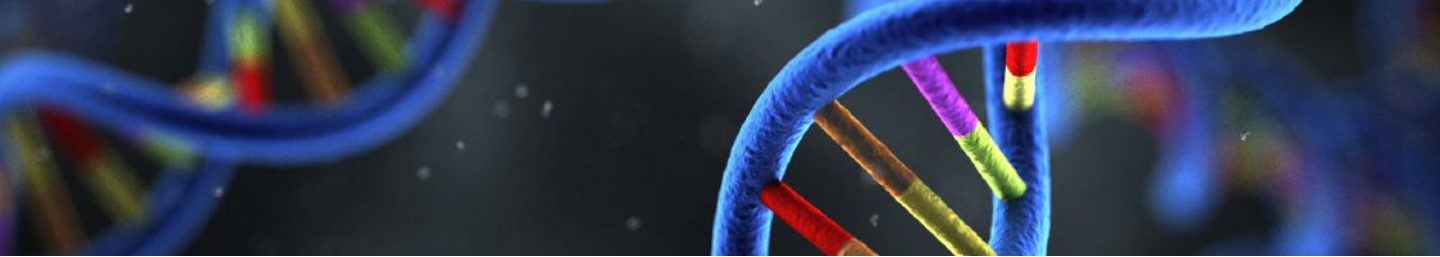


Las aldolasas tienen el potencial de disminuir los pasos necesarios para llegar al mismo resultado haciendo uso de menos recursos. Abriendo las puertas a una oportunidad de crear nuevos medicamentos de forma más barata y rápida.

Reconstruyendo la historia de una familia de proteínas

Por más que nos gustaría poder viajar en el tiempo y ver cómo estas proteínas fueron cambiando a través de las distintas eras, esto es totalmente imposible, y aunque lo fuera, imagina lo caro y complicado que sería. Es por eso que a través del uso de herramientas digitales, es posible replicar y aplicar los conceptos previamente mencionados para crear árboles filogenéticos que nos cuenten la historia evolutiva de las aldolasas e incluso inferir cómo las aldolasas primitivas pudieron verse. El primer paso consiste en recopilar las secuencias de proteínas de las aldolasas que nos interesan y compararlas mediante un alineamiento de secuencias, una herramienta que permite identificar regiones similares entre ellas.



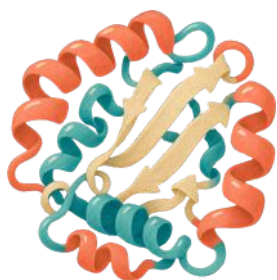


Este proceso puede imaginarse como unir piezas de LEGO que encajan entre sí para encontrar patrones en común. Con esta información, es posible construir un árbol filogenético que muestra cómo estas proteínas han evolucionado a lo largo del tiempo. Finalmente, utilizando programas especializados y nuestro alineamiento junto con el árbol evolutivo, pudimos reconstruir y predecir las posibles secuencias de aldolasas ancestrales.

En el árbol filogenético (Figura 1) podemos ver cómo a partir de un ancestro original (A0-Círculo), los demás grupos se van ramificando, con cada color representando un grupo de aldolasas diferentes, los anillos exteriores el dominio de la vida al que pertenecen y cada figura uno de nuestros ancestros. Hay que considerar que estamos intentando estudiar más de 600 proteínas diferentes y más de 600 ancestros.



Es por eso que nada más nos enfocaremos en 11 ancestros principales y 16 representantes para cada grupo de aldolasas. Ahora solo queda empezar a comparar estos ancestros con las versiones modernas de las aldolasas, para así encontrar partes de la proteína que pudieran aparecer gracias a una mutación causando una actividad o función diferente. En el pasado un fragmento de la secuencia de las aldolasas DHDPs fue incluido en una aldolasa NAL, cambiando así su función.



Ahora con estos ancestros, hay que preguntarse ¿Podremos llegar a proteínas con múltiples funciones o incluso funciones que no existen en las aldolasas modernas? o ¿Podremos encontrar justamente el punto donde una nueva función fue evolucionada? ¿Qué partes específicas de las proteínas afectan su función y actividad? Las posibilidades son enormes.



Los temas de los que se ocupa analizan y predicen variaciones en la temperatura, humedad, presión, viento y precipitaciones tanto líquidas (lluvia) como sólidas (granizo, nieve), entre otros. Se piensa que el deterioro de la visibilidad en las ciudades es principalmente causado por la presencia de las partículas en la atmósfera emitidas por las fábricas y los vehículos.

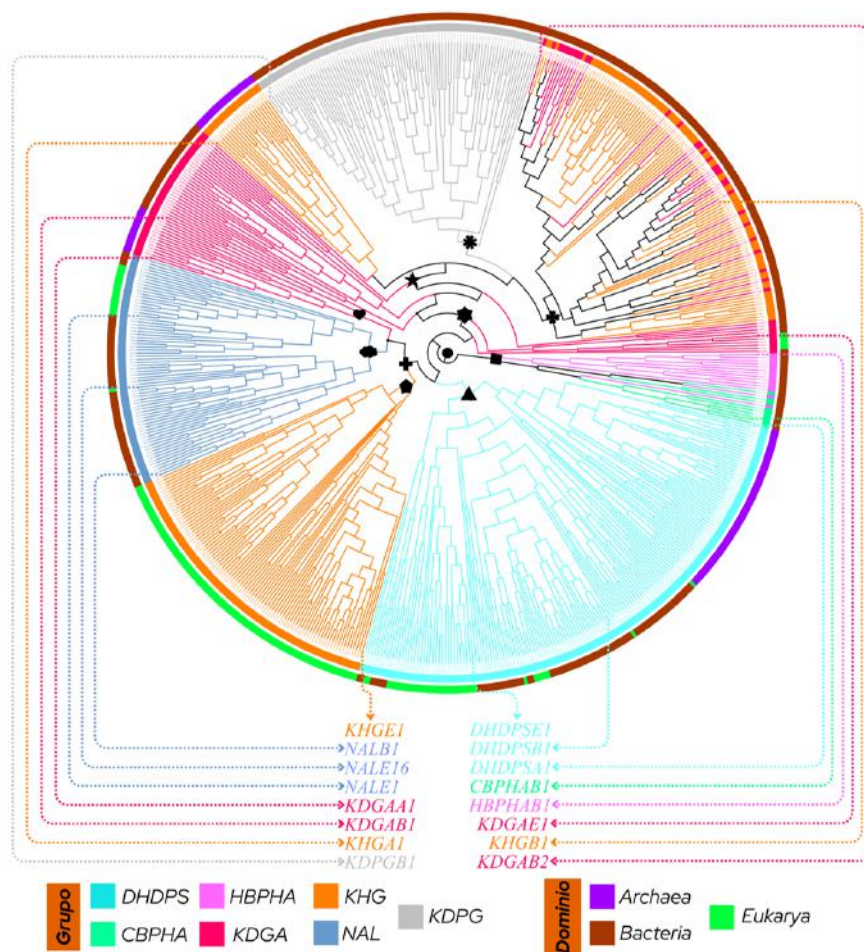


Figura 1. Árbol filogenético de la subfamilia de Aldolasas relacionadas a NAL. Cada figura en los nodos internos se relaciona con un ancestro diferente: círculo-A0, cuadrado-A1, triángulo-A2, cruz-A3, pentágono-A4, corazón-A5, nube-A6, sello-A7, estrella-A8, asterisco-A9 y trébol-A10.



Secuencias y estructuras

Como recordarán, la reconstrucción ancestral nos da las secuencias de estas proteínas primitivas; sin embargo, las propiedades y la actividad de una proteína no solo dependen de las secuencias, sino también de su estructura y cómo interactúa con el ambiente. Es por eso que utilizando el programa AlphaFold es posible darnos una idea de cómo se vería la estructura 3D de estas proteínas. En la Figura 2 podemos ver los modelos que se generaron de los ancestros, y como cada región de la estructura va del azul al rojo, si una proteína es en su mayoría azul significa que podemos estar casi seguros de que esa sería la apariencia de esta al ser sintetizada en el laboratorio, con ligeras diferencias por aquellas regiones de otro color. Lo más importante de esta estructura es ver cómo los ancestros y las proteínas modernas cambian, similar a cuando buscamos alinear las secuencias.

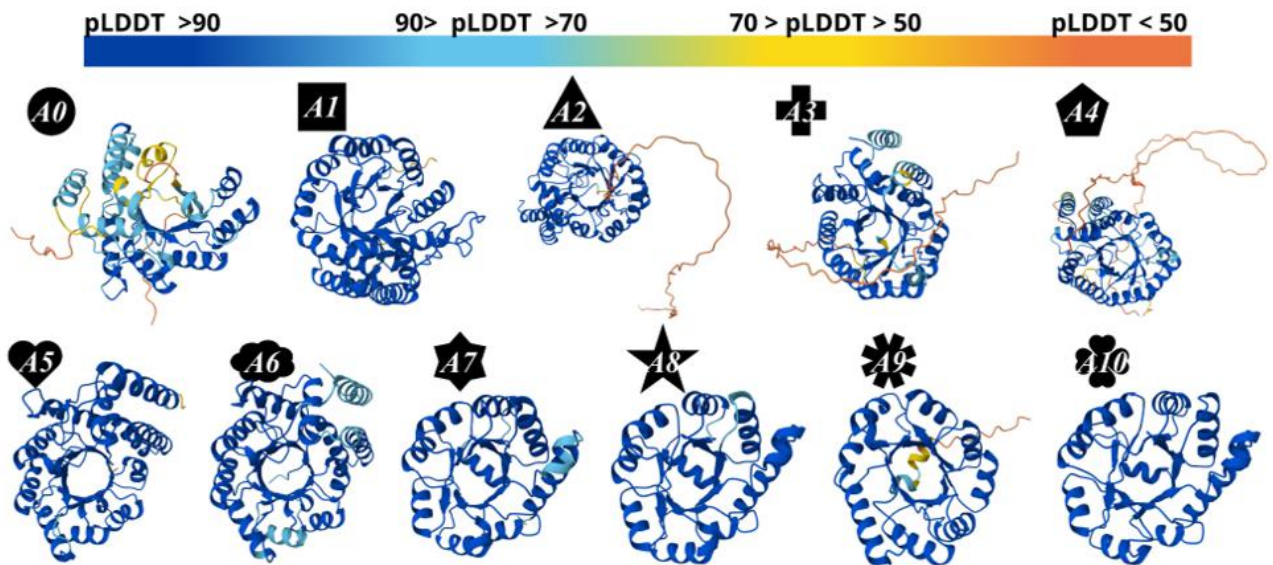


Figura 2. Modelos 3D de los ancestros predichos de la subfamilia de Aldolasas relacionadas con NAL. Cada figura se relaciona con la ubicación del ancestro en el árbol.

Ahora queremos ver si las estructuras tienen piezas del mismo tamaño y forma, alineando nuestro A0 con los 16 representantes modernos. En la Figura 3 podemos ver este alineamiento 3D. Gracias a esto nos dimos cuenta de que las proteínas modernas no son en realidad tan diferentes de sus ancestros, todas conservan la forma básica del barril y las mismas piezas fundamentales para funcionar, aunque sí, la mayoría sufrieron mutaciones que las hicieron más complejas estructuralmente. Ahora, ¿su función y actividad cambian? Esto pueden comprobarlo en el artículo “Una Pantalla Hacia el Pasado: Simulando Proteínas Ancestrales”

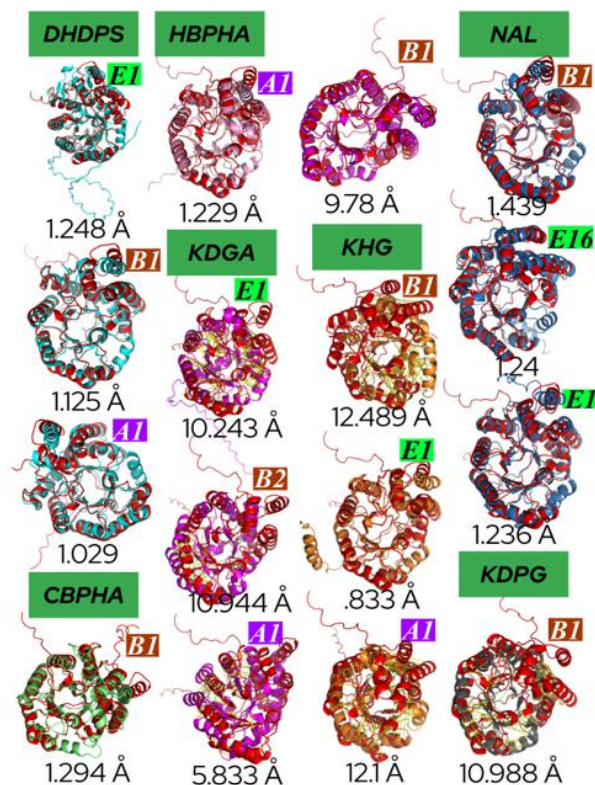
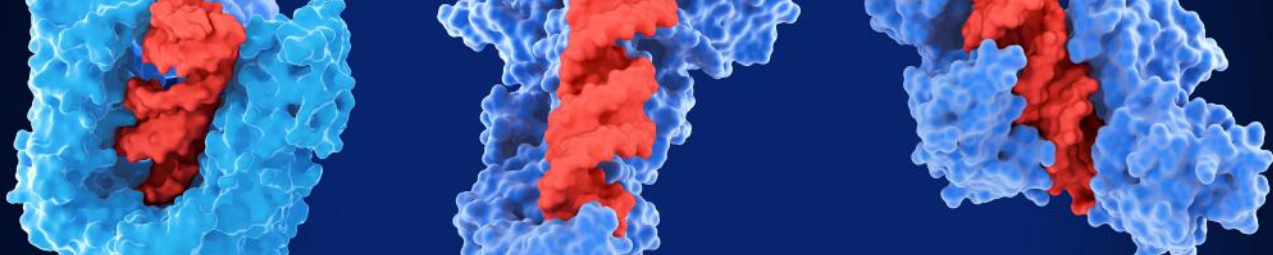


Figura 3. Alineamientos estructurales del A0 con los 16 representantes de la subfamilia de Aldolasas relacionadas con NAL. Aldolasas KDGA (Rosa) como grupo muestran mayor diferencia con el ancestro 0 (Rojo).

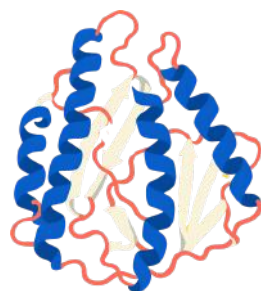
El curioso caso de las KDGA

Aunque no todo es color de rosas, si bien la respuesta general es que los ancestros y las proteínas modernas se parecen, el grupo de las aldolasas KDGA ha cambiado enormemente. Cuando las comparamos con nuestro A0 en la Figura 3, la diferencia es notable; hay una gran cantidad de grupos que ni siquiera encajan.



Y al revisar los números, la conclusión es la misma: los niveles de ensamblaje están muy por encima de lo considerado óptimo. Al comparar las secuencias y la estructura de dos proteínas, podemos calcular el porcentaje de identidad y el valor de similitud. Dos proteínas similares tendrán un valor de similitud de 1; sin embargo, las aldolasas KDGA y el Ancestro 0 (A0) presentan un valor de entre 6 y 12, dejándonos saber que son muy diferentes entre sí.

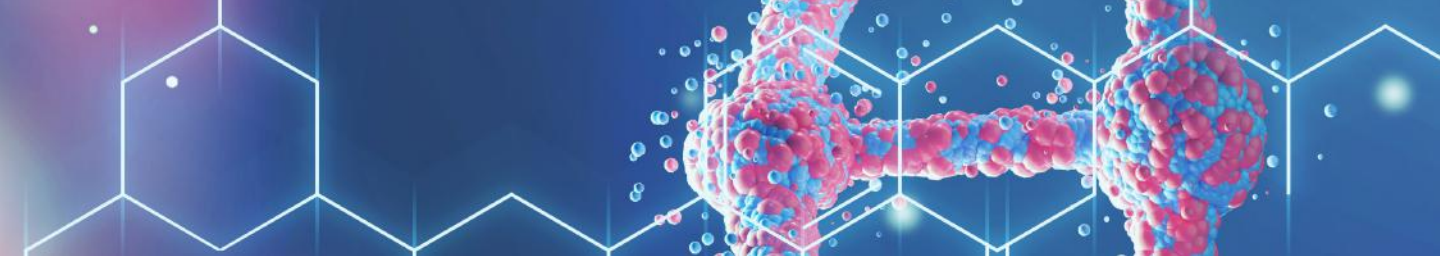
Además, debemos considerar que las secuencias tienen un % de identidad de 0, haciendo parecer que son proteínas sin ningún tipo de relación, cuando sabemos que esto no es el caso gracias al árbol filogenético. Es un resultado inesperado, pero es justo lo que buscábamos.



Las respuestas a estos dilemas se suelen encontrar en estos ejemplos de evolución no lineal. Si estas proteínas, aun siendo tan diferentes, pueden hacer funciones similares a las de sus demás parientes, estas pueden ser la clave para responder nuestras preguntas, ya que todos esos grupos que sobresalen a la hora de compararlas con el A0 pueden ser vitales para la actividad especializada de esta proteína o, como veremos más adelante, sus propiedades fisicoquímicas.

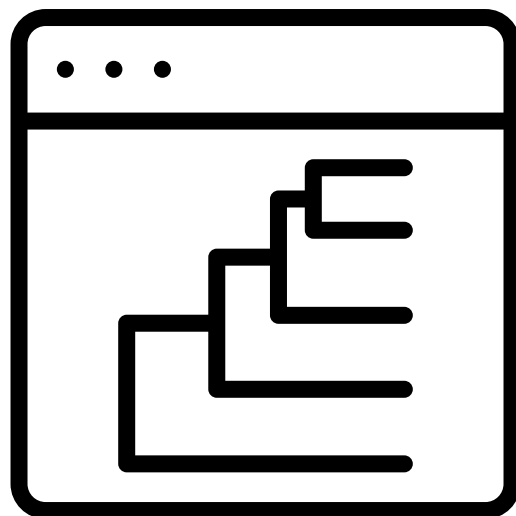
El pasado representado en las propiedades

Para acercarse a esta idea de comenzar a diseñar nuevas proteínas, primero hay que indagar más en cómo funcionan nuestros ancestros; sabemos que la estructura y las secuencias no son tan diferentes a sus descendientes, pero ¿qué tanto han cambiado las propiedades de la proteína? Es importante conocer qué tan resistente es esta proteína a las temperaturas, si prefiere condiciones ácidas o básicas, le gusta el agua o prefiere mantenerse alejada, etc.



Ya que nos darán una idea más clara de cómo estas proteínas realmente se comportan en la naturaleza. Lo primero que pudimos ver es que estas proteínas ancestrales parecen tener una resistencia natural a las altas temperaturas y las condiciones alcalinas, y además de ser muy interesante, también tiene mucho sentido ya que la evidencia sugiere que la tierra prehistórica era un lugar cubierto casi completamente de agua, lleno de volcanes y sin una barrera contra el sol, haciéndola mucho más caliente y básica que hoy en día.

Si estas teorías son ciertas, estas proteínas no evolucionaron en un ambiente lleno de vida como el nuestro, sino en un mundo que apenas había dado origen a los primeros seres vivos. Esta es una prueba de la importancia de la filogenética, que nos permite entender cómo estas proteínas y los organismos a los que pertenecen fueron cambiando junto a nuestro mundo.



La representación más directa de esto es en la Figura 4, la primera gráfica muestra los puntos isoeléctricos de las proteínas, la evolución de puntos isoeléctricos bajos en proteínas se asocia frecuentemente con adaptación a ambientes fuertemente alcalinos. En la gráfica de abajo podemos ver cómo en general las barras de los ancestros son más altas que las de sus contrapartes, pero aquí es donde las KDGA vuelven a cobrar relevancia; los ancestros A5, A6 y A7 son precedentes a las KDGA y cuentan con la mejor resistencia al calor, si encontramos cuáles grupos se mantuvieron o perdieron en las KDGA y sus parientes, podríamos dar con una forma de hacer nuestras proteínas más resistentes a las altas temperaturas utilizadas en algunos procesos industriales de síntesis.

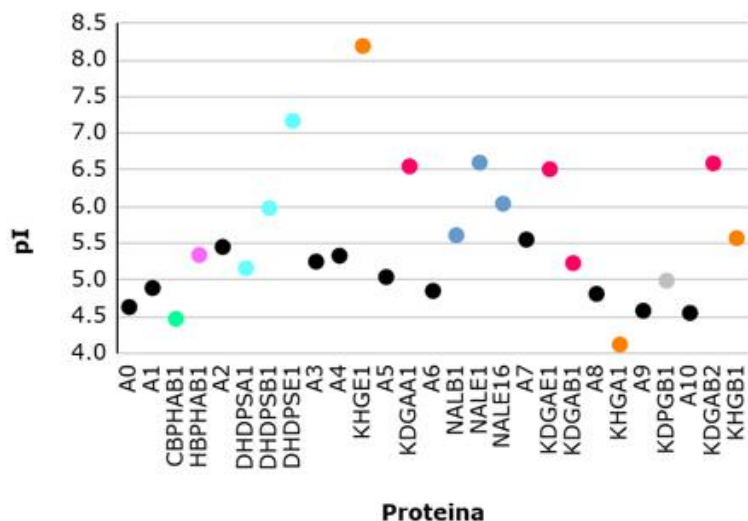
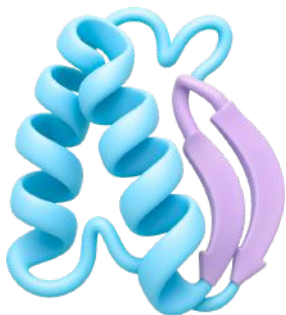


Figura 4. Gráfica de los puntos isoelectricos de las proteínas representantes de la subfamilia de Aldolasas relacionadas a NAL y sus ancestros seleccionados, siendo los puntos negros los ancestros y cada color un grupo de proteínas.

Flexibilidad ancestral: ¿La clave para mejores procesos?

Entre las propiedades que determinamos también se encuentran 4 parámetros que pueden afectar qué tan estable es nuestra proteína. Y justamente la combinación de estos nos permite pensar que la mayoría de nuestros ancestros podrían tener la capacidad de adoptar distintas formas o configuraciones, para ya sea tener una segunda función que perdieron al evolucionar y especializarse, o incluso para regular y controlar cómo trabajan dependiendo de las condiciones. Esta idea es apoyada por el hecho de que algunas aldolasas de la misma familia son conocidas como “moonlighting”, proteínas que pueden adquirir distintas formas y cumplir una segunda función.



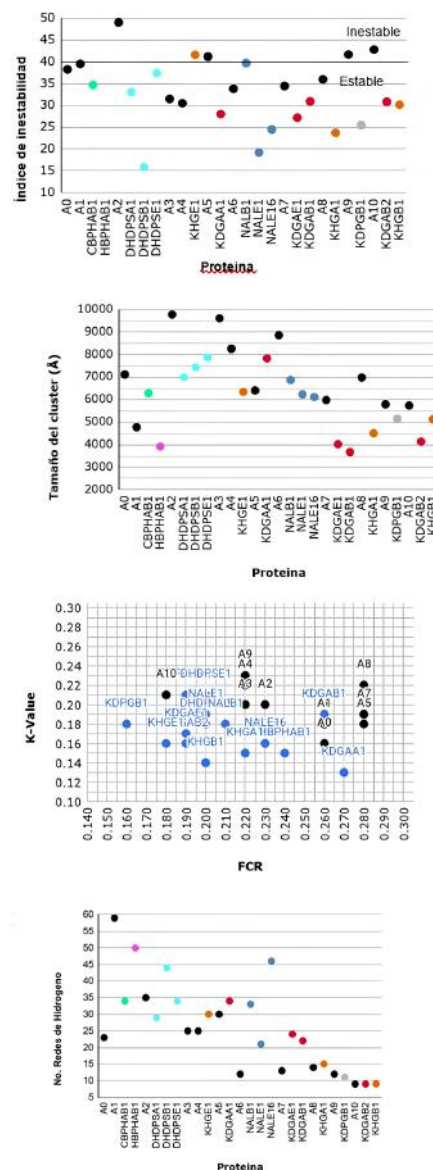
Por lo visto, al menos 4 de nuestros ancestros son completamente inestables, primero porque su índice de inestabilidad está por encima de los niveles estándar; además, estos tienen menor cantidad de redes de hidrógeno, las cuales funcionan como cables conectando las distintas regiones de la estructura 3D haciéndola más “sólida”.



De igual forma hay que considerar la gráfica de K vs FCR, la cual nos muestra básicamente que tan compacta es nuestra proteína y mientras más arriba a la derecha las proteínas, menos compacta e inestable es su estructura.

Finalmente están los centros hidrofóbicos, como su nombre indica estas son partes de la proteína donde debido a sus aminoácidos rechazan el agua, haciendo que la proteína pueda tanto interactuar con otras moléculas hidrofóbicas, como hacer que la proteína se “enrolle” para proteger esos puntos del agua, dándoles en cierto modo una mayor estabilidad mientras más grande sean, sin embargo dependiendo de la posición y del ambiente pueden terminar exponiendo otras partes importantes de la proteína y tener el efecto contrario haciéndola más inestable. Si efectivamente nuestros ancestros tenían esta capacidad de cambiar su configuración dependiendo de las condiciones, podría implicar un sistema que está regulado por sí solo, llevando a la posibilidad de reacciones mucho más efectivas y baratas, realizadas por una sola enzima.

Figura 5. Gráficas de las características fisicoquímicas de las proteínas representantes de la subfamilia de Aldolasas relacionadas con NAL y sus ancestros seleccionados influyentes en la inestabilidad de la estructura 3D. Puntos negros representan a los ancestros y cada color un grupo de proteínas.





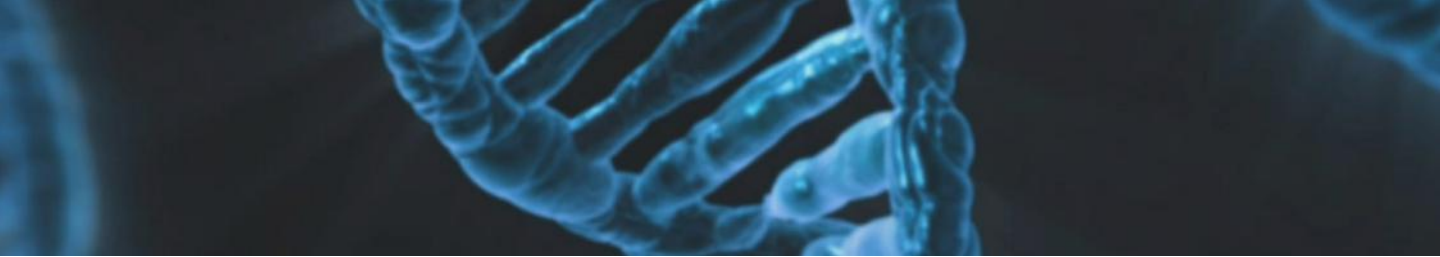
La teoría evolutiva como herramienta para el diseño de proteínas

Si bien existen muchos métodos para diseñar proteínas, los métodos evolutivos prueban ser los más efectivos para crear proteínas funcionales con posibles actividades nuevas. A través de la evolución muchos organismos ya han llegado a las soluciones de muchos de los problemas que tenemos hoy en día, y gracias a los desarrollos computacionales podemos acceder a herramientas que en cuestión de horas pueden simular millones de años de evolución.

Estos métodos no son perfectos y siempre dependen de nuestro entendimiento de los fenómenos naturales y de qué tan bien podemos adaptarlos a ecuaciones y algoritmos. Pero nos demuestran que la evolución no es solo una herramienta para entender el pasado de una especie, sino incluso una que nos guíe hacia un futuro con soluciones más efectivas. 

Para Consulta

1. Espinoza FA. 2014. Reconstrucción de la historia evolutiva de la subfamilia de enzimas relacionadas a la N-acetilneuramínico liasa (NAL) como herramienta para el diseño de nuevas actividades enzimáticas. Tesis 11-76. [\[Link\]](#)
2. Fujikawa T, Sasamoto T, Zhao F, *et al.* 2024. Comparative analysis of reconstructed ancestral proteins with their extant counterparts suggests primitive life had an alkaline habitat. Scientific Reports 14(1). [\[Link\]](#)
3. Futuyma DJ. 2005. Evolutionary Biology. In Evolution 2–15. Sunderland: Sinauer Associates.
4. Harms MJ, Thornton JW. 2010. Analyzing protein structure and function using ancestral gene reconstruction. Current Opinion in Structural Biology 20(3): 360–366. [\[Link\]](#)



5. Jumper J, Evans R, Pritzel A, *et al.* 2021. Highly Accurate Protein Structure Prediction with AlphaFold. *Nature* 596(7873): 583–589. [\[Link\]](#)
6. Wong T, Nhan Ly-Trong, Ren H, *et al.* 2025. IQ-TREE 3: Phylogenomic Inference Software using Complex Evolutionary Models. [\[Link\]](#)
7. Foley G, Mora A, Ross CM, *et al.* 2022. Engineering indel and substitution variants of diverse and ancient enzymes using Graphical Representation of Ancestral Sequence Predictions (GRASP). *PLOS Computational Biology* 18(10): e1010633. [\[Link\]](#)
8. Basak S, Nobrega RP, Tavella D, *et al.* 2019. Networks of electrostatic and hydrophobic interactions modulate the complex folding free energy surface of a designed $\beta\alpha$ protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116(14): 6806–6811. [\[Link\]](#)

Conceptos

Proteína: Macromolécula compleja formada por cadenas de aminoácidos (polipéptidos) cuya secuencia determina su estructura tridimensional única y su función vital.

Gen: Segmento específico de ADN que contiene la información para crear una molécula funcional, como una proteína o una molécula de ARN.

Punto Isoeléctrico (pI): pH al cual una molécula, como un aminoácido o una proteína, tiene igual número de cargas positivas y negativas. Haciendo que se precipite.

Potencial de Hidrógeno (pH): Medida de la acidez o alcalinidad de una solución, indicando la concentración de iones de hidrógeno.

Hidrofóbico: Propiedad de una sustancia de repeler el agua, debido a que sus moléculas son no polares y no pueden formar enlaces con el agua polar.

Hidrofílico: Propiedad de una sustancia o material de atraer, absorber o disolverse fácilmente en agua y otros líquidos polares.



Agradecimientos

Extiendo mis agradecimientos a la Arkansas State University Querétaro por proveer la infraestructura requerida para el establecimiento de los grupos de investigación y proyectos, así como el financiamiento de mis estudios con CVU 2180281

Crédito de imágenes en orden de aparición: Science Photo Library, Alemedia.id, Zaqlbi Studio, Getty Images, Bizarre Factory, Billion Images, amethyststudio, Pexels, Canva AI Elements Lab with AI, Billion Photos, natatravel, Getty Images Signature, slamlabs, natrot, Getty Images, nadya bilqis, berkay08, Alemedia.id. Créditos de figuras: Proporcionadas por los autores. Los autores confirman que ningún párrafo del manuscrito ha sido generado completamente o con más del 50% de sus palabras con una herramienta de IA.

Dra. Verónica Reyes-Galindo

Editora Invitada.

Primer Congreso Mexicano de Evolución

Diseño de publicación: Sofia Paz



Diego Muñoz Beltrán

Coordinador de Pruebas Clínicas en Thermo Fisher Scientific y miembro del Molecular Evolution & Bioinformatics Laboratory (MEB Lab) en ELISIA Education Hub. Como miembro de la Red Mexicana de Biología Evolutiva, sus intereses se centran en la evolución molecular y las aplicaciones de las proteínas ancestrales en la industria moderna.

contacto: diegomunozbb@gmail.com



Bernardo Pérez Zamorano

Profesor de Biotecnología en Arkansas State University Querétaro y líder del Molecular Evolution & Bioinformatics Laboratory (MEB Lab). Su investigación se centra en evolución molecular, bioinformática y evolución de proteínas, integrando filogenia, reconstrucción ancestral y análisis estructural para estudiar la diversificación funcional de proteínas.

contacto: bperezamorano@astate.edu