



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Tipos y causas de la variación biológica:
un análisis conceptual**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGO

P R E S E N T A:

**VÍCTOR ROGELIO
HERNÁNDEZ MARROQUÍN**



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. RICARDO NOGUERA
SOLANO**

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de Datos del Jurado

1. Datos del alumno

Hernández
Marroquín
Víctor Rogelio
55836045
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Biología
303087678

2. Datos del tutor

Dr.
Ricardo
Noguera
Solano

3. Datos del sinodal 1

Dra.
Rosaura
Ruiz
Gutiérrez

4. Datos del sinodal 2

Dr.
Juan Servando
Núñez
Farfán

5. Datos del sinodal 3

Dr.
Víctor Manuel
Valdés
López

6. Datos del sinodal 4

Dr.
Álvaro
Chaos
Cador

7. Datos del trabajo escrito

Tipos y causas de la variación biológica
un análisis conceptual
186pp
2011

*La alternancia es la madre de toda vida,
belleza y señal.
Una verdad repetida mecánicamente
se vuelve una mentira.
Un faro guía también cuando no ilumina.
No hay un átomo que no sea itinerante.
No hay una molécula eternamente
constituída.
No hay vida sin cambio.
No hay ida sin vuelta
ni vuelta sin ida.
Y dos cosas iguales no hay,
sólo parecidas.*

JORGE DREXLER. "CARA B"

In order to understand the phenomena of evolution, we need to understand both the generative dynamic processes that produce the distinctive characteristics of species in the first place (origins) and the effects of natural selection on the frequencies of the various characters.

Brian C. Goodwin. "*Evolution: four billions years...*"

Agradecimientos

A mis padres, por motivarme a seguir mi propio camino, así fuera el más accidentado, por inculcarme el valor de la superación personal bajo el entendido de que ésta sólo se alcanza ayudando a mejorar la vida de los otros, y porque inundaron mi poza primigenia con tanto amor, que ahora se les regresa, se aguantan. A mi madre, porque sigo convencido de que su doble calidad de madre y maestra, ambas excelsas, tuvieron que haber sacado algo bueno de mí, aunque no lo sé de cierto. A mi padre, porque el ejemplo de sus logros siempre fue una gran motivación para alcanzar los míos y por enseñarme que siempre que se elige hacer algo, hay que llevarlo hasta el final y hacerlo bien.

A la Pau. Nomás porque se me antoja. Te dedico un libro que sí escribí, para no tener que dedicarte uno que no escriba.

A mis padrinos, Meche y Rubén, por verdaderamente ser mis segundos padres, que siempre han procurado mi bienestar emocional, intelectual y académico.

A mi tíos, tías, primos y primas Marroquín y Hernández, a quienes el más ligero atisbo de parentesco en una persona les provoca adoptarla y asimilarla como el miembro más cercano de la familia. Y yo siempre he sido el feliz objeto de esa promoción genealógica.

A Ricardo, mi tutor, por darle alas a proyectos, como el mío, que parecen inabordables desde el principio, saber como enfocarlos y nutrirlos, y, lo que es más importante, saber darles una repercusión en el espinoso panorama de la ciencia en sociedad.

A Eréndira, mi tutora putativa, pues desde el principio supo motivar y amplificar la más ligera voluntad que yo mostrara, tratándome como uno de sus pares, respetando incluso la más alocada de mis ideas y enseñándome la crucial importancia de la comunicación de la ciencia en todas sus formas.

A Rosaura, por sus invaluable observaciones y apoyos para esta y otras aventuras académicas.

A Víctor Valdés, Juan Núñez-Farfán y Álvaro Chaos, por sus valiosos y atinados comentarios y sugerencias para este trabajo.

A Eva, Atenea, Dan, Damián, Javier, Omar y Sus, compañeros y amigos del taller, por conformar la mejor población de individuos filósofos de la facultad, variada, azarosa, poco adaptada, pero siempre fuente de alegría y estimulación intelectual.

A mis amigos maratonistas de tesis, Alonso, Ele, Fish, por querer recorrer esta interminable carrera intelectual conmigo. A Jani, porque mi curva de felicidad se salió de la gráfica. A tantos amigos y amigas de la facultad, porque el simple hecho de encontrarlos en los pasillos me hacía sentirme como en casa.

A la Factoría Escénica, taller de teatro de la Facultad de Ciencias (que existe, aunque se afirme lo contrario), por esas innumerables experiencias, tan extraordinarias e irreverentes que me hicieron rodar *sanity* para seguir convencido de que era una carrera de ciencias la que estaba estudiando.

Contenido

INTRODUCCIÓN	11
La variación biológica	12
¿Cómo llamar a la variación biológica?	13
Variación y variabilidad en la historia de la biología evolutiva	20
Variación en Darwin	24
CAPÍTULO 1	29
La variación omnipresente	29
La variación: requisito de la evolución	31
CAPÍTULO 2	35
Variación intrapoblacional	40
Variación en la información génica y genómica	41
Mutación	43
Recombinación y reproducción sexual	54
Transferencia horizontal genética	69
Elementos transponibles	76
Variación en la expresión génica	84
Modificaciones cromatínicas perdurables	85
Regulación de y por el ARN mensajero	90
Redes genómicas de regulación	98
Variación fenotípica	107
Factores hereditarios no genómicos	109
Estabilidad e inestabilidad en el desarrollo	112
Canalización de la variación genética	115
Autoorganización en los caracteres fenotípicos	119
Otras restricciones	123
Plasticidad fenotípica	129
Variación interpoblacional	139
Reproducción diferencial	140
Migración	144
CAPÍTULO 3	147
Síntesis Moderna: variación genética prevaleciente	149
Teoría neutral: la variabilidad genética dirigente	151
Simbiogénesis: adquisición genética como fuente de variación	154
Equilibrio punteado: de la cohesión genética a la macrovariación aleatoria	155
Herencia epigenética: variabilidad libre de azar	159

Biología evolutiva del desarrollo: el largo y tortuoso camino de la variación genética a la fenotípica	161
Una teoría evolutiva sintética e incluyente	165
CONCLUSIONES	167
REFERENCIAS	173

Introducción

La variación biológica es central en los procesos evolutivos y en su estudio. Como fenómeno, es lo que permite que ocurra la evolución; como concepto, ha tenido un papel central en las explicaciones evolutivas.

Sin embargo, y pese a que su importancia como fenómeno no suele ser menospreciada, su papel epistemológico raras veces ha sido reconocido en los principales debates teóricos del estudio de la evolución. Debido a esta ausencia de atención, la variación como fenómeno biológico ha sido un campo explorado, pero escasamente reconceptualizado, por lo que aún no se cuenta con una teoría general que homogenice los diversos tipos de variación, las causas de cada uno y las explicaciones evolutivas donde tienen injerencia.

Bajo ese escenario, el objetivo principal de esta tesis es identificar los alcances y las limitaciones de las explicaciones actuales, aún dispersas en la literatura, para las causas de la variación. Expondré que, pese a la relativa atención que ha tenido en el desarrollo de la teoría, aún prescindimos de una

explicación sólida y amplia para este fenómeno. Una de las principales carencias es una conceptualización de la variación donde se incluyan todos los niveles jerárquicos en los cuales puede aparecer y las respectivas consecuencias que su presencia conlleva. Argumentaré por qué me parece poco satisfactorio el tradicional escenario de la variación como producto en última instancia de la mutación aleatoria. En la construcción de un esquema explicativo más amplio, mencionaré una multitud de fenómenos asociados al surgimiento de la variación y expondré por qué muchos de ellos son, a mi parecer, tan necesarios como la mutación aleatoria en las explicaciones biológicas de la variación.

Para llegar al objetivo principal, primero delimitaré el concepto de variación biológica, contrastándolo con otros conceptos similares. Posteriormente, lo confrontaré con la importancia que se le atribuye en los procesos biológicos, haciendo énfasis en su relevancia evolutiva. Construiré, además, un esquema jerárquico de la variación y, como parte del objetivo principal, identificaré en cada nivel los principales fenómenos asociados a su surgimiento. Por último, analizaré el papel que la variación como concepto ha tenido en las explicaciones evolutivas contemporáneas, para demostrar que este fenómeno puede por sí mismo asumir el rol de un nuevo pilar de la biología evolutiva.

La variación biológica

Al igual que la mayoría de los términos científicos, la palabra *variación* proviene del lenguaje cotidiano y conserva en esencia el mismo significado. La Real Academia Española, en su 22^a edición, define la palabra *variación* como “acción y efecto de variar”¹; y a su vez, *variar* como “cambiar de forma, propiedad o estado; o ser diferente de otra cosa”. Los diccionarios en inglés también remiten a una connotación de *variación* esencialmente similar. Sin embargo, en las ciencias biológicas, y específicamente en la biología

¹ Sin mencionar sus usos en otras ramas, como la música y las matemáticas.

evolutiva, la palabra *variación* ha adquirido un significado un poco más preciso. En biología, la *variación* es, además de la acción o efecto de variar, una propiedad: las diferencias presentes entre los elementos de una entidad.

Variación es el término más usado, aunque no el único, para aludir al conjunto de diferencias entre los elementos de una entidad biológica. Dentro de esta definición, *variación* puede evocar diversos niveles o señalar distintos tiempos. Entidades biológicas a cualquier nivel contienen elementos variantes: un genoma puede presentar diferentes versiones de un mismo gen; una población, individuos únicos; una especie, variedades geográficas; un taxón, especies distintas; etc. El atributo de contener elementos variantes parece ser universal para los sistemas biológicos. Por esta razón, a lo largo de la literatura científica es posible encontrar términos que se refieren a esta propiedad, aunque sin usar específicamente la palabra *variación*. *Variabilidad*, *diversidad*, *variedad* o *polimorfismo* son términos utilizados en ramas particulares de la ciencia, pero en el fondo comparten la misma idea básica. La mayoría de ellos tienen significados precisos y cuentan con definiciones bien establecidas; no obstante, algunos todavía suelen ser intercambiados indistintamente en la literatura.

Las definiciones adoptadas para este trabajo no son completamente originales, sino que están fundamentadas en trabajos previos. Reconozco que en otras fuentes, los términos pueden diferir e incluso parecer contradictorios con los aquí presentados. Sin embargo, la ciencia también avanza precisando conceptos y definiendo términos. Con ese principio en mente, haré una distinción entre toda esta gama de términos, clarificando así las discusiones aquí presentadas y sembrando la esperanza de que en posteriores debates se mantenga esa precisión semántica. La elección de cada definición usada en este trabajo responde a razones operacionales y epistemológicas.

¿Cómo llamar a la variación biológica?

Variabilidad

Una definición acertada de *variabilidad* es: “La propiedad de un organismo o parte de un organismo que tiende a cambiar en estructura o función.” (Laurence, 1989). Esta definición, inusual entre la literatura, contrasta con la que se ha popularizado en el uso. La palabra *variabilidad* es frecuentemente utilizada en disciplinas enfocadas al nivel genético-molecular. Por lo general, se utiliza para referirse a las diferencias en un conjunto de genes y se acompaña del apellido *genética*: *variabilidad genética*. Esto puede observarse en las siguientes referencias utilizadas en el libro *Evolution* de Mark Ridley (2005):

Lande, R. (1976). The maintenance of genetic variability by mutation in a polygenic character with linked loci. Genetical Research 26, 221–235.

Whitham, T.G. & Slobodchikoff, C.N. (1981). Evolution by individuals, plant–herbivore interactions, and mosaics of genetic variability: the adaptive significance of somatic mutations in plants. Oecologia 49, 287–292.

En la mayoría de los casos en que este término aparece, el significado que denota es el mismo que *variación*, es decir, las diferencias de cierta entidad, lo cual puede constatarse en los ejemplos anteriores. En consecuencia, la palabra *variación* puede sustituir al término *variabilidad* sin que se modifique el significado básico de las frases. En muchos textos, se les suele usar de manera indistinta para acompañar a la palabra *genética*, lo cual demuestra que el uso les ha otorgado el mismo significado básico. Esto puede observarse en las siguientes líneas de Mark Ridley (2005: 245). El título del apartado reza: “La selección estabilizadora reduce la *variabilidad* genética de una característica”; y el primer renglón del texto desarrollado dice: “Antes vimos que la selección direccional reduce la cantidad de *variación genética* de una característica, y esto puede medirse en forma de disminución de la heredabilidad.” (Las cursivas en ambas citas son mías.)

La misma posibilidad de intercambiar términos ocurre cuando *variabilidad* se usa a otros niveles. Desafortunadamente, esto genera confusión y sugiere que ambos son el mismo concepto: en la mayoría de los casos, ambos términos suelen referirse a la presencia de diferencias en un conjunto de entidades, ya sean individuos, genomas o genes. La definición de *variabilidad* en tanto tendencia es inusual, pero más adelante en el texto se le defenderá, pues su distinción ayuda a clarificar muchas discusiones.

Diversidad

La palabra *diversidad* se utiliza para aludir a la variación de grupos con jerarquía más alta que la de poblaciones: variedades geográficas, especies o taxones. Generalmente es usado con el prefijo *bio*, como parte del término *biodiversidad*. La definición de este último término es todavía motivo de amplias discusiones (DeLong Jr., 1996). Sin embargo, el consenso general y más amplio extraíble de todas ellas es que *biodiversidad* señala el conjunto de todas las formas de vida, “la variación a todos los niveles de organización biológica” (Gaston y Spicer, 2004: 3). En esta definición entran, principalmente, tres niveles de variación: genética, orgánica y ecológica (Gaston y Spicer, 2004).

En genética de poblaciones, la *diversidad genética* es una medida numérica de la heterocigosis promedio esperada de la población.

Variedad

Desde los tiempos de Darwin, la palabra *variedad* se usaba para indicar un grupo de animales o plantas con las suficientes características particulares para diferenciarse de otros similares, pero sin llegar a ser una especie. En el primer capítulo de la obra de Darwin sobre animales y plantas en domesticación, se lee en la primera línea: “El primero y principal punto de interés en este capítulo es si las numerosas variedades domésticas del perro descenden de una única especie salvaje o de varias.” (1868: 65) Aún en

fechas recientes suele usarse como sinónimo de raza: “Grupo taxonómico debajo del rango de especie y usado en diferentes sentidos por diferentes especialistas” (Laurence, 1989).

Polimorfismo

De manera general, se entiende por *polimorfismo* la existencia simultánea de dos o más alelos para un mismo *locus* en una población. Sin embargo, su concepto originalmente se refería a “la existencia, dentro de una especie o población, de diversas formas de individuos; [o] la ocurrencia de diferentes formas de, o diferentes órganos en, el mismo individuo a distintos períodos de vida” (Laurence, 1989). Nótese cómo en esta última definición, extraída

LA MEDIDA MATEMÁTICA DE LA VARIACIÓN

En la genética de poblaciones, la varianza es una medida matemática de la variación, y se simboliza con la letra V . Se usa principalmente a nivel genético, aunque también se le utiliza para la variación fenotípica.

Incluso existe una medida para la contribución de la varianza genética a la varianza fenotípica, la cual es nombrada heredabilidad, y se puede visualizar de la siguiente forma:

$$h^2 = V_g/V_f$$

donde h^2 es la heredabilidad, V_g la varianza genética y V_f la varianza fenotípica (Núñez-Farfán, et al., 2003).

de un diccionario especializado, el concepto de polimorfismo no se restringe a lo genético y, por ende, adquiere un significado cercano al sentido amplio de *variación*. Otro concepto muy relacionado al de polimorfismo, por su abundancia en estudios genéticos, es el de haplotipo. El diccionario referido ofrece la siguiente definición: “el conjunto de alelos en uno de los pares de cromosomas homólogos, especialmente en relación a *loci* complejos como en el complejo mayor de histocompatibilidad.” (Laurence, 1989).

Varianza

Varianza es un término utilizado en genética de poblaciones y en métodos de bioestadística. Se refiere a la cantidad de variación que un conjunto de individuos presenta. A un nivel técnico se le define como “la suma del cuadrado de las desviaciones de la media” (Ridley, 2005: 232). Fue usada por Fisher en primera instancia para medir rasgos fenotípicos cuantitativos (Fisher, 1918).

Variación

El uso más importante de la palabra *variación* es señalar las diferencias individuales en una población. No obstante, en este trabajo se tomarán en cuenta todos sus diferentes sentidos, aunque se utilizará principalmente su significado más amplio: conjunto de diferencias entre los elementos de una entidad biológica.

Además de encontrársele en sus sentidos amplio y restringido, la palabra *variación* adquiere más significados en la literatura. A veces se usa para referirse al conjunto de diferencias entre entidades biológicas, como en el artículo titulado “Common Genetic Variation and Human Traits” (Goldstein, 2009), donde se habla de las diferencias genómicas humanas traídas a la luz por recientes estudios genómicos. En otras ocasiones, se le usa para referirse al proceso origen de estas diferencias, como en Sasaki *et al.* (2009), donde se demuestra que existe cierta “periodicidad, asociada a la cromatina, en la variación genética localizada río abajo de sitios de inicio de la transcripción”; esa “variación genética” no son diferencias entre genes, sino el proceso por el cual esas diferencias aparecen una y otra vez en sitios regulares del genoma. *Variación* igualmente alude, como en su definición coloquial, a la acción o al efecto de diferenciarse: cuando Ona (1990) habla de “los factores fisiológicos causantes de las variaciones naturales en la fuerza del blanco acústico de los peces”, se refiere a cada una de las formas en que se presenta esta característica acústica de los peces, y queda implícito que esas formas son un *efecto* de algún factor fisiológico.

A mi parecer, esta ambigüedad semántica no refleja pobreza de léxico por parte de los autores, ni mucho menos; sino que es una consecuencia natural de los procesos morfoléxicos de los idiomas, los cuales causan que una misma palabra tenga distintas lecturas. De no ser por dicho fenómeno lingüístico, me habría sido imposible inferir intuitivamente los distintos sentidos de *variación* en los ejemplos anteriores, aun cuando los autores no los hacen explícitos.

Consenso

Darwin fue el primero en utilizar, con considerable precisión, el término *variación* con su principal significado biológico actual. Lo incluyó en el título de los primeros dos capítulos de *Sobre el origen de las especies...* (1859). Al hablar, en el primer capítulo, de “la variación en estado doméstico”, Darwin se refiere a las diferencias en que las plantas y animales criados por el hombre presentan entre ellos, tanto a nivel de raza como de individuo. La “variación en estado natural”, tema del segundo capítulo, tiene de igual manera un significado que remarca las diferencias entre razas e individuos. Cabe señalar que es en este capítulo donde Darwin introduce la idea de la variación como un continuo: al argumentar que las especies son arbitrariedades humanas, rompe con la idea de una variación discreta y bien definida, sustituyéndola por una variación continua y, sobre todo, ilimitada (discutiré este punto más a fondo posteriormente). En su extenso y profundo trabajo sobre la variación de plantas y animales en estado doméstico, Darwin (1868) conserva la interpretación de “variación” que había introducido en *El origen...: sus tres capítulos sobre las leyes de la variación* contienen explicaciones para las distintas variedades que surgen dentro de tal o cual especie domesticada (1868: 749-808). Luego de tan fuerte huella que Darwin dejara, el concepto de variación no sólo se ha referido a una acción o un efecto de los organismos, sino a todas las diferencias individuales en un conjunto de organismos.

El concepto darwiniano es el que suele acompañar a la palabra *variación* y a los términos relacionados con ella. Desde un punto de vista evolucionista, esto es de suma importancia. Sin embargo, para lograr una completa distinción entre todos esos términos que nos permita alcanzar la precisión requerida en este trabajo, utilizaré la propuesta de Wagner *et al.* (1997), defendida por Hallgrímsson y Benedikt (2005), en la cual se diferencian categóricamente los dos términos más intercambiados: *variación* y *variabilidad*. En esa propuesta, *variación* es el conjunto de las diferencias dentro de las poblaciones, mientras que *variabilidad* es la tendencia de esas poblaciones a generar variantes. Es decir, cuando se habla de la procesos de los organismos que los hacen variar, se está hablando de variabilidad; cuando se hace referencia a las diferencias individuales de un conjunto de organismos, se está hablando de variación. En consecuencia, variabilidad genética no es lo mismo que variación genética: la primera es la propensión de los genes a variar; la segunda, las diferencias entre ellos.

Esta distinción semántica es equivalente a la que se hace en términos con morfología semejante: *Adaptación* como característica o proceso, y *adaptabilidad* como la capacidad de llevarla a cabo. Evolución se refiere a un fenómeno de los sistemas vivos, mientras que *evolucionabilidad* es la capacidad de los sistemas orgánicos de sufrir cambios evolutivos (Kirschner & Gerhart, 1998; Wagner, 2005). Bajo este esquema, la variabilidad en las poblaciones genera variación, y la primera explica hasta cierto punto la segunda. En consecuencia, cuando se pretenda explicar el origen de la variación, se tendrá que explicar la variabilidad, esto es, la dinámica y las causas de la tendencia de las poblaciones a variar.

Como resultado de la argumentación anterior, ahora me es posible establecer un consenso sobre el significado de *variación* que yo utilizaré. Esto no significa que abandonaré por completo todos los otros sentidos de esta palabra, sino que el significado que elijo es el más importante para mi argumentación general. El principal sentido de la palabra *variación* que será

utilizado en este trabajo conlleva el siguiente significado: la totalidad de diferencias entre los elementos de alguna entidad biológica a cualquier nivel.

Variación y variabilidad en la historia de la biología evolutiva

Como elemento central del proceso evolutivo, la variación ha llamado ampliamente la atención de los biólogos evolutivos. Pero lo ha hecho desde muy diversos ángulos e invariablemente bajo otros nombres. Tras un análisis superficial de la historia de la biología evolutiva haciendo énfasis en la variación, es posible observar dos tendencias: una donde se le da mucha importancia a explicar las fuentes de variación y otra donde lo más importante es entender su distribución y comportamiento en las poblaciones. Estos enfoques propiamente evolucionistas fueron precedidos por una ideología fijista donde, con todo, también se ofrecieron explicaciones sobre el origen de la variación, principalmente como resultado de accidentes a la manera aristotélica. Los siguientes párrafos son una breve introducción a la historia del estudio de la variación en la biología evolutiva.

Ya en los antiguos griegos se encuentran discusiones sobre la variación. Ellos veían a las variedades de los organismos como accidentes que desviaban a los individuos de su tipo o esencia (Noguera-Solano y Ruiz-Gutiérrez, 2009). En contraste, y aunque predominantemente fijistas, los naturalistas del siglo XVIII aceptaban la existencia de variedades y razas geográficas. Para el origen de éstas, ofrecían explicaciones basadas en aclimataciones a condiciones cambiantes (Bowler, 2005).

Sobre las dos tendencias propiamente evolucionistas, a grandes rasgos se puede identificar que la primera comienza en el siglo XVIII, con la que es considerada la primera teoría evolutiva. Las ideas de Jean-Baptiste Lamarck fueron la base de este período, en el que se pretendía dar cuenta de la evolución de los organismos a través de una explicación de la variación

transmitida de una generación a otra. Ya en el siglo siguiente, el neolamarckismo, la ortogénesis, el saltacionismo e incluso el posterior mutacionismo siguen perteneciendo a esta primera tendencia (Mayr, 1998). Si bien Darwin se encuentra temporalmente en este período, e incluso se puede considerar que su teoría de la pangénesis es un intento de explicar la variación entre individuos, no es posible adherirlo a esta tendencia porque fue la única voz disonante que no desarrolló su teoría evolutiva a partir de una explicación para el origen de las diferencias, sino a partir de las características de esa variación y las consecuencias que éstas conllevan. Darwin fue, en ese sentido, el fundador de la segunda postura².

Esa otra forma de estudiar la variación se inició en los años 20 del siglo XX, con el surgimiento de la genética de poblaciones y la forja de la nueva síntesis, cuando todas las teorías alternas al darwinismo del momento comenzaron a ser relegadas por considerárseles insuficientes. A partir de esos años, la atención ya no se centró en explicar el origen de la variación, sino en cómo caracterizarla y entender su dinámica dentro de las poblaciones biológicas. Hasta fechas recientes, ese interés ha prevalecido, y las ideas alternas más afines con la tendencia anterior son pocas y generalmente pasadas por alto.

A continuación se desarrollan más ampliamente las tres posturas, con el objeto de clarificar los principales objetivos de cada una y resaltar sus ideas más importantes.

Variación en el fijismo

Antes de los tiempos de Darwin, las primeras discusiones sobre evolución estaban centradas en la variabilidad de las especies, no en la de las poblaciones. Entre aquellos naturalistas que no aceptaban la transformación de las especies solía haber, empero, aceptación de la generación de variedades

² Si bien Wallace participó intensamente en difundir y defender la visión variacionista de Darwin, en un principio él no tenía tan clara la importancia de la variación individual en el mecanismo de la selección natural; tomaba en cuenta solamente la competencia entre variedades. Según Bowler (1976), fue a partir de que Wallace leyera “El origen de las especies” que comprendió la relevancia de la variación individual y se dedicó a estudiarla, caracterizarla y difundirla.

dentro de algunas especies. Sin embargo, no se aceptaba que estas variedades pudieran dar origen a nuevas especies.

Bowler (2005) explica claramente la forma de concebir a la variación interpoblacional entre los naturalistas de ese entonces. Inclined al pensamiento tipológico, ofrecían dos tipos de explicaciones para el surgimiento de estas variedades. Por un lado, estaban los *splitters* (separatistas), que reconocían la existencia de variedades o razas geográficas, aduciendo que habían sido creadas desde el principio junto con las especies tipo. En contraste, los llamado *lumpers* (agrupadores) veían a esas variantes como originadas de una misma especie, y explicaban su cambio como resultado de la adaptación a sus condiciones locales, llegando incluso a aceptar que las variedades locales regresarían a su estado original si volvían a su ambiente antiguo. Del primer grupo sobresale Linneo; del segundo, Buffon. Es importante recalcar que aunque aceptaban la formación o la existencia de variedades, ninguno de los dos grupos creía que pudieran formarse nuevas especies a partir de ellas.

Variación en el evolucionismo

El primer naturalista que aceptó la idea de una transición entre tipos fue Jean-Baptiste Lamarck. Para él, el proceso de cambio de las especies era resultado de dos fuerzas transformantes: al mismo tiempo que los organismos tendían hacia una creciente complejidad, también se adaptaban a sus condiciones ambientales específicas. La transmisión de las características sucedía por lo que Ernst Mayr llama herencia suave (1998), que transmitía las aclimataciones de los organismos predecesores a su progenie.

La idea de herencia suave, es decir, uso y desuso más herencia de caracteres adquiridos, es ya por sí misma una explicación de la variación individual. Sin embargo, pese a que fue clave para la explicación lamarckiana de la diversificación y la adaptación a condiciones ambientales específicas, la herencia suave sólo constituye uno de los dos pilares

fundamentales de su concepto de transformación biológica: el otro pilar es la tendencia de los seres vivos a aumentar su nivel de complejidad.

Además de Lamarck, sólo Geoffroy de Saint-Hilaire disputó también la fijeza de las especies en las primeras décadas del siglo XIX. Bowler (2005) explica que Geoffroy concordaba con su colega en que era posible que se originasen nuevas especies pero, a diferencia de Lamarck, creía que las especies nuevas se originaban a través de un salto drástico de un tipo natural a otro. Es decir, el mecanismo que Geoffroy propuso era tipológico y saltacionista pues se basaba en las variaciones de gran envergadura, que en ese tiempo eran llamadas *sports*. Estas variaciones ya se habían identificado como distintas a las ligeras desde aquellos años. Darwin también las discutiría, pero la distinción fue realizada principalmente por los criadores de animales y cultivadores de plantas (Bowler, 2005).

En las últimas décadas del siglo XIX, cuando las ideas evolucionistas ya se habían asentado en la mente de los biólogos, comenzaron a surgir teorías alternas al darwinismo. Centraban sus argumentos en propuestas referentes a la variabilidad. Miraban a la variación como dirigida, o al menos constreñida. Según Bowler (2005) y Mayr (1997: 206), tres fueron las principales teorías alternas. Se mencionan aquí con sus rasgos más básicos.

Neolamarckismo: Los biólogos y naturalistas allegados a esta idea aceptaban que las variaciones estaban dirigidas por las condiciones ambientales; de hecho, basaban su teoría en este principio. También por esta razón pensaban la filogenia como la suma de los actos individuales de los organismos ancestrales. Sus premisas conceptuales estaban basadas en una explicación de la variabilidad. No contemplaban la variación continua, entendida como una sucesión cuantitativa de variaciones en un rasgo.

Ortogénesis: Sus defensores creían que los organismos no variaban para adaptarse al ambiente, sino por ciertas inercias ontogénicas provocadas por la historia del desarrollo del linaje del organismo. Se basaban en evidencias del registro fósil y en el desarrollo embrionario. Sus premisas básicas fueron, al igual que en el neolamarckismo, explicaciones de la variabilidad. “¿Qué hace

variar a los organismos?”, se preguntaban. Tampoco pensaban en variación continua.

Saltacionismo: Proponían que la transición entre especies ocurría a través de variaciones de gran envergadura. Pensaban, además, que estos saltos de variación estaban constreñidos por limitaciones ontogenéticas. En respuesta a que las variaciones individuales no podrían hacer el tránsito entre dos especies, los seguidores de esta corriente proponían “momentos” de variabilidad, donde muchos de los individuos sufrían *sports*. Su premisa básica no explicaba la variabilidad, sino la especiación. Su pregunta no era “¿qué hace variar a las poblaciones?” sino “¿cómo surgen nuevas especies?” En ese sentido, caracterizaron a la variación, tal como Darwin lo haría en su momento.

Es resaltable que el neolamarckismo y la ortogénesis se preguntaran “¿qué hace variar a los organismos?”, presuponiendo que toda variación era heredable. Si llegaban a obtener la respuesta a esta pregunta, obtendrían inmediatamente la respuesta a la pregunta “¿cómo surgen las especies?” En contraste, el saltacionismo y el darwinismo se preguntaban directamente “¿cómo surgen las especies?”, sin dar por hecho que toda variación fuera heredable. Y aunque ambos caracterizaron a la variación, no ofrecieron explicaciones originales para su naturaleza, pues recurrieron a la idea generalizada en su época de uso y desuso y herencia de caracteres adquiridos.

Variación en Darwin

La revolución epistemológica darwiniana ocurrió, como muchos han expresado, centrada en la variación (Lewontin, 1975; Gould, 2002; Mayr, 1975). De inicio, Darwin fue el primer pensador poblacionista (Mayr, 1975). Esto significa que no sólo reconocía la posibilidad de que la variación se acumulase indefinidamente para originar nuevas especies, sino que también fue el primero en traer a la teoría evolutiva la idea de las poblaciones como

grupos formados por individuos únicos e irrepetibles. La suma de este rasgo de las poblaciones con la noción de que esas características únicas podían heredarse fue lo que condujo a Darwin a pensar que debía existir una lucha por la existencia entre individuos de la misma especie, concepto que posteriormente lo llevaría a concebir la idea de selección natural (Ruiz y Ayala, 1999).

La preocupación de Darwin por explicar el origen de la variación se hace evidente en el hecho de haberle dedicado al tema el quinto capítulo, “Las leyes de la variación”, de *Sobre el Origen de las Especies* (1859), una obra completa en dos tomos, *La variación de los animales y las plantas bajo domesticación* (1868), y una numerosa cantidad de artículos más, cuyos inicios se remontan a sus cuadernos de notas comenzados en 1836 (Winther, 2000). Muchas de las ideas sobre el origen de la variación que Darwin rescata son llanamente los mismos principios que la mayoría de los naturalistas de esa época (remontándonos hasta Lamarck, incluso) aceptaban. Sus ideas no fueron diferentes a las ideas variacionistas imperantes. Pero pese a que fue una preocupación constante para él, el origen de la variación no constituyó una de las partes esenciales de la explicación evolutiva de Darwin. Esto permitió que aun cuando la mayoría de las ideas sobre la transmisión de la variación que él retomó se consideren ahora incorrectas o insuficientes, las bases de su teoría siguen siendo la explicación de la evolución más importante en la actualidad.

El verdadero aporte de Darwin al estudio de la variación fue la identificación de las características que ésta debía presentar para que permitiese un cambio evolutivo por medio de la selección natural (Lewontin, 1975: 4). Así lo reconoce S. J. Gould: “[...], yo abogaré por que la más brillante -y aventurada- genialidad en toda la teoría de Darwin yace en su disposición a afirmar un conjunto de estrictos y precisos requisitos para la variación... todo en completa ignorancia de los mecanismos reales de la herencia” (2002). Aunque ha habido debates sobre esa “completa ignorancia” de Darwin en los temas de la herencia (Noguera-Solano y Ruiz-Gutiérrez,

2009), el valor de la genialidad que Gould menciona no se ha visto demeritado. Las características que Darwin estableció como necesarias para la variación son, en esencia, condiciones *sine qua non* para que la selección natural pueda ocurrir de la manera en la que él afirma.

CARACTERÍSTICAS DE LA VARIACIÓN DARWINIANA

1. La variación no se circunscribe a ningún límite.

Si se acepta, tal como se propone en el pensamiento poblacional, que los seres vivos no se presentan en tipos establecidos, sino en poblaciones de individuos únicos, entonces los supuestos límites entre las especies dejan de pertenecer al mundo real y no hay restricción alguna para que la variación dentro de las poblaciones se acumule más allá de ellos.

Para muchos (quienes suelen obviar la presencia de la misma idea en los primeros evolucionistas como Lamarck), ésta es la principal idea de la revolución darwiniana, pues permite entender la variación y la diversidad como escalas de un mismo fenómeno en distintas dimensiones o niveles de organización. En ese tono, Lewontin señala: “Para Darwin, la evolución es la transformación de la variación entre individuos de una población en la variación entre grupos en espacio y tiempo (1974: 4).” Por su parte, Brunnander argumenta, en contra de quienes afirman que la selección natural como mecanismo explicativo es más que suficiente para explicar la evolución, que si primero no se aclara que la variación es infinitamente acumulable, la idea de la selección natural por sí sola es insuficiente para brincar los límites de los tipos naturales (2007). Con una variación circunscrita, una transición entre especies no puede ocurrir, haya selección natural o no.

2. La variación no está dirigida

En *Sobre el Origen de las Especies*, Darwin admite la posibilidad de que la herencia pueda suceder por caracteres adquiridos o por acción directa del medio (Darwin, 1859). Sin embargo, lo que verdaderamente alejó la teoría de

Darwin de la corriente tradicional fue decir y defender que la variación natural también puede suceder sin dirección alguna.

Esta falta de direccionalidad significa, en el fondo, la incertidumbre del valor adaptativo de la variación (Ruiz y Ayala, 1999). Para el esquema darwiniano de selección natural, ésta es la principal de las características de la variación, pues, como Darwin mismo lo reconocía, de existir la variación dirigida, la selección natural tendría un papel superfluo o completamente nulo: las poblaciones se adaptarían al ambiente en una sola generación (Gould, 2002).

3. La variación es continua y gradual.

El principio gradualista darwiniano, que afirma que los procesos evolutivos ocurren por pasos de pequeña escala (graduales), se asienta en esta característica de la variación. De acuerdo con Gould, el razonamiento para tal es como sigue: si los cambios generacionales en las poblaciones fueran saltacionales (dirigidos o no), la variabilidad tomaría el lugar de la selección natural como la principal fuerza innovadora en los procesos evolutivos y dejaría a la selección el papel de una fuerza de eliminación (2002).

Estas tres características están íntimamente ligadas y cada una respalda una premisa de la teoría darwiniana. Contra las constricciones del esencialismo, la primera característica asegura que la evolución pueda ocurrir. Para que la selección tenga un papel activo en el proceso evolutivo se precisa de la segunda característica. Y para que ese papel sea el más importante —el creativo— se requiere de la tercera. Con las tres características se crean las condiciones para que la selección natural pueda resultar la principal fuerza evolutiva.

Por tratarse de las bases en las que la teoría de evolución por selección natural se asienta teóricamente, desde los tiempos de Darwin se sabía que la

comprobación empírica de estas características trascendería el mero descubrimiento y demostraría la existencia fáctica de la selección natural como parte del proceso evolutivo, fortaleciendo teóricamente las demás ideas darwinianas. Así lo explica J. Gayon:

La vulnerabilidad de [la hipótesis de la selección natural], y en particular que dependiera de nociones como la variación y la herencia, las cuales en el momento no tenían clara validez experimental, explica la profunda crisis que afectó al darwinismo teórico desde el inicio [...] (1998: 13).

Puesto que se precisaba de una “ciencia experimental de la variación y la herencia que sencillamente no existía aún” (Gayon, 1998: 11), Darwin mismo nunca vio probada la existencia de estas características de la variación, perdiendo con ello la oportunidad de establecer sólidamente la idea de la selección natural. Sin embargo, cada una dichas características tendría su propio programa de investigación en los años venideros. Con la posterior demostración de la existencia de todas ellas, en las postrimerías del eclipse del darwinismo, la teoría darwiniana de evolución por selección natural se convirtió en la teoría evolutiva por antonomasia.

Capítulo 1

La variación como fenómeno biológico

La variación omnipresente

Suele decirse que los seres vivos son unidad y diversidad, y que ambas son explicables por la evolución. Al haber definido variación como un conjunto de diferencias a cualquier nivel, cabe aquí caracterizar a la diversidad como un tipo de variación: variación a gran escala. Es posible también, como ya se ha dicho, encontrar diferencias entre otras entidades biológicas a otros niveles. Por mencionar algunas: variedades, poblaciones, individuos, genomas, genes. La variación es una propiedad de todo sistema vivo.

En este primer capítulo reflexionaré sobre el papel de la variación en los procesos biológicos, específicamente en los procesos evolutivos. Resaltaré su crucial importancia y su carácter de requisito básico para la evolución.

En el marco actual de la síntesis moderna, se explica que la primera causa de la variación es la mutación. La mutación se define como un cambio en las

secuencias de ADN de un organismo. Se sabe que hay muchos tipos de mutación, pero el más socorrido como explicación es el que ocurre durante la duplicación del ADN. Al considerar que al menos un porcentaje del total de las células de cualquier organismo está en constante reproducción y, por lo tanto, duplicando su ADN, es posible afirmar que los seres vivos mutan constantemente. Si tan solo existiera la mutación en forma de duplicación inexacta, ésta ya sería un fenómeno ubicuo en la naturaleza. Todo organismo, ya sea procarionte o eucarionte, unicelular o multicelular, ha sufrido cambios en la información genética que ha heredado de sus progenitores. Los virus, aún en su discutida condición de partículas biológicamente activas, se reproducen también duplicando sus moléculas contenedoras de información genética; por lo tanto, también mutan.

No obstante, la duplicación de las moléculas hereditarias no es la única fuente de mutación. Hasta el día de hoy se han identificado múltiples causas que generan variación en la cadena de ácidos nucleicos. Los factores mutagénicos van desde factores fisicoquímicos externos hasta secuencias transponibles de ADN (en el apartado sobre las causas de la variación genética del siguiente capítulo se discutirán más detalladamente estos factores).

La recombinación genética es una fuente sumamente importante de variación genética en organismos de reproducción sexual. Además, en fechas recientes se ha demostrado que en organismos unicelulares la transferencia horizontal de genes es un fenómeno muy frecuente (Syvanen, 1994; Gogarten y Townsed, 2005; Keeling y Palmer, 2008) y, por tanto, también es fuente de variación genética. Tanto la recombinación como la transferencia horizontal son capaces de producir variación genética en las poblaciones a una velocidad y grado mayor que la mutación en solitario. Además, los procesos moleculares de recombinación, que suponen el intercambio físico de secuencias de ADN, también producen mutaciones, generalmente con resultados más pronunciados.

Este recuento de las fuentes de variación genética, el nivel más básico de variación, sirve para mostrar que las poblaciones biológicas siempre varían. Esto ocurriría incluso si sólo existiese la mutación debida a la duplicación del ADN (o ARN en el caso de algunos virus). Con tal variedad de procesos mutagénicos, sumados a la recombinación y la transferencia horizontal, se puede decir que la variación genética en las poblaciones biológicas es un fenómeno omnipresente en la naturaleza.

La mera existencia de la variación genética es causa suficiente para que todos los organismos sean únicos. Sin embargo, es evidente que la variación genética no es el único tipo de variación. La forma en que la información de los genes se expresan también puede presentar diferencias. Aunado a eso, los organismos multicelulares pueden obtener variaciones también durante su desarrollo. Y lo que es más, el medio ambiente también provoca cambios en el fenotipo de los organismos. En suma, todos los individuos que componen cualquier población biológica son diferentes entre sí en un grado u otro. Las diferencias pueden presentarse en el terreno genético, molecular, fisiológico, morfológico o, en el caso del mundo animal, conductual. De tal modo, la existencia de diferencias individuales intrapoblacionales es un fenómeno inherente a los seres vivos. Es un hecho irrefutable y omnipresente de la vida.

La variación: requisito de la evolución

Una vez que se entiende que toda evolución proviene de la variación, no es difícil inferir que la capacidad de evolucionar de las primeras entidades vivas apareció con la capacidad de mutar, de variar en algún sentido su información genética, y conservar dichos cambios. Aquellas primeras poblaciones mutantes fueron el inicio de todo el proceso evolutivo que ha desembocado en la inmensa diversidad biológica que ha dejado su huella sobre el planeta.

En estas líneas se argumentará que al mismo tiempo que la variación genética es la fuente primaria de variación individual, la variación individual

es la fuente primaria de la diversidad. En una frase: sin variación no hay evolución, sin ambas no hay diversidad.

En la teoría sintética se presupone que la sola ocurrencia de variación individual dentro de una población no explica la diversidad (es decir, la variación entre poblaciones). De acuerdo a esta postura, las meras fuentes de variación individual no son suficientes para generar especiación ni diversificación, mucho menos adaptación. Existen otras teorías que sostienen lo contrario (como el neolamarckismo de Jablonka y Lamb o la simbiogénesis de Margulis); sin embargo, este trabajo no tiene como finalidad analizar la suficiencia de las teorías contemporáneas para explicar la diversificación o la adaptación. Adoptar la postura de la teoría sintética servirá para los propósitos de este apartado en particular, sin que se tenga que poner en entredicho sus conclusiones.

Actualmente, se cuenta con algunas explicaciones para explicar la conversión de variación individual en diversidad. La que se reconoce como la más importante, como es bien sabido, es la selección natural. Distintas concepciones de este fenómeno han aparecido a lo largo de los 150 años que han pasado desde que fue sugerida. En muchos lugares se insiste en verlo como una fuerza, o en el peor de los casos como un agente. Sin embargo, quizá sea más acertado decir, como lo hace B. Brunnander (2005), que lo mejor es interpretar a la selección natural como una consecuencia. Esta última visión se explica en las siguientes líneas.

La selección natural se ha definido como la supervivencia y la reproducción diferencial de los individuos en una población debido a sus diferencias en la probabilidad de sobrevivir y reproducirse. Esta probabilidad, también llamada *eficacia*, *aptitud* o *adecuación biológica*, depende tanto de las condiciones ambientales como de las características del organismo. De acuerdo con esto, la selección natural es una consecuencia de la interacción entre las condiciones ambientales y la variación heredable entre los individuos de una población en las características que aumentan la adecuación.

La visión de la selección natural como consecuencia resalta la verdadera importancia de la variación en este fenómeno. La selección natural, evidentemente, solo puede ocurrir en poblaciones con variación. Y si bien es cierto, según argumenté antes, que no hay poblaciones sin variación, esto no significa que la selección natural tenga presencia en todas ellas. Donde haya selección natural hubo variación; mas no necesariamente habrá selección natural donde hubiere variación.

Esta última afirmación es la base del concepto de la deriva genética. Según la visión defendida anteriormente, la deriva también puede entenderse como una consecuencia de la interacción entre la variación heredable entre de los individuos de una población y las condiciones ambientales; pero a diferencia de la selección natural, en la deriva genética se preservan características que no necesariamente están ligadas a la eficacia de los individuos. Por no preservar exclusivamente caracteres adaptativos, se considera que la deriva genética es supervivencia y reproducción diferenciales causadas por procesos estocásticos³.

La inclusión del elemento “azar” en un proceso que modifica la variación ha generado numerosas discusiones, que tampoco serán consideradas en este apartado. Sólo se señala que, en lugar de enfocarse en la presencia fáctica del azar en ambos procesos, habría que notar que la principal diferencia entre selección natural y deriva genética es que involucran diferentes tipos de variación, que conllevan resultados diferentes porque se relacionan de maneras distintas con el contexto ambiental.

Considerando la independencia de la variabilidad con respecto a la reproducción y supervivencia diferenciales -sea por selección natural o por deriva genética-, no es descabellado señalar que los orígenes de la variación y las condiciones ambientales son dos conjuntos causales independientes. En la misma lógica, también es posible, y hasta imperioso, sugerir que la

³ Usados en este sentido, los términos “estocástico”, “azar” y sus derivados no remiten de ninguna manera a una ausencia de causa, sino a una causalidad tan compleja que se vuelve impredecible. Esta última concepción es la que I. Hacking identificó como el indeterminismo que ha marcado la ciencia a partir del siglo XX (1990). En el caso de la deriva genética, la reproducción diferencial no está determinada únicamente por la interacción entre variaciones favorables y ambiente, sino por una conflagración de procesos y fenómenos, en interacción con las variaciones de la población, que finalmente desembocan en la reproducción diferencial.

reproducción diferencial y la variación son dos conceptos fundamentales con la misma importancia cognoscitiva.

En suma, la variación es la base indispensable de la selección natural y la deriva genética, los dos fenómenos conocidos como las causas de la diversidad y la adaptación.

Capítulo 2

Tipos y causas de variación en las poblaciones biológicas

Hasta aquí se han mencionado diferentes tipos de variación (genética, individual, etc) e incluso se ha sugerido que la diversidad es simplemente un tipo de variación en que las diferencias están exacerbadas por los procesos evolutivos. Esto lleva a plantearse qué otros tipos de variación pueden identificarse en los sistemas vivos.

Ésta no es una interrogante novedosa. Para la teoría evolutiva moderna, es bien conocido que a cada nivel de organización de los seres vivos existen diferencias que caracterizan a cada individuo. Sin embargo, el principal problema es que dichos niveles suelen quedar inconexos a la hora de hacer un análisis amplio de los procesos evolutivos. Uno podría preguntarse, por ejemplo, si la existencia de diferentes niveles de variación explica que haya selección a distintos niveles. Claramente, donde quiera que haya selección se precisa de variación, y si se habla de selección de genes, de selección de individuos o de selección de grupos es requisito evidente hablar de variación

entre genes, variación entre individuos o variación entre grupos, respectivamente⁴.

Incluir distintos niveles de variación en los análisis evolutivos puede ser muy fructífero, pero también implica un desafío digno de tomarse en cuenta. En la generación de cada tipo o nivel de variación están involucrados factores específicos, y conforme aparecen nuevos niveles, surgen de igual forma nuevas causas exclusivas de ese nivel. Aunque la mutación es una de las causas primarias de la variación fenotípica, no es responsable directa de ella. Del mismo modo, la selección natural tampoco causa la variación fenotípica, sino que es una de las causas exclusivas de la transición de variación individual a diversidad.

Al reconocer que cada nivel de variación tiene su dinámica y causas propias, y que cada uno de estos niveles está involucrado en la dinámica general de la evolución, se hace necesario mantener un enfoque amplio en el estudio de la evolución en general. Desafortunadamente, en cuanto al estudio de la variación evolutiva se refiere, ese enfoque amplio sigue siendo una meta lejana. En la biología contemporánea es común acuerdo, por ejemplo, afirmar que la variación genética es la primera y más básica fuente de variación evolutiva. Esta correcta afirmación no sería un problema, desde luego, si no hubiese llegado a opacar el estudio de otros tipos de variación en la biología evolutiva.

Desde comienzos del siglo XX se ha estudiado a la variación genética con el afán de entender los procesos evolutivos generales. Después de una ardua discusión y numerosos experimentos a finales del siglo XIX sobre la heredabilidad de la variación adquirida, se determinó que la herencia de los caracteres es segregable y que sobre los agentes hereditarios que cargan la información de esas características no tienen injerencia los desafíos que el medio impone (Mayr, 1998). Con ello, se estableció el escenario para que el estudio riguroso de los genes (los agentes hereditarios mencionados) se convirtiera en el estandarte de los estudios evolutivos.

⁴ A la par, sería un ejercicio interesante invertir el enfoque, y buscar selección allí donde se sepa que existe variación, aunque el resultado podría resultar profundamente desafiante de concebir.

Al carecer de medios para acercarse a la naturaleza bioquímica de los genes, el primer punto de análisis de su estudio fue su comportamiento frente a otros genes y frente a la selección natural. Fruto del trabajo de R. Fisher, S. Wright y J. B. S. Haldane nació la genética de poblaciones, encargada de estudiar tal comportamiento, en forma de una sólida conjunción entre la genética mendeliana y el la selección natural darwiniana. Además de aportar muchos conceptos importantes para la teoría evolutiva, como la deriva genética o la migración, la genética de poblaciones presupone que la fuente última de variación genética entre las poblaciones son las mutaciones. Fuera del modelo nulo de Hardy-Weinberg, cualquier modelo matemático utilizado en esta ciencia toma como punto de partida que cada cierto tiempo aparecen espontáneamente nuevos alelos, nuevas versiones de un gen específico, que pueden aparecer en la misma población de estudio o ser transportados desde otra. Los análisis posteriores se centran en el destino de estos nuevos alelos en determinadas condiciones poblacionales.

El problema es que, al ser una disciplina matemática, la genética de poblaciones no tiene como objetivo ofrecer explicaciones causales para el surgimiento de nuevos alelos. Desde su creación, la presuposición del azar como causa del surgimiento de la variación genética ha sido útil para sus fines. Sin embargo, como bien lo identificó R. Lewontin, una parte esencial de los principales y primeros objetos de estudio de la genética tradicional ha sido pasada por alto:

“He tenido la creciente sospecha de que al revelar la gran cantidad de formas génicas segregantes dentro de las poblaciones, hemos dado la respuesta correcta a la pregunta equivocada. Es decir, realmente la pregunta nunca fue “¿cuánta variación genética existe entre los individuos?” sino más bien “¿cuál es la naturaleza de la variación genética *en la adecuación* dentro de una población?”. (Lewontin, 1974:x, cursivas del autor)

La sospecha de Lewontin está fundamentada en dos distintos planos. Uno, en que la naturaleza de la variación genética nunca fue parte del estudio de la genética de poblaciones; y dos, en que la relación entre fenotipo y genotipo era frecuentemente asumida como lineal, con lo cual esa “variación genética en adecuación” era tratada como variación genética *en general*. Ninguna de estas dos formas de encarar los problemas evolutivos satisfizo las preguntas sobre la naturaleza de la variación genética y fenotípica. En contraste al buscar las respuestas en otras disciplinas, van apareciendo nuevos enfoques que aportan respuestas preliminares o nuevas líneas de investigación que poco a poco cumplen las expectativas de una biología evolutiva preocupada por entender la segunda cadena causal evolutiva, la cadena de la generación de variación.

En este capítulo presentaré una visión panorámica, superficial si se quiere, pero amplia, acerca del actual entendimiento de las causas de la variación poblacional. Por los argumentos que expuse anteriormente, no me limitaré a las causas de la variación genética, sino que buscaré explicaciones a diversos niveles y enfoques.

Para organizar los distintos tipos y niveles de variación, usé, en primera instancia, la distinción entre niveles de variación que ya Mayr y Lewontin identifican como la más importante que hiciera Darwin: variación intrapoblacional (entre individuos de una misma población) y variación interpoblacional (entre poblaciones) (Mayr, 1982: 683; Lewontin, 1974: 4).

¿En qué clase de características pueden diferir dos individuos de una misma población? Con esta pregunta en mente, establezco posteriormente los diversos tipos de variación intrapoblacional, que al mismo tiempo serán los niveles de enfoque usados en cada apartado correspondiente.

Al buscar todas esas formas en que dos individuos de una población pueden ser distintos, noté que muchas de ellas traspasan y oscilan entre los límites de la demarcación clásica que diferencia la variación genética de la variación fenotípica. Preferí acercarme a un enfoque bajo el cual pudiera organizar de una manera más clara las causas y las consecuencias de cada

nivel. Al final, presento una distinción a tres niveles: variación en la información génica y genómica, variación en la forma de expresar esa información (variación epigenética) y, finalmente, variación en la significación de esa información (variación fenotípica). En su momento explicaré a detalle los términos e implicaciones de estos niveles.

Luego, para definir las formas de ocurrencia de la variación interpoblacional, consideré que el paso del nivel intrapoblacional de variación a este otro implica los fenómenos consabidos de selección natural o deriva génica. Preguntar cómo y a qué niveles varían los organismos luego de que estos fenómenos ocurren es lo mismo que cuestionarse sobre cuáles son los efectos de la selección natural o la deriva génica en las poblaciones. Por ello, concebí como tipos de variación intrapoblacional a las que se consideran consecuencias biológicas de este par de fenómenos. Como respuesta inmediata se enlistan la variación geográfica y la especiación, pero expandiendo el concepto se puede llegar hasta la variación entre taxones mayores o, si se quiere así llamarla, biodiversidad. Sin embargo, el espacio de este trabajo es limitado, y por ello sólo mencionaré la primera transición: de variación intrapoblacional a variación interpoblacional.

VARIACIÓN INTRAPOBLACIONAL

Existe una conceptualización tradicional de las características de los organismos que diferencia la variación genética de la fenotípica. Parte de este concepto proviene de los primeros años de la genética, fechas en que el botánico W. Johannsen acuñó los términos gen, genotipo y fenotipo con el afán de facilitar el estudio de los elementos hereditarios. Para él, un genotipo es el conjunto de características potenciales de un individuo, mientras que un fenotipo son las características observadas que resultan de la interacción entre genotipo y ambiente. Su acepción original de un gen se refería a las unidades hereditarias que, en conjunto, constituían el genotipo (Mayr, 1982: 782). El estudio de los recién descubiertos genes se llamó, evidentemente, genética, al igual que se llamó “genética” o “genético” a todo lo relacionado con los genes o su estudio.

No obstante, actualmente estos términos ya han adoptado diversos significados. Existen diferentes concepciones de lo que es un “gen” según cada disciplina, así como de lo que implica que algo sea “genético”. La genética tradicional sigue refiriéndose a los genes como los definiera Johannsen, mientras que en biología molecular se entiende por “gen” una secuencia específica de ADN que codifica una proteína o función celular. Incluso en el campo de la filosofía de la biología, el término “gen” parece tener un significado propio. Los distintos conceptos de “gen” tienen puntos de convergencia, como el denotar un carácter hereditario, y puntos de divergencia, como el entendimiento de que una secuencia de ADN no necesariamente tiene significación fenotípica.

Durante los años 50, el concepto clásico de gen se adaptó sin problemas a los descubrimientos de la estructura y comportamiento del ADN. Poco a poco, se fueron descubriendo los detalles de las secuencias de ADN que guardan información genética, y no fue difícil asignar el nombre de “genes” a estas secuencias. No obstante, al mismo tiempo que el estudio de la molécula de ADN aclaraba muchos misterios de los genes y confirmaba antiguas

especulaciones, también fue deformando el concepto mismo de la relación entre genes y fenotipos.

Esta confusión epistémica me obliga no sólo a ceñirme a un determinado concepto de gen, sino también a cuestionarme sobre el significado mismo del concepto y de su utilidad para los fines del presente texto.

Las secuencias de ADN con información relevante para el organismo, que han sido llamadas genes por la biología molecular, claramente son partículas heredables. Pero ahora sería casi imposible pensar que cada una de ellas es una “característica potencial” a la manera de los genes de Johanssen. La biología molecular no ha hecho otra cosa que complejizar el panorama de la relación entre los genotipos y los fenotipos. Tal complejidad está fuera del alcance de esta tesis; por ello, decidí armar un esquema de organización que dejara claro los niveles —y sus características— en que distintos factores pueden generar diferentes tipos de variación intrapoblacional.

Variación en la información génica y genómica

Dentro de las moléculas de ADN existe información que guarda un significado relevante para los organismos⁵. Las células cuentan con sus propios sistemas de descodificación que traducen la información guardada en el ADN a elementos celulares que estructuran a los seres vivos y realizan sus funciones vitales. En el campo de la biología molecular, una secuencia de ADN semánticamente relevante, es decir, que tenga un significado traducible a estructuras o funciones del organismo, es un gen.

Por otro lado, la combinación de las versiones de un gen (alelos) en un individuo era originalmente conocido como genotipo en la genética tradicional. Pero el descubrimiento de la molécula de ADN y su

⁵ La noción de información que utilizaré aquí no es significativamente distinta a la tradicional de la teoría de la información propuesta por C. Shannon; se aleja, en consecuencia, de la que tenían Watson, Crick y los genetistas de su época (Keller, 1995: 35), introducida con el descubrimiento de la estructura del ADN. Información es la medida de la complejidad de un mensaje cifrado, en este caso, la molécula de ADN. Cualquier cadena de nucleótidos contiene información por el simple hecho de ser heterogénea. En cambio, lo que los genetistas moleculares llamaban “información genética”, yo lo nombro “información relevante” y esto no sólo se refiere a que cierta cadena de nucleótidos sea heterogénea, sino también a que contenga un significado estructural o funcional para la célula.

comportamiento dio paso a un nuevo término, que se refería al conjunto de los genes de un organismo: el genoma. Este término llegó a tener el significado, entre otros, de la totalidad de la información contenida en el ADN de un organismo (Noguera, 2001). Seguir esta definición de genoma también me resulta apropiado, pero agregaré una precisión que ayudará a clarificar los puntos de la discusión subsiguiente. La siguiente definición de genoma es operativa, no conceptual, y se justifica por el enfoque que este texto adopta, el cual está basado en las diferencias de cualquier grado. Un genoma es la totalidad de información contenida en el ADN de un conjunto haploide de los cromosomas de una sola célula de un solo organismo. Si tomamos, por ejemplo, dos individuos de *Escherichia coli* y examinamos sus secuencias de ADN, encontraremos diferencias; por tanto, podríamos decir que tienen dos genomas distintos. Ahora bien, si una célula de un organismo haploide tiene alelos distintos en sus juegos cromosómicos, tendría, según esta definición, dos genomas diferentes⁶. Aunque esta concepción se aleja de la popular visión esencialista que habla de “el genoma del maíz”, “el genoma de *Caenorhabditis Elegans*” o, en el caso más extremo y desvirtuado, “el genoma del mexicano”, resulta crucial en este trabajo visualizar el genoma y la información que éste contiene de una forma distinta. Sólo alejándose de las visiones esencialistas es que se pueden comprender las verdaderas implicaciones de la variación.

Yo adoptaré los conceptos de gen y genoma como sigue: Un “gen” es una secuencia de ADN que tiene un mensaje relevante para la célula y el organismo en su conjunto. Entran en esta definición los marcos abiertos de lectura que comienzan con un codón de inicio de la transcripción y uno de término, las secuencias reguladoras que no codifican para polipéptidos, pero que controlan la expresión de otros genes, y las secuencias que se transcriben en ARN de transferencia, ribosomales y de regulación. Un “genoma”, como mencioné antes, es el conjunto de todos los genes y otras secuencias de ADN

⁶ En algunas disciplinas, como la genética de poblaciones, “genoma” alude a la totalidad de loci presentes en un organismo, de manera que aunque haya alelos distintos en una célula, el genoma es el mismo. No utilizo ese enfoque porque el interés de este apartado es señalar las variaciones en las secuencias de ADN, incluso las de regiones no codificantes.

no relevantes contenido en uno solo de los juegos cromosómicos de la célula. En el caso de los organismos haploides con un sólo cromosoma, el genoma es, por tanto, una sola molécula de ADN. En la gran mayoría que son los otros casos, el genoma se encuentra en más de una molécula de ADN, tantas como cromosomas tenga una copia de su juego cromosómico.

Este apartado trata de la variación que puede ocurrir a ese nivel de información, el más básico, antes de que los mensajes adquieran significado al ser “leídos” por los sistemas celulares de descodificación. Puesto que no toda la información heredable se encuentra en el ADN, este apartado no trata de la variación *genética* en sentido amplio (toda variación heredable), sino únicamente de la información *génica y genómica*. En su momento trataré los demás elementos heredables. Ahora, en primera instancia, tomaré al gen y al genoma en tanto secuencias de ADN con el fin de analizar el nivel más básico de diferencia de información entre individuos.

Mutación

Muchos años antes de que se descubriera que los genes se encuentran en las moléculas de ADN, ya existía el concepto de mutación. El término incluso data de mediados del siglo XVII. Los genetistas de finales del siglo XIX utilizaban el término para referirse a un cambio en el material hereditario que provocaba saltos súbitos y de gran magnitud en las características de una generación a otra (Mayr, 1982: 742). De manera similar a lo que ocurrió con el término “gen”, “mutación” fue adoptado en la genética moderna y en la subsecuente biología molecular con un cambio de significado. Si se acude al nivel más básico de información biológica, que es la secuencia de nucleótidos en el ADN, el término “mutación” puede usarse para nombrar un cambio cualquiera en esa secuencia.

Futuyma, al hablar de la generación de variación genética, dice: “Mutación se refiere tanto al proceso de alteración de un gen o cromosoma como al resultado, es decir, al estado alterado de ese gen o cromosoma.” (2005: 165).

Para evitar confusiones semánticas tales como decir que una mutación (proceso) genera una mutación (resultado), o que un gen mutante (que lleva a cabo el proceso) se vuelve mutante (que ha sufrido ese proceso), evitaré en la medida de lo posible referirme a la mutación como resultado. Desde el punto de vista de mi análisis, es más conveniente sustituir ese último concepto por “variación” génica o genómica; esto es, las mutaciones generan variaciones génicas o genómicas.

La información en el ADN está codificada en la secuencia que siguen los nucleótidos, sus unidades básicas. Una secuencia homogénea de un solo nucleótido (por ejemplo, que contenga sólo adeninas) no guardaría información alguna, como tampoco guardaría información relevante una secuencia completamente aleatoria de nucleótidos. Que existan diferencias en la combinación secuencial de las unidades básicas, diferencias discernibles por el lenguaje que habla la maquinaria de decodificación celular, es lo que convierte a la molécula del ADN en una molécula informacional.

Cuando en la célula se duplica el ADN, el sistema de apareamiento bioquímico de los nucleótidos garantiza que de una sola cadena molde se pueda obtener una copia fiel de la doble cadena original. Los cambios en la información se obtienen cuando los sistemas de duplicación del ADN no generan una copia del todo exacta. Esto provoca que la siguiente generación celular tenga distinta información en sus moléculas de ADN.

La anterior es la forma más básica que se conoce de mutación. Involucra una *duplicación inexacta* de las moléculas de ADN. Maki (2002) ha propuesto un modelo general de las mutaciones espontáneas ocurridas durante la duplicación. En él, primero se considera al ADN original como ADN intacto. Si, por algún factor, una de las cadenas del ADN original sufre una modificación, ésta se llama daño premutagénico: es una modificación que podría generar una variación. Si ningún mecanismo de reparación interfiere o es capaz de reparar el daño, luego de un evento de duplicación ese daño se convierte en una premutación. Un paso antes de una variación verdadera, la modificación solamente está en una sola de las moléculas hijas. Después de

un segundo evento de duplicación aparece la variación real, que se quedará en el genoma sin que pueda ser reparado. De hecho, esa variación será desde ese momento parte del ADN original o intacto (Maki, 2002).

Pese a que el mismo fenómeno de mutación sugiera inmediatamente un papel predominante del sistema de duplicación del ADN, se sabe que existen más fuentes mutagénicas. Por un lado, el ADN es propenso a sufrir lesiones debido a la dinámica bioquímica del ambiente celular. Al mismo tiempo, existen procesos que modifican los sustratos nucleotídicos utilizados en la duplicación. Según el modelo de Maki, cualquiera de estos tres fenómenos puede generar tanto daño premutagénico como premutaciones.

Las lesiones espontáneas que el ADN puede sufrir provienen también de fuentes externas, pero comenzaremos por las internas, las que ocurren debido a las constantes reacciones bioquímicas en el ambiente intracelular.

Hay ocasiones en que una purina (un tipo de nucleótido: guanina o adenina) es espontáneamente removida de su sitio en la doble cadena. Esto se llama “despurinación” (FIGURA 1). De igual forma, puede ocurrir que una citosina reaccione espontáneamente con un grupo amino y se convierta en un uracilo, lo cual se conoce como “desaminación” (FIGURA 1) (Alberts *et al.*, 2004: 212; Lewin, 2008: 502). Ambos fenómenos modifican solo una de las cadenas del ADN, así que se consideran daño premutagénico.

Dentro de las células con metabolismo aerobio, constantemente ocurren reacciones que oxidan compuestos bioquímicos. Uno de los blancos de estas reacciones son los nucleótidos libres utilizados en la duplicación del ADN. Cuando un nucleótido oxidado es incluido dentro de una cadena de ADN, se produce un alineamiento irregular que puede desembocar en una premutación y posteriormente en una variación real. Debido a la alta tasa de oxidación y de reacciones químicas que afectan al ADN dentro del ambiente celular, se sospecha que esta fuente de mutaciones es más importante que la duplicación inexacta (Maki, 2002).

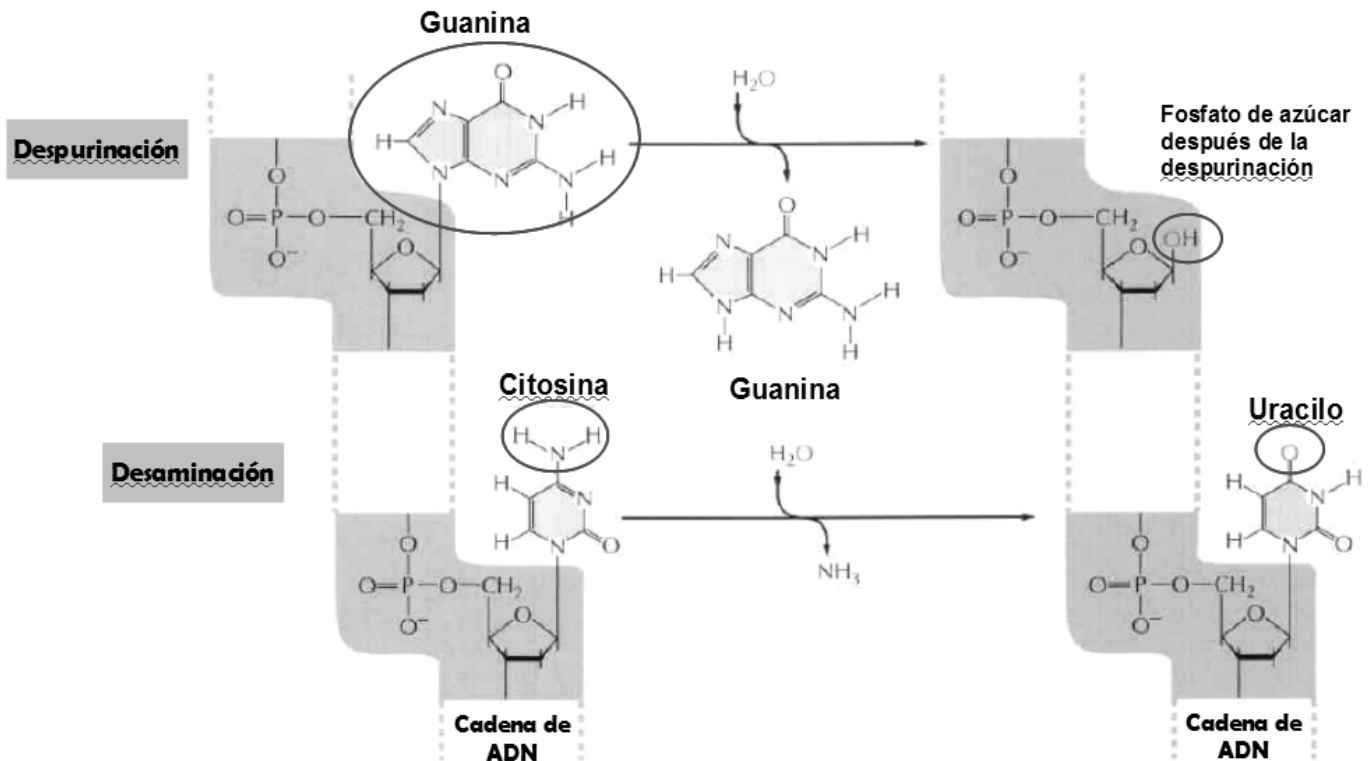


Figura 1. Depuración y deaminación. En la primera, el nucleótido pierde espontáneamente una guanina y adquiere un grupo hidroxilo. A partir de Alberts *et al.* 2004: 212. En la segunda, la citosina intercambia un grupo nitrilo por un oxígeno, convirtiéndose en uracilo. A partir de Alberts *et al.* 2004: 212.

Dentro de los factores externos a la célula que también pueden modificar espontáneamente las cadenas de ADN son bien conocidos los efectos mutagénicos de los rayos UV o del bromuro de etidio (compuesto, por cierto, ampliamente utilizado en laboratorios de biología molecular), por mencionar algunos. En general, lo que estos factores provocan es una reacción fisicoquímica que modifica la estructura de las bases nitrogenadas. Los rayos UV, por ejemplo, provocan la formación de dímeros de timina. Al igual que sucede con los fenómenos mutagénicos intracelulares, las modificaciones provocadas por los factores externos se convertirán en nuevas variaciones cuando el ADN se replique y una de las moléculas hijas mantenga el cambio.

Pese a que este escenario sugiere que el ADN está acumulando cambios constantemente, lo cierto es que existe un sistema celular de reparación de errores de apareamiento que está constantemente en marcha. Hay varias enzimas involucradas en la vigilancia y corrección de cambios en la secuencia de ADN. La misma enzima encargada de sintetizar la doble cadena de ADN, la ADN polimerasa, tiene una función de corrección que se efectúa al mismo tiempo que la síntesis de la doble hélice. Además de ella hay todo un sistema enzimático que realiza la función de verificar que la doble cadena recién sintetizada no contenga apareamientos inexactos.

Este sistema de corrección disminuye notablemente las probabilidades de mantener una variación en la secuencia de ADN, ya sea que fuera provocada por un desliz de la ADN polimerasa, por fenómenos intracelulares o por factores ambientales. En consecuencia, tal como lo estipula Lewin (2008: 500), las tasas de mutación reflejan un balance entre la cantidad de daño sufrido por el ADN y la eficiencia de los sistemas de reparación. En el primer caso, se ha calculado que la probabilidad de que la ADN polimerasa del ser humano efectúe un apareamiento inesperado es de uno por cada 10^7 nucleótidos apareados. Con el sistema de reparación, la probabilidad disminuye a uno cada 10^9 nucleótidos (Alberts *et al.*, 2004: 296).

Por lo general, estos tres fenómenos mutacionales (deslices de las polimerasas reacciones químicas intracelulares y factores externos) provocan cambios en un solo nucleótido de la secuencia mutante. Las mutaciones de este tipo se llaman puntuales.

Hay tres tipos de variaciones que las mutaciones puntuales pueden generar. Si un nucleótido es intercambiado por uno distinto, el cambio se llama *sustitución*. Según la naturaleza química del nucleótido sustituido, el fenómeno recibe un nombre distinto. El cambio de un nucleótido por otro de la misma naturaleza bioquímica (purina por purina, pirimidina por pirimidina) se llama *transición*. En contraste, el cambio de una purina por una pirimidina o viceversa se llama *transversión*. De acuerdo con Ridley (2005:

29), distinguir entre estos dos fenómenos de sustitución es relevante porque las transiciones son mucho más comunes en la evolución que las transversiones (hecho que, por otra parte, sería interesante explicar).

Hay mutaciones que no ocasionan un intercambio de nucleótidos, sino un cambio en el número total de ellos dentro de una secuencia. Cuando se pierde un nucleótido, el fenómeno es conocido como *supresión*. En cambio, la *inserción* sucede cuando un nucleótido es añadido a la cadena. Estos dos últimos tipos de mutaciones se conocen en conjunto como *cambios en el marco de lectura*, pues debido a la naturaleza del sistema general de descodificación, estas mutaciones provocan que la secuencia sea leído de manera distinta. Estas mutaciones son importantes porque insertar o eliminar un nucleótido cambia drásticamente la información de la totalidad de la secuencia río abajo.

Mientras que las consecuencias de los cambios en el marco de lectura suelen ser muy drásticas, los efectos de las sustituciones varían en magnitud y naturaleza. El sistema de descodificación de la célula reconoce grupos de tres nucleótidos. Cada aminoácido (los bloques básicos formadores de proteínas) se correlaciona con al menos uno de estos grupos de tres nucleótidos, mejor conocidos como codones. También existen codones que señalan el lugar de inicio o de término de la transcripción. Lo notable de este sistema es que existe más de un codón para expresar un aminoácido específico. De tal forma, es posible organizar los codones de manera que se visualice la *degeneración* de este código (TABLA 1).

Como se puede observar, la sustitución de un nucleótido por otro no siempre implica un cambio de significado en el mensaje. Es por ello que a las sustituciones que no provocan un cambio de aminoácido se les ha llamado *sinónimas*, mientras que a las que sí lo hacen se les llama *semánticas* o *no sinónimas*.

Se ha sugerido que el código genético actual es producto del azar o, como lo llamó Crick, un “accidente congelado” (1968). Sin embargo, recientemente se ha calculado la robustez de este código, es decir, el grado de tolerancia a

cambios en la secuencia de nucleótidos sin que se noten cambios en el mensaje decodificado. De entre todos los códigos posibles, el actualmente usado por la gran mayoría de los organismos —frecuentemente nombrado código canónico— está muy cerca de ser el más robusto. Por ello, se ha sugerido que su fijación es producto de la selección natural (Freeland *et al.*, 2000). En ese mismo tono, es interesante mencionar que existen códigos genéticos de organelos o incluso de núcleos en algunas contadas especies que son distintos al canónico (Knight *et al.*, 2001).

		Segunda posición								
		U		C		A		G		
Primera posición	U	Phe	UUU	Ser	UCU	Tyr	UAU	Cys	UGU	U
			UUC		UCC		UAC		UGC	C
		Leu	UUA		UCA	UAA	ALTO	UGA	A	
			UUG		UCG	UAG	Trp	UGG	G	
	C	Leu	CUU	CCU	His	CAU	Arg	CGU	U	
			CUC	CCC		CAC		CGC	C	
			CUA	CCA	CAA	CGA		A		
			CUG	CCG	Gln	CAG		CGG	G	
	A	Ile	AUU	ACU	Asn	AAU	Ser	AGU	U	
			AUC	ACC		AAC		AGC	C	
		Met	AUA	ACA	Lys	AAA	Arg	AGA	A	
			AUG	ACG		AAG		AGG	G	
	G	Val	GUU	GCU	Asp	GAU	Gly	GGU	U	
			GUC	GCC		GAC		GGC	C	
			GUA	GCA	Glu	GAA		GGA	A	
			GUG	GCG		GAG		GGG	G	

Tabla 1. El código genético. Es visible que ciertos aminoácidos son codificados por más de un codón.

Cuando una mutación puntual sucede en una secuencia que codifica proteínas, la modificación no suele tener efectos drásticos, debido a la degeneración del código genético. Pero además, no todos los aminoácidos de una proteína poseen el mismo valor funcional. En consecuencia, una mutación puede modificar la secuencia de aminoácidos y aun así no tener efectos considerables en la eficiencia general de la proteína.

Con todo, sí existen casos de mutaciones puntuales que generan cambios drásticos en los individuos. El ejemplo más socorrido de este tipo de efectos es la anemia falciforme. Esta enfermedad humana es causada por una mutación puntual en el gen de la beta-globina, una de las subunidades de la hemoglobina. Un cambio de una adenina por una timina en un sitio específico del gen de la hemoglobina provoca la expresión de proteínas con efectos dañinos a bajas concentraciones de oxígeno. La mutación debe ocurrir en el segundo sitio del sexto codón del gen de la beta-globina; un ácido glutámico es sustituido por una valina y afecta con ello el comportamiento de toda la proteína. Se piensa que la mutación responsable ocurrió al menos cuatro veces en la historia de la humanidad, probablemente en África y en la India, y ha tenido desde entonces una amplia dispersión en todo el mundo (Desai & Dhanani, 2004).

El alelo de la anemia falciforme es recesivo incompleto; en los individuos heterocigotos se expresan bajas cantidades de células falciformes, pero sólo en los individuos homocigotos la enfermedad se expresa con todos sus síntomas. Se piensa que la enfermedad ha prevalecido pese a sus características perjudiciales porque confiere un alto grado de resistencia a otra enfermedad: la malaria. El parásito de la malaria es incapaz de sobrevivir en las células falciformes. Por ende, los individuos heterocigotos, que no presentan síntomas completos ni son susceptibles a la malaria, tuvieron más probabilidades de sobrevivir en aquellos sitios donde la malaria representó un grave factor de selección.

El caso de la anemia falciforme es interesante porque representa un caso donde una mutación puntual fue seleccionada naturalmente. Luego de

considerar la especificidad de la mutación, es posible aseverar que la probabilidad de que esa modificación ocurra es muy baja. En todos los casos de la anemia falciforme, que tan sólo en EE.UU. suman alrededor de 85 mil (sitio web del National Heart and Lung Institute, 2010), la sustitución es la misma siempre (A por T en el segundo sitio del sexto codón de una de las subunidades de la hemoglobina). En consecuencia, debe de ser una variante génica heredada, que surgió una mínima cantidad de veces, y que sin embargo ha prevalecido en la población humana gracias a factores ambientales positivamente selectivos.

En contraste con la anemia falciforme, que es una mutación en una región codificante, un cambio en una región reguladora tiene más probabilidades de generar modificaciones drásticas. El caso de las ovejas Texel ilustra eficazmente este tipo de mutación. Recientemente se descubrió que esta raza de ovejas, conocidas por su carne abundante, deben su carnosidad a una variación puntual en su gen de la miostatina; la modificación provoca que el ARN transcrito sea un blanco para un tipo de ARN de regulación, los microARN, y con ello se provoca una inhibición de la expresión de la miostatina que, a su vez, promueve un aumento de la muscularidad general (Clon *et al.*, 2006).

No obstante lo ilustrativo de estos casos, los ejemplos de modificaciones drásticas debido a mutaciones puntuales brillan por su escasez. Esto puede deberse a que además de los fenómenos que otorgan estabilidad a la información génica, la gran mayoría de la secuencia de un genoma eucarionte no tiene información semánticamente relevante. Se calcula que de la totalidad de la secuencia de nucleótidos presentada por el proyecto Genoma Humano, sólo el 1.5% son genes que codifican proteínas. La gran mayoría del genoma se compone de secuencias repetitivas largas y cortas (provenientes de elementos transponibles, los cuales serán tratados más adelante) dispersas desordenadamente a lo largo de los cromosomas (Alberts *et al.*, 2004: 312). Para ellas no se han descubierto funciones, ni estructurales ni reguladoras. Aunque, claro está, no se descarta definitivamente que pudieran tener alguna.

Además de esa gran cantidad de ADN sin mensaje evidente, existe otro fenómeno de los genes eucariontes que disminuye la probabilidad de que las mutaciones puntuales tengan consecuencias considerables. A diferencia de los genes procariontes, donde el mensaje está codificado sin interrupciones en la secuencia de ADN, en los eucariontes existen secuencias llamadas *intrones* que se encuentran dentro de la secuencia de un gen. Las secuencias que sí contienen un mensaje codificado se llaman *exones*. Prácticamente todos los genes eucariontes se componen de una combinación de exones e intrones (Graveley, 2001). Estos últimos suelen ser de mayor longitud que los primeros. De tal suerte, el tamaño de los genomas aumentan con la presencia de los intrones, y la probabilidad de que un gen eucarionte sufra una mutación puntual en una secuencia semánticamente relevante se ve disminuida con la presencia de los intrones.

En suma, los cambios en el ADN provocados por deslices del sistema de duplicación, reacciones químicas intracelulares o factores mutagénicos externos tienen una baja probabilidad de ser transmitidos a la siguiente generación celular gracias a los sistemas de reparación y corrección de apareamiento del ADN. Si los cambios en la secuencia llegaran a ser pasados por alto por los sistemas de reparación y se convirtieran en una variación génica real, es también poco probable que se vieran reflejados en la descodificación del mensaje. Primero, tendrían que ocurrir en una región semánticamente relevante, hecho cuya probabilidad es baja considerando la proporción tan amplia de ADN sin mensaje evidente. Además, en el caso de los eucariontes, la mutación no debe ocurrir en un intrón, pues tampoco así modificaría el mensaje (salvo en los casos de empalme alternativo, que se revisará más adelante). En el caso contrario, esa modificación aún encontraría obstáculos para producir efectos considerables en el significado del mensaje, debido a la degeneración del código genético y a la existencia de regiones en las proteínas que soportan cambios de aminoácidos sin alterar su eficiencia considerablemente.

Con todo, el razonamiento anterior podría verse alterado al considerar que existen muchas observaciones de acumulaciones de mutaciones espontáneas en zonas específicas del genoma. A estas regiones del genoma propensas a mutar se les llama *hot-spots* o *sitios de alta recombinación* y se ha observado que, aunque principalmente aparecen en algunos mecanismos mutacionales provocados por la recombinación, también ocurren en fenómenos de mutación espontánea (Petes, 2001). Tomando en cuenta los puntos anteriores, se podría decir que una mutación completamente aleatoria en cuanto a su sitio de ocurrencia tiene bajas probabilidades de convertirse en variación o de tener efectos notables en el organismo; y sin embargo, es muy probable que las mutaciones no sean completamente aleatorias en ese respecto y, por lo tanto, tengan repercusiones verdaderamente relevantes en la variabilidad génica y genómica de los organismos.

En conclusión, la forma más simple de cambiar la información de los genes y de las secuencias de ADN en general son las mutaciones espontáneas, que la gran mayoría de las veces resultan en variaciones puntuales⁷. Existen, como se ha visto, varios procesos que pueden provocarlas, pero todos coinciden en carecer de complejidad y en depender altamente de la estocasticidad de las reacciones celulares. A su vez, las mutaciones espontáneas pueden tener distintas consecuencias en los organismos. Lo más común es que no tengan efectos fenotípicos considerables, ya sea debido a la degeneración del código genético, al bajo porcentaje de ADN con mensaje relevante o a la presencia de intrones. Sin embargo, como se mencionó antes, esto no significa que no sean una fuente de variación génica digna de ser tomada en cuenta en términos evolutivos.

Respecto a este último punto, es bien sabido que existe mucha variación génica escondida entre individuos (por lo menos en humanos, esto ya está bien documentado [Jorde y Wooding, 2004]). Además, las variaciones génicas puntuales son el fundamento de análisis evolutivos como el reloj molecular o

⁷ Maki (2002) menciona una mutación de mayor escala provocada por fenómenos espontáneos: la duplicación de secuencias cortas repetitivas. Al encontrarse con estas secuencias, la ADN polimerasa “tartamudea” y, a veces, produce una copia extra de ellas.

de teorías como el neutralismo. Frecuentemente, las variaciones intergénicas o intergenómicas utilizadas en dichos análisis son sustituciones o cambios en el marco de lectura de una sola base. Es posible observarlas comparando secuencias de distintos organismos o individuos. En esos casos, las mutaciones puntuales son claramente una de las fuentes más importantes para estas variaciones génicas neutrales o “escondidas”.

En resumen, las causas de las mutaciones de un solo nucleótido son:

1. Modificación de una cadena de ADN.
 - 1.1 Deslices de la polimerasa.
 - 1.2 Factores bioquímicos intracelulares.
 - 1.3 Factores mutagénicos externos.
2. Falla en la reparación del ADN.

Recombinación y reproducción sexual

El papel de la recombinación como fuente de variación es reconocido como uno de los más importantes. Múltiples análisis han concluido que la recombinación de genes es una de las formas más eficaces de generar variación en los organismos y que además resulta vital para los procesos evolutivos (Otto & Lenormand, 2002). Su crucial rol se puede visualizar incluso de manera intuitiva.

La recombinación es un proceso a través del cual fragmentos de cadenas de ADN se transfieren de un genoma a otro recíproca o no recíprocamente. El fenómeno de recombinación más conocido es el que ocurre durante la profase I de la meiosis, pero no es el único. Se sabe que también suceden eventos tipo recombinación durante la adquisición de cadenas de ADN del medio por parte de los procariontes, en la transposición de elementos móviles o en algunos tipos de virus de ARN (Lewin, 2008: 459).

En el caso de los procariontes, el genoma celular incorpora una cadena completa de ADN, ya sea plasmídica o lineal. No existe un intercambio *per se* de información, pero lo relevante es que la cantidad de información adquirida

por la célula receptora es mucho mayor que la que se adquiriría en un evento de mutación espontánea. Los textos de biología molecular mencionan a la recombinación como el proceso molecular a través del cual los procariontes incorporan ADN foráneo a su propio genoma. Sin embargo, el proceso mismo y sus implicaciones guardan considerables diferencias con la recombinación entre cromosomas homólogos que sucede en organismos eucariontes diploides. Por esta razón, la recombinación en bacterias se discutirá más adelante cuando se hable de la transferencia horizontal de genes como fuente de variación.

La recombinación entre cromosomas homólogos implica un verdadero intercambio de secuencias de ADN. La cantidad de información compartida varía con cada evento, aunque se ha observado que el número de puntos de intercambio es constante en una gran cantidad de especies (Thuriaux, 1977, citado en Otto & Lenormand, 2002). Con el fin de profundizar la discusión, mencionaré los rasgos centrales del proceso.

Durante la profase I de la meiosis, las cadenas de ADN se duplican como si fuesen a pasar por una mitosis regular. Se hacen visibles cromosomas formados por dos cadenas idénticas de ADN, a las cuales se les llama *cromátidas hermanas*. Puesto que los organismos diploides tienen dos copias ligeramente distintas de la misma información genómica, aparecen en ellos un par de cromosomas diferentes, conformados por un par de cromátidas hermanas cada uno. Por no ser iguales pero sí sumamente parecidos, a ese par de cromosomas se les califica como *homólogos*. Como resultado de ese evento de duplicación se tienen cuatro versiones de un mismo fragmento de genoma: un par de versiones son iguales entre sí (las cromátidas hermanas de un cromosoma), pero ligeramente distintas a las versiones del otro par (las cromátidas hermanas del otro cromosoma). El intercambio de secuencias ocurre entre dos cromátidas no hermanas. Por lo general, el sistema celular de recombinación reconoce secuencias homólogas dentro de las cromátidas no hermanas; de tal forma, el intercambio sucede en el mismo sitio en los dos cromosomas. El mecanismo de recombinación es tan fino que, aunque hay

una transferencia física de moléculas de ADN, no se pierde ni se gana una sola base en el proceso. Al final, las cromátidas que sufrieron recombinación ya no serán iguales a sus hermanas respectivas. En ese momento se tendrán cuatro secuencias de ADN verdaderamente distintas.

La profase I es sólo un estadio de los cuatro en que se divide a la meiosis, pero debido a la complejidad citológica y molecular de la recombinación, la profase I a su vez se divide en cinco estadios (FIGURA 2).

Durante el primero, llamado *leptonema*, se hacen visibles las cromosomas, y el sistema molecular de recombinación comienza el alineamiento de los mismos en busca de secuencias homólogas. En el *cigonema*, las cromátidas hermanas que se recombinarán se encuentran ya alineadas, y se dice que los

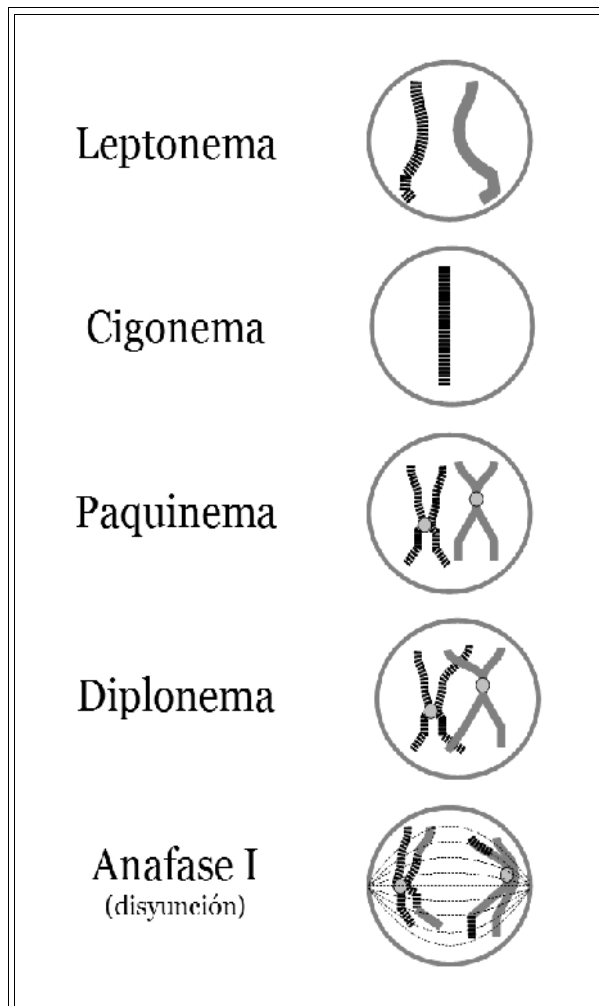


Figura 2. Las fases de la profase I, donde ocurre la recombinación, y la anafase I.

cromosomas están apareados. Al final de esta fase, se forma la conexión física entre ellos, conocida como complejo sinaptonémico. Este complejo se desarrolla por completo en el siguiente estadio: el *paquinema* (donde además se hacen visibles por completo todas las cromátidas). Es en este momento cuando ocurre el intercambio propiamente dicho de información. Una vez que las cromátidas hermanas comienzan a separarse, se inicia el *diplonema*, y se hacen visibles las zonas de intercambio en forma de puntos donde las cromátidas se mantienen unidas. A estos puntos se les llama *quiasmas*. El paso final es el comienzo de la alineación de los cromosomas

homólogos (todavía ligeramente unidos por los quiasmas) en el eje ecuatorial de la célula.

A diferencia de la mitosis, donde las cromátidas hermanas se separan, en la meiosis lo que se separan son los cromosomas homólogos anteriormente unidos por los quiasmas. De tal forma, después de la primera división meiótica, cada célula tendrá cromosomas conformados por un par de cromátidas hermanas, una de las cuales es recombinante. Después de la segunda división meiótica (en la que no hay duplicación de los cromosomas), cada célula gamética formada contienen una cromátidas informacionalmente única.

Como es posible observar, el potencial de la recombinación como fuente de variación es inmenso. Y si se acude a los detalles del proceso se pueden obtener conclusiones interesantes. Para empezar, la formación de los complejos sinaptonémicos, los puntos de recombinación, no parecen distribuirse en algún orden específico en los cromosomas. Existe, sin embargo, un cierto patrón de distribución en el que los complejos se forman en ciertas zonas con mucha frecuencia y en otras con poca. Se les ha llamado *sitios de alta o baja recombinación* (respectivamente). Se ha observado la presencia de ambas zonas en prácticamente todos los organismos que sufren recombinación. Se piensa que los sitios de baja recombinación probablemente se deban a la configuración de la cromatina en los cromosomas: allí donde el ADN está menos expuesto es donde aparecen con menor frecuencia los complejos sinaptonémicos. Por otro lado, la determinación de los sitios de alta recombinación no es tan clara. No se han asociado a alguna secuencia de ADN específica, sino que simplemente parecen surgir allí donde la cromatina permita que el sistema de recombinación tenga acceso al ADN (Petes, 2001).

Además de estos detalles de la distribución de los puntos de recombinación, otro punto digno de mencionar es el hecho de que aparezcan en cantidades relativamente constantes en distintas especies. Se ha observado en protistas, animales y plantas que el número de quiasmas por cada par de cromosomas es en promedio de 1.56, sin que sean factores de variación

considerables ni el tamaño del genoma ni el número de cromosomas ni el número de genes. Como hipótesis para explicar este hecho se sugiere que el número de quiasmas en cada par de cromosomas influye en la estabilidad de la conexión física entre ellos: a menor cantidad de uniones, es más probable que se separen prematuramente; con una mayor cantidad de uniones, los cromosomas podrían no separarse adecuadamente en la anafase (Baker *et al.*, 1976, citados en Otto & Lenormand, 2002). Esto significaría que, con todo, existe cierta limitación de variabilidad en la recombinación, por lo menos en cuanto a la cantidad de puntos posibles de intercambio se refiere.

Claramente, la recombinación es un proceso complejo, en el cual están involucrados una gran cantidad de sistemas enzimáticos celulares. Como tal, debe de haber tenido una larga historia evolutiva. Se ha especulado mucho sobre su origen, pero el detalle que más ha revelado algo sobre su origen es que otra de las funciones de este proceso (o bien, del sistema enzimático que lo efectúa) es reparar daños al ADN. Una secuencia recombinante comienza el procedimiento de intercambio luego de que se lleva a cabo un corte en las dos cadenas de la molécula de ADN; es en ese punto de ruptura donde el sistema de recombinación comienza a actuar. Durante la meiosis y otros momentos controlados de recombinación, existen enzimas encargadas de efectuar dichos cortes. Interesantemente, estas enzimas actúan también luego de que se reconoce un daño al ADN, generalmente en forma de secuencias irregularmente alineadas. El proceso molecular es prácticamente el mismo, pero los resultados son relevantemente distintos. El intercambio de secuencias efectuado en la reparación del ADN no tiene como resultado un cambio sino una recuperación de información. Se emplea una de las dobles cadenas de ADN para obtener la secuencia original y duplicarla en la molécula dañada (Lewin, 2008: 500; Petes, 2001).

Un detalle revelador es que ambas funciones del sistema de recombinación pueden ocurrir durante el mismo proceso. En algunos hongos, la proporción mendeliana se altera debido a un efecto conocido como *conversión génica*.

Cuando dos alelos son el blanco de los primeros pasos de recombinación

meiótica, se produce un alineamiento irregular debido a las ligeras diferencias entre sus secuencias. La célula reconoce esto como daño al ADN y efectúa un proceso de reparación. Al final, una o más de las células que heredaron el alelo en conversión no tendrá el alelo que le habría correspondido, sino que contendrá la secuencia del otro alelo (Lewin, 2008: 475).

El caso de la conversión génica es una muestra de que la concepción del sistema de recombinación como parte de un proceso de reparación celular permite que se descubran consecuencias insospechadas del proceso mismo. Sin embargo, una de las consecuencias para la variabilidad más importantes de la recombinación no se relaciona directamente con su doble función de intercambio y reparación. Al contrario, de manera análoga a lo que pasa en la mutación, donde un aparente error de duplicación es una fuente importante de variación, una de las fuentes de variación evolutiva más importantes derivadas de la recombinación depende de cierta ausencia, o quizá holgura, de exactitud en el proceso. Se le ha llegado a reconocer tanta importancia al fenómeno en cuestión que se ha postulado recientemente que la segregación independiente de genes y su posterior “barajeo” en los genomas no es la consecuencia de variabilidad más importante de la recombinación, sino que es, por sí misma, parte medular de un proceso generador de modificaciones genómicas de mayor envergadura: la duplicación de secuencias de ADN.

Duplicación de secuencias de ADN La recombinación comienza, como se ha dicho, con la alineación de secuencias homólogas de dos cromátidas no hermanas. Los sistemas enzimático de reconocimiento de secuencias homólogas se basan en el apareamiento entre las bases de las cadenas de ADN. Cuando las secuencias alineadas forman parte de cromosomas homólogos, la recombinación ocurre sin contratiempos y el intercambio de información es recíproco. Sin embargo, la existencia de un cierto tipo de secuencias repetitivas a lo largo de todo el genoma (que, como fue mencionado antes, se derivan, o propiamente son, elementos transponibles)

puede provocar que el alineamiento ocurra entre cromosomas no homólogos. Aún cuando el punto de intercambio no sea el adecuado, la recombinación no cesa de empezar, pues dos secuencias repetitivas pueden ser lo suficientemente iguales entre sí como para que se reconozcan como homólogas aunque no lo sean. Sin embargo, el resto de la información genómica que las flanquea es efectivamente distinto en mayor o menor grado. El resultado de esto es que cierta parte de la información genómica se duplicará al final de la recombinación, mientras que otro fragmento de información, en consecuencia, se perderá. La duplicación y supresión de secuencias tiene como consecuencia varios fenómenos importantes en cuanto a la generación de variación se refiere.

Primero, es posible que las secuencias repetitivas alineadas se encuentren dentro del mismo gen pero en posiciones distintas. Mientras esa posición sea dentro de los intrones del gen, el efecto alcanzado será el de una duplicación o el de un intercambio de posición de los exones. Esto es lo más usual, pero también puede suceder que los exones de cierto gen se dupliquen dentro de un gen distinto. Se llama a ese proceso, en general, *barajeo de exones*. Su mayor relevancia es que particulariza a los exones y los hace propensos a comportarse como elementos funcionales intercambiables entre sí. Con ello, se pueden formar proteínas nuevas a partir de combinaciones novedosas de dominios proteicos ya existentes. Se hipotetiza que por este proceso se han formado una gran cantidad de proteínas, pues una gran mayoría de ellas comparten dominios (codificados en exones específicos) pero en combinaciones distintas (Alberts *et al.*, 2004: 300).

Por otro lado, cuando las secuencias repetitivas blanco del alineamiento homólogo se encuentran flanqueando al mismo gen (y, en consecuencia, el alineamiento sólo está desplazado un gen de distancia), el resultado de la recombinación es que una de las dos cromátidas pierde el gen respectivo, mientras que la otra gana una copia extra. El fenómeno ocurrido en esta última cromátida se conoce en específico como *duplicación génica*, y se especula que ha tenido una relevancia mayúscula en la historia de la vida

(Alberts *et al.*, 2004: 299; Taylor y Raes, 2004; Gilbert, 2005: 821; Futuyma, 2005: 465, Lewin, 2008: 100). Mientras que las consecuencias del barajeo de exones pueden ser limitadas, el potencial evolutivo de la duplicación de genes parece revelarse como cada vez más grande con el paso de los años.

La idea de la necesidad de una duplicación de elementos hereditarios que permitiera la innovación sin riesgo para las características existentes estuvo rondando la biología desde principios del siglo XX (Taylor y Raes, 2004). Todos aquellos razonamientos se basaban, a grandes rasgos, en el principio según el cual un gen funcional está sujeto irremediablemente a las presiones selectivas del ambiente y es, por tanto, un blanco difícil para la fijación de mutaciones. Para que se tales presiones se relajen, debe pasar o bien una modificación del medio, o bien una duplicación del gen que le permita a una de las dos copias librarse de dichas presiones. Paralelamente, desde los años 40 se sospechó que la complejidad creciente de los organismos no era generada por variaciones de los genes existentes, sino por aparición de nuevos genes con nuevas funciones (Taylor y Raes, 2004).

En las últimas décadas se ha acumulado una cantidad enorme de evidencia sobre la existencia de duplicación de elementos informacionales, donde se incluyen exones, genes, genomas, cromosomas e incluso juegos haploides enteros de cromosomas (Taylor y Raes, 2004). La duplicación informacional a cualquier nivel tiene grandes efectos en los procesos evolutivos, en tanto es una fuente directa de innovación. Sin embargo, cada nivel de este fenómeno tiene sus propias causas. Los procesos celulares de recombinación pueden dar cuenta de los más básicos: duplicación de exones, de genes, de fragmentos más grandes del genoma, o incluso de rearrreglos de cromosomas enteros. El mecanismo es el mismo en todos los casos: un entrecruzamiento desigual que ocurre durante la alineación de las cromátidas no hermanas. Los diferentes grados de duplicación dependen del tipo y la posición de la secuencia alineada de manera no homóloga.

Más allá de la duplicación génica simple, también puede ocurrir una multiplicación o disminución del número de copias de cierto gen en el mismo

genoma cuando la secuencia alineada se trata de un gen (que necesariamente ya hubiera sido duplicado con anterioridad). Por lo general, las familias de genes agrupadas en regiones cercanas del genoma tuvieron su origen de esta manera. Éste es el caso de los genes para los receptores olfativos, que pertenecen a una sola familia pero presentan un distinto número de copias según la especie (desde 100 en el pez zebra hasta 1,000 en el humano y el ratón) (Taylor y Raes, 2004).

Si la secuencia alineada deriva de elementos transponibles, los cuales se distribuyen a lo largo de todo el genoma, los resultados del entrecruzamiento desigual pueden ser mucho más variables en magnitud. Dos ejemplos ya fueron mencionados: la duplicación de un gen por primera vez sucede cuando estas secuencias se encuentran flanqueando a un gen; o bien, de hallarse entre los intrones de un gen, los elementos duplicados (o perdidos) serían exones. Sin embargo, la duplicación no se limita a estos dos tipos de elementos. En un escenario extremo, donde las secuencias se encuentren en zonas lejanas del genoma, llegando a presentarse incluso en distintos cromosomas, el resultado es un rearrreglo general del genoma (Loonig *et al.*, 2002; Alberts *et al.*, 2004: 300).

Generalmente, cada uno de estos elementos duplicados diverge de su original con el tiempo. Los *pseudogenes* aparecen cuando un gen duplicado acumula tantas variaciones nocivas que acaba por perder su funcionalidad. Éste es también el caso de los genes de los receptores olfativos en los seres humanos; 50% de ellos son pseudogenes –y ello explica nuestra baja sensibilidad olfativa comparada con la de otros mamíferos, cuyos genes no perdieron su funcionalidad– (Taylor y Raes, 2004).

En contraste, los elementos duplicados frecuentemente adquieren nuevas funciones, que acaban por convertirse en parte esencial del organismo. Un ejemplo de esto son los genes de las opsinas en los primates del Viejo Mundo. La existencia de tres diferentes genes que codifican tres proteínas con propiedades espectrales distintas relacionadas con la recepción de luz en la retina permite que estos primates tengan visión tricromática. Los primates

del Nuevo Mundo, al sólo tener dos genes para opsinas, poseen visión dicromática. Puesto que un par de los genes de opsina de los primates del Viejo Mundo se encuentran en el mismo cromosoma, se ha postulado que surgieron de una duplicación ocurrida en uno de los genes que los primates del Nuevo Mundo aún conservan sin duplicar (Taylor y Raes, 2004).

En suma, la duplicación de información ha llegado a ser reconocida como una de las fuerzas más potentes en la evolución; se aleja considerablemente de ser una simple forma de mutación espontánea, del tipo que hemos revisado hasta ahora. Como se intuyó desde el principio, la duplicación permite ganar variación en un sistema sin perder ningún elemento original. Ésta es la característica más valiosa de este fenómeno.

Sin duda, el hecho de que la duplicación de información genómica sea una consecuencia frecuente de la recombinación nos dice mucho acerca potencial de variabilidad de este último proceso molecular. Por sí mismo es una gran fuente de variación genómica, pero en combinación con otros factores, como los elementos transponibles, se convierte en uno de los grandes motores generadores de variación genómica en la evolución.

Sexo La recombinación meiótica, pese a su gran potencial de variabilidad, es sólo uno de una serie de eventos que toman lugar durante la reproducción sexual y que, en conjunto, explican la gran cantidad de variación genética y fenotípica generada durante los procesos sexuales. Si se toma la meiosis como el punto de partida del proceso de reproducción sexual, la recombinación es el primero de los fenómenos fuente de variación. Pero una vez que los cromosomas de las células meióticas han pasado por los procesos correspondientes de intercambio de secuencias, tiene lugar otro fenómeno generador de variación: *la segregación cromosómica*.

El fenómeno de la segregación implica una modificación de la totalidad del material genómico que se transmite a la siguiente generación, no en el

sentido de un cambio en las secuencias, sino en el de un cambio en la *combinación* de los genes en un genoma dado. A grandes rasgos, el resultado de la segregación independiente y aleatoria de los cromosomas es la formación de células gaméticas con un juego haploide de cromosomas mezcla de los juegos de ambos padres. También puede ocurrir una segregación no independiente de los cromosomas, es decir, que más de un cromosoma homólogo se vaya a la misma célula gamética. Estos casos, en que se modifica el número cromosómico de la especie, se llaman *aneuploidía*, y suelen tener efectos fenotípicos mayores (Russell, 1998).

La segregación cromosómica, independiente o no, es un factor de variabilidad hereditaria que se equipara a la de la recombinación. Mientras mayor sea el número de cromosomas en las células de un organismo, menor será la probabilidad de que la combinación cromosómica de las células gaméticas hijas sea igual a la de alguno de los progenitores. Y aunque eso sucediera, la presencia de la recombinación aseguraría que la información transmitida no fuera la misma. Con ambos fenómenos en funcionamiento, la formación de células gaméticas con información siempre distinta es una certeza. Y de tal suerte, cada hijo es una variación que contiene una combinación nunca antes vista de la información genética heredada de toda su línea ancestral. Tal como menciona Lewin (2008: 459), la importancia evolutiva de la recombinación y la segregación cromosómica es que permiten que los genes se comporten como partículas independientes, cuyo resultado es la evaluación ambiental de cada gen por separado.

Por si fuera poco, existe un tercer evento que está también involucrado en la variabilidad resultante de la reproducción sexual. Cuando un espermatozoide y un óvulo se unen, se produce una fusión de sus contenidos llamada *singamia*. Este fenómeno es la concreción de dos distintas cadenas causales de generación de variación gamética que actuaron separadamente en cada padre. En la singamia se ven involucrados muchos factores y otro tanto de consecuencias. Para empezar, las relaciones de dominancia entre alelos sólo pueden determinarse una vez que los alelos en cuestión se hayan reunido

en el mismo genotipo. No es posible predecir por completo el comportamiento ni las consecuencias fenotípicas de los alelos de las células gaméticas de un solo padre; se precisan de ambos progenitores para comenzar a determinar el comportamiento conjunto de los genes. Y eso sólo puede ocurrir una vez que la singamia ha tomado lugar. Lo contrastante de este fenómeno con respecto a los dos mencionados anteriormente es que mientras que en la recombinación y la segregación cromosómica los factores ambientales no tienen mayor injerencia, en la singamia se pueden ver involucrados muchos fenómenos fuera de los organismos. En esencia, un evento de singamia es resultado de la selección sexual y sus infinitas complicaciones relativas a cada especie, las cuales tienen una influencia mayúscula en las probabilidades de que ciertos genomas se encuentren. Puede influir por igual la dinámica mecánica, citológica o tisular del proceso de reproducción sexual *per se*. En vista de la presencia de estos fenómenos extrínsecos a los organismos, la singamia se tratará implícitamente como parte de los procesos de reproducción diferencial, discutidos en apartados posteriores. Mientras tanto, lo que se debe tomar en cuenta es que la variabilidad de una población sexual está influida por estos tres fenómenos — recombinación, segregación y singamia— propios de su forma particular de reproducción.

Un punto de discusión sobre el sexo digno de mencionarse es aquel que trata sobre las ventajas evolutivas que conlleva la reproducción sexual y sus fenómenos fuentes de variación. La primera observación que se suele señalar en el debate es que la reproducción sexual implica una gran cantidad de esfuerzo por parte de los organismos que la llevan a cabo. Al mismo tiempo, también es cierto que la gran mayoría de las especies vivas se reproducen sexualmente. Por consiguiente, la pregunta principal del análisis es ¿por qué es el sexo un fenómeno tan extendido si parece costar tanto? O planteado de otra forma, ¿las ventajas del sexo sobrepasan su costo?

A primera vista, esta pregunta puede plantear una paradoja. Piénsese, por ejemplo, en un paisaje de adecuación de Wright. Cuando un organismo ha

llegado a la cima de un pico de adecuación, cualquier variación lo llevará a un estado de menor adecuación. En una población tal, la reproducción sexual sólo puede ser dañina pues continuamente aleja a los organismos nuevos del pico de adecuación, más rápidamente de lo que lo haría la simple mutación puntual.

No obstante la aparente paradoja, la refutación de este argumento surge también de manera intuitiva. Basta pensar en dos características tanto de dicho paisaje como del proceso de reproducción sexual mismo. Por un lado, no hay nada más lejos de la realidad que un paisaje de adecuación permanentemente estático. Aunque se puede argumentar que las condiciones climáticas no se modifican sensiblemente en períodos cortos de tiempo, la incorporación de los factores bióticos del ambiente en la concepción de lo que significa “condiciones ambientales”, nos lleva a la conclusión de que la complejidad de las relaciones e influencias recíprocas entre organismos generan un ambiente continuamente cambiante (Otto y Lenormand, 2002). Por otro lado, el hecho de que la reproducción sexual pueda producir más variación que la sola mutación puntual es de igual forma un factor crucial para entender su permanencia y ubicuidad en la historia de la vida.

Relevancia de la recombinación y el sexo

Las implicaciones hereditarias de la recombinación y la reproducción sexual son lo suficientemente grandes como para alcanzar campos muy diversos de la biología. Además de las disciplinas que claramente necesitan considerar a la recombinación un proceso central, como serían la genética, la genética de poblaciones o la biología molecular, diversos campos de la biología que tratan con un nivel jerárquico más alto de los sistemas vivos también han comenzado a aceptar la centralidad de su papel como fuente de variación.

Por ejemplo, según Posada *et al.* (2002), la incorporación de la recombinación en los análisis sistemáticos conllevaría fuertes cambios de paradigma en la visualización de las historias evolutivas. Donde generalmente se presenta un árbol para mostrar las relaciones entre especies,

con la incorporación de la recombinación se dibujaría en su lugar un esquema reticulado. Cada evento de recombinación, es decir, donde hubiera intercambio de información en los ancestros, se representaría como líneas que convergen en la misma rama, aunque tuvieran de inicio origen diferente. Desde mi punto de vista, este mismo esquema se puede comparar a los árboles genealógicos tradicionales. Como es bien sabido, en ellos se incluye la historia genética de cada individuo considerando a ambos padres, lo cual es lo más cerca que se puede llegar al hecho de incorporar la recombinación en un esquema filogenético. En ese sentido, los árboles filogenéticos que consideraran a la recombinación (u otros procesos sexuales) terminarían siendo una combinación de los esquemas filogenéticos tradicionales y los genealógicos. Claramente, incluir todos los eventos sexuales es una imposibilidad práctica, pero de alguna forma se tendría que desarrollar el modo de reconocer los más importantes para la historia del organismo.

Al considerar que la vasta mayoría de organismos estudiados desde un punto de vista filogenético se reproducen sexualmente, resulta evidente que los eventos de recombinación se deben incluir al menos en cierto grado. Desafortunadamente, esto conlleva muchas complicaciones, tal como Posada *et al.* lo han señalado (2002); de inicio, las herramientas actuales apenas y son útiles para esos fines. Al mismo tiempo, es importante notar que los diferentes niveles a los que ocurre el intercambio genético no tienen las mismas implicaciones prácticas para la reconstrucción de las historias evolutivas. En la reproducción sexual sucede un tipo de recombinación, que, sin embargo, no es la única. En la transferencia horizontal de información también se lleva a cabo una forma de recombinación. En esencia, ambos son procesos de intercambio de secuencias, y es por ello que se les considera equivalentemente. Pero mientras que los eventos de recombinación dentro de una población se pueden pasar por alto sin mayores consecuencias en los análisis filogenéticos, el intercambio (o donación) de información genética entre especies distintas no se puede obviar tan fácilmente. Interesantemente, un esquema filogenético como el que ha sido propuesto para representar las

historias evolutivas incorporando eventos de recombinación, es decir, un esquema reticulado, guarda mayúsculas semejanzas con los esquemas que pretenden incorporar a la transferencia horizontal de genes en los estudios sistemáticos.

Esta comparación resulta comprensible cuando se visualiza, no sin controversia, a la reproducción sexual como otro medio de transferencia horizontal (Posada *et al.*, 2002). En el caso de la recombinación, la transferencia no sucede de individuo a individuo, como se concibe tradicionalmente, sino que ocurre a lo largo de por lo menos dos generaciones. En ese sentido, es una transferencia horizontal y vertical.

Supóngase un escenario en el que cierta pareja de organismos contienen un fragmento de información A y A' respectivamente. En un evento de transferencia horizontal común, uno de los dos organismos se quedaría con los dos fragmentos, A y A': ambos pedazos de información coexisten en el mismo organismo.

Ahora, tómense esos fragmentos de información como dos cromosomas homólogos. En un evento de reproducción sexual, el organismo con el cromosoma A lo reúne con el cromosoma A' del otro organismo, pero esta reunión sucede hasta la siguiente generación, en un tercer individuo. En él, los cromosomas ahora también coexisten. Es una transferencia vertical porque requiere de un paso generacional, pero también es de cierto modo horizontal porque la información de dos individuos distintos se reúne en uno. Para los efectos de los estudios sistemáticos de largo alcance, no existe gran diferencia en que esa transferencia haya ocurrido con una generación de diferencia y es por ello que se le considera plenamente horizontal, y de ahí la semejanza que guardan los esquemas que incorporan la reproducción sexual y los que aceptan la transferencia horizontal de genes. Con todo, no hay que perder de vista que los primeros sólo involucran intercambio entre individuos de la misma especie, mientras que en los segundos es posible, y quizá hasta frecuente, la transferencia entre individuos de distintas especies, reinos o dominios.

Todo este análisis de las complicaciones que conlleva el reconocimiento de la reproducción sexual y sus fenómenos asociados como fuerzas evolutivas de mayor importancia pone de manifiesto un argumento más a favor de una visión variacionista de la evolución. Indudablemente, y al igual que sucede con todos los avances científicos, el valor de obtener un conocimiento sobre las historias evolutivas detallado y con mayor grado de acercamiento a los fenómenos reales sobrepasa con creces el esfuerzo aplicado para superar las dificultades prácticas implicadas. Sin embargo, aún ahora esta certeza no parece motivar más que a una minoría de científicos. En ese sentido, el caso de la recombinación y el sexo es un buen ejemplo de lo crucial que resulta el análisis de las fuentes de variación en los estudios evolutivos y de la actitud general por evadirlo.

Transferencia horizontal genética

La transferencia horizontal, en su sentido más amplio, es la transmisión recíproca o no recíproca de información genética entre dos individuos con cualquier grado de parentesco evolutivo. Como se mencionó anteriormente, para los fines de los estudios sistemáticos la reproducción sexual cae laxamente dentro de esta definición. Sin embargo, también vale la pena discutir la transferencia horizontal *per se*, aquella que ocurre entre dos individuos sin que intermedie la producción de una nueva generación.

En esencia, la transferencia horizontal implica que el genoma de un organismo acepta fragmentos de un genoma de otro organismo y los incorpora eficazmente en su sistema de duplicación y traducción.

Tradicionalmente, este fenómeno se asocia con los procariontes, pero en años recientes se han encontrado evidencias de este fenómeno en eucariontes también (Syvanen, 1994; Keeling y Palmer, 2008). Debido a las características de ambos grupos, la transferencia horizontal tiene distinto grado de influencia evolutiva en cada uno. Sin embargo, para muchos ya no es posible

descartar automáticamente la presencia de este fenómeno en todos los reinos de seres vivos ni la consideración del mismo como una fuerza evolutiva relevante (Syvanen, 1994; Gogarten y Townsed, 2005; Keeling y Palmer, 2008).

Es ya bien aceptado que, entre los procariontes, la transferencia horizontal de genes constituye una fuerza evolutiva sumamente importante. Ello se pone de manifiesto al considerar que estos organismos cuentan con al menos dos medios especializados y uno indirecto para adquirir secuencias de ADN de origen foráneo.

El medio indirecto se llama *transducción* y es mediado por un vector viral. Los virus utilizan un proceso análogo a la recombinación para insertar sus secuencias de ácidos nucleicos en los de su hospedero. Ese mecanismo tiene cierto grado de ambigüedad, de modo que cada vez que una secuencia viral se incorpora al genoma bacteriano y posteriormente se separa con el fin de extender la infección, puede ocurrir que se lleve consigo fragmentos de secuencias del genoma bacteriano. Estas secuencias transportadas son incorporadas en genomas de otras bacterias y, gracias a la maquinaria viral que garantiza la expresión de las proteínas de dichos agentes infecciosos, es altamente probable que la expresión de los genes bacterianos transportados y transferidos se lleve a cabo fácilmente.

El primer mecanismo especializado es el que se lleva a cabo incorporando secuencias de ADN libres en el medio. Es nombrado *transformación*. Generalmente, las secuencias libres se encuentran en forma de plásmidos, que son cadenas circulares pequeñas de ADN que contienen uno o más genes. Una vez que la bacteria ha recogido la cadena libre de ADN, dentro de la célula se efectúa un tipo particular de recombinación llamada de sitio específico. A diferencia de la recombinación homóloga, en la recombinación de sitio específico no se necesita alinear secuencias homólogas de ADN, sino que solamente se requiere de una secuencia corta de ADN en el genoma receptor reconocida por el sistema de recombinación. En ese punto de la cadena se lleva a cabo un corte y se inserta la secuencia transferida.

El último mecanismo de transferencia horizontal entre procariontes es la *conjugación*. En este proceso se ven involucrados dos individuos bacterianos, puesto que la transferencia sucede directamente de uno a otro. La transmisión se da a través de una estructura celular de conexión llamada pili, que se extiende de una bacteria a otra y permite el paso de las cadenas de ADN entre ellas.

De estos tres mecanismos, únicamente la transducción es fortuita: depende de los mecanismos de un organismo distinto. En contraste, tanto la transformación como la conjugación requieren maquinarias moleculares especiales y un papel activo de los organismos involucrados. Éste es un detalle revelador, puesto que la mera presencia de esas maquinarias nos habla de la importancia y la antigüedad de este fenómeno. Aunque sólo es un indicio, el hecho de que los procariontes cuenten con sistemas especializados para compartir la información horizontalmente nos dice también que la transferencia horizontal es un fenómeno frecuente entre este grupo de organismos.

Y en efecto, el análisis filogenético bacteriano ha demostrado que la transferencia horizontal entre procariontes es excesivamente común. Como botón de muestra, en un estudio reciente se hizo la comparación de los genes de tres cepas de una misma especie bacteriana, *Escherichia coli*, y sólo alrededor de 40% resultaron ser comunes a las tres (Welch *et al.* 2002). Se postula también que las etapas tempranas de la evolución estuvieron marcadas por un constante intercambio genético entre individuos de dominios diferentes, lo que explicaría en parte que los genes informacionales de los eucariontes se asemejen con los de las arqueobacterias mientras que los operacionales tengan más relación con los de las eubacterias (Alberts *et al.*, 2004: 303).

La insistente propuesta, mencionada en la sección anterior, de esquematizar la evolución procarionte como una red, al contrario de la arborea usada tradicionalmente desde tiempos de Darwin, es señal de lo

aceptada que ha llegado a ser la transferencia horizontal en la evolución procarionte (Hilario y Gogarten, 1993; Doolittle, 1999).

En contraste, la idea de la presencia de transferencia horizontal en eucariontes sigue siendo objeto de un vigoroso debate. El escepticismo general sigue fortalecido por varias razones; entre ellas, Keeling y Palmer mencionan el fiasco que resultó ser la declaración de que en el borrador preliminar de la secuenciación del genoma humano se habían encontrado genes que sólo tenían parentesco con genes bacterianos (2008). Además, dicen los autores, el extendido estudio de la transferencia horizontal en procariontes ha acaparado la atención de ese tipo de análisis.

Pese a esta reticencia, la explicación más satisfactoria para el acontecimiento evolutivo más importante para los eucariontes, su origen mismo, implica un tipo de transferencia horizontal en sentido amplio: la simbiogénesis. El origen de las células con mitocondrias y con cloroplastos se explica con este fenómeno, pero análisis recientes sugieren que ocurrió más de una vez en la historia temprana de los eucariontes (evidentemente, tanto los cloroplastos como las mitocondrias debieron tener por separado su propio evento de endosimbiosis, pero las conclusiones de dichos estudios no se limitan a este par de sucesos). Dentro del reino Protista se ha encontrado evidencia de múltiples eventos de endosimbiosis: algunos grupos cuentan con plásmidos de hasta tres orígenes distintos (Keeling y Palmer, 2008). Lo más relevante de estos fenómenos de endosimbiosis es que son seguidos de un proceso de transferencia horizontal masiva de genes que va de los genomas organélicos a los genomas nucleares. Hasta el momento, no se ha sugerido un proceso específico que explique este fenómeno, pero se menciona a los elementos transponibles como probables factores (Keeling y Palmer, 2008).

Fuera del reino Protista, al día de hoy sólo se han encontrado casos aislados de transferencia horizontal de genes entre los genomas nucleares de otro tipo de eucariontes. En sus genomas organélicos, en cambio, se cuenta con el paradójico caso de la aparente alta frecuencia de transferencia

horizontal entre las mitocondrias de las plantas terrestres, en contraste con la virtual ausencia de dicho fenómeno entre sus cloroplastos.

En los animales, por su parte, resulta evidente que, gracias a la temprana separación de las líneas germinal y somática, la transferencia horizontal, de ocurrir, tendría un espectro de influencia evolutiva muy limitado.

Para algunos, no es necesario repensar la imagen de las relaciones evolutivas en la evolución eucarionte. Se esgrime por un lado el argumento de que la preponderancia de este fenómeno no es tan amplia como para incidir negativamente en los esfuerzos de construcción de árboles. Más bien, la atención tendría que ser centrada en identificar los genes que han tenido una historia evolutiva propia (debido a transferencia horizontal) y evitar definitivamente su uso como marcadores filogenéticos. En una etapa posterior, se podría usar el análisis filogenético de dichos genes para verificar los eventos de transferencia horizontal (Keening y Palmer, 2008).

En otro sentido, también se sugiere que se puede concebir a la transferencia horizontal como una fuente de variación más (Syvanen, 1994). En ese caso, la nueva información adquirida estaría sujeta a la misma dinámica que la información novedosa obtenida por otros medios tales como la mutación o la recombinación; pero, a diferencia de éstas, los genes obtenidos por transferencia horizontal conllevarían un potencial beneficioso mayor puesto que ya habrían sido probados y seleccionados por el ambiente anteriormente en otros organismos (Syvanen, 1994).

En efecto, y de acuerdo con la postura defendida en esta tesis, la transferencia horizontal puede concebirse como una fuente de variación génica y genómica extrínseca a los organismos. Es necesario, por consiguiente, plantearse otras preguntas referentes a sus características y consecuencias.

En cuanto a la magnitud de la variación, no es posible comparar a una mutación puntual con la adquisición de un gen o grupo de genes, que es el grado de información que más frecuentemente se intercambia en la transferencia horizontal. Por otro lado, ¿puede realmente equipararse la

recombinación a la transferencia horizontal, tal como lo visualizan los estudios filogenéticos a gran escala?

En otro sentido, si la transferencia horizontal fuera la fuente de nueva variación proveniente de fuera de la población, ¿es posible visualizarla como un tipo de migración, en el sentido de la genética de poblaciones tradicional? En este caso, lo cierto es que la nueva información adquirida no necesariamente sería un alelo nuevo; muy probablemente, se trataría de un gen nuevo. ¿Cómo tendrían que cambiar los modelos para adaptarse a este fenómeno? La genética de poblaciones podría ayudar a dilucidar el destino evolutivo en la población de los nuevos genes adquiridos. Pero también se pueden usar otros enfoques para la misma pregunta.

Se sabe, por ejemplo, que en los procariontes es más común la transferencia de genes relacionados con las operaciones metabólicas que con los procesos informacionales. Se ha sugerido como explicación los diferentes grados de complejidad que presenta cada grupo de genes: puesto que los genes operacionales mantienen una menor cantidad de relaciones entre ellos, es más probable que se adquiriera uno de ese tipo que uno del tipo informacional, los cuales suelen tener una compleja red de relaciones con numerosos otros genes (Jain *et al.*, 1999). Esta misma explicación se podría extender a cualquier grupo de organismos propensos a recibir información foránea. Mientras más complejo sea el sistema de genes y proteínas receptor, menor será la probabilidad de que se incorpore con éxito un nuevo gen. En este caso, el nuevo gen se vería demasiado desconectado del sistema de relaciones existente en el organismo y no tendría posibilidad de incidir en él.

Sin embargo, al mismo tiempo, mientras menos complejo sea el sistema receptor (y mayor la probabilidad de incorporación del nuevo gen) también será menor la probabilidad de que ese gen se convierta en un elemento necesario y, por tanto, será muy probable que termine perdiéndose. Consistentemente con lo anterior, un estudio realizado en los genes transferidos de un género bacteriano encontró que la estancia de la mayoría de ellos en su nuevo genoma fue, en efecto, efímera (Keening y Palmer, 2008).

Lo anterior es solamente uno de los grupos de factores que se deben tomar en cuenta para el análisis del destino de los genes transferidos. Otro grupo es, por supuesto, el de los involucrados en la relación con el nuevo ambiente. Esta cuestión abre muchas interrogantes inquietantes. Una de ellas tiene que ver con la adecuación de los nuevos genes. Gogarten y Townsed (2005) se preguntan si no es posible que también se transfieran genes neutrales. Si, como es más probable, los organismos no tienen manera de evaluar la conveniencia, en términos de adecuación, de recibir un determinado gen, entonces inevitablemente adquirirían tanto genes beneficiosos como neutrales e, incluso, perjudiciales.

La influencia en la adecuación de cualquiera de los tres casos es necesariamente distinta a la de casos análogos debidos a mutaciones. Una mutación puntual puede ser perjudicial porque es factible que descomponga la función regular del gen que afecte. La probabilidad de que sea perjudicial o neutral es mayor a la de que sea beneficiosa. Pero, en contraste, la influencia perjudicial, si es que tuvieran alguna, de los genes adquiridos por transferencia horizontal no tendría que ver con la descomposición de la función de los genes existentes, sino con la alteración de la dinámica intergénica por la inclusión de un nuevo elemento (que tampoco tendría por qué estar descompuesto). En este caso, es sumamente difícil predecir cómo se comportará un gen transferido en una nueva red de relaciones. Su influencia no necesariamente tiene que ser perjudicial, ni tampoco pequeña.

En suma, la transferencia horizontal, evidentemente, no es una manera de generar nueva variación génica; toda la información no es más que intercambiada. Sin embargo, su importancia se asemeja a la de la recombinación: es una fuente de variación a un nivel más arriba de la génica, porque implica cambios en la información genómica misma. Los genes transferidos no son entidades que nunca antes hayan existido (como sí lo son las variaciones generadas por mutaciones), pero en el momento de relacionarse con todo un nuevo conjunto de genes, se convierten en un motor generador de variación genómica (por crear combinaciones distintas de genes)

y fenotípica (por su posibilidad de generar grandes modificaciones en el fenotipo).

Tal como lo demuestra el origen de los eucariontes, la transferencia horizontal puede no ser un fenómeno excesivamente común en la historia de la vida, pero definitivamente es un factor poderoso con altas probabilidades de modificar sensiblemente el curso de la evolución.

Elementos transponibles

En diversos lugares de los párrafos anteriores se mencionó el último de los fenómenos causantes de variación génica y genómica que serán discutidos en este texto: los elementos transponibles. El hecho de haber sido referidos constantemente en las secciones anteriores es señal del grado de influencia que estos elementos tienen en otros fenómenos causantes de variación. Tal parece ser su importancia, que recientemente se ha postulado que los elementos transponibles podrían constituir la fuente más importante de variación a este nivel (Lewin, 2008). La discusión siguiente tratará de poner de manifiesto las características de los elementos transponibles por las que consecuentemente se llega a afirmar lo anterior.

Los elementos transponibles, también llamados móviles, son secuencias de ADN o ARN capaces de moverse dentro de una misma célula, desprendiéndose de su sitio original en el genoma e insertándose en algún otro. Existen de varios tipos según las enzimas que utilicen o el medio de información que empleen, pero el rasgo central y más relevante para la generación de variación es que, a través de su capacidad de movimiento, promueven una gran cantidad de generación de nueva información genética o rearrreglos de la existente.

Todos los elementos móviles emplean un proceso molecular llamado recombinación de sitio específico. Como su nombre lo indica, las enzimas encargadas de este proceso reconocen determinadas secuencias cortas, hacen

un corte en ese sitio y, finalmente, incorporan allí la secuencia del elemento transponible.

Se pueden clasificar en dos grandes clases: los que son secuencias de ADN que contienen genes codificantes para las enzimas de transposición y los que llevan a cabo la transposición por medio de una retrotranscriptasa y un molde de ARN. Los primeros parecen encontrarse en todos los seres vivos; los segundos son exclusivos de eucariontes.

Los *transposones*, como también se les llama de manera genérica a los elementos móviles del primer tipo, pueden variar en tamaño y contenido. Debido a la relativa holgura con que el sistema enzimático de los transposones los separa del genoma, suele suceder que se lleven consigo fragmentos, unidades o hasta grupos de genes. Esta característica permite que los elementos transponibles sean considerados uno de los principales factores en la transferencia horizontal. Se sabe que en el nivel procarionte, muchos transposones portan genes que otorgan resistencia a ciertos antibióticos (Alberts *et al.*, 2004).

Además, la actividad de estos elementos promueve rearrreglos y modificaciones en la misma expresión de la información genómica: puesto que el comportamiento de un gen depende también de su posición (por su relación con promotores u otras secuencias reguladoras), la transposición de un gen o la inserción de un elemento transponible en medio de la secuencia de un gen o de su secuencia reguladora puede tener consecuencias considerables en la expresión y en la relación de dicho gen con otros.

Los transposones, con o sin genes ajenos, suelen encontrarse a lo largo de todo el genoma y en numerosas copias. Su capacidad de multiplicación se debe a que en ocasiones la secuencia de ADN es duplicada antes de insertarse. También se multiplican empleando los mecanismos moleculares de duplicación o de reparación del ADN (Feschotte y Pritham, 2007). Una gran parte de los transposones insertados en los genomas han acumulado una gran cantidad de mutaciones y en consecuencia han perdido su capacidad de movimiento. Dentro del genoma de cada especie distinta se mantiene activo

un porcentaje distinto de elementos transponibles: en el genoma del ratón se encuentran activos varios transposones, pero en el del humano, no (Feschotte y Pritham, 2007).

Interesantemente, las diferencias en los elementos transponibles de cada especie no se limitan al estado de su actividad. De inicio, cada especie carga en su genoma con un porcentaje distinto de ADN proveniente de elementos móviles. Algunas especies llegan a tener hasta 90% de secuencias de origen transposónico en la totalidad de su genoma (*Vicia faba* L.), mientras que otras cargan con apenas un 14% (*Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh) (Lönnig & Saedler, 2002). Además, no todas los genomas contienen secuencias derivadas del mismo tipo de elemento transponible: mientras que todas las secuencias de origen transposónico del genoma de *Trichomonas vaginalis* son de tipo transposones de ADN, *Saccharomyces cerevisiae* sólo contiene secuencias derivadas del otro tipo: los retrotransposones (Feschotte y Pritham, 2007).

Los *retrotransposones* son elementos móviles que primero requieren ser transcritos a ARN. A continuación, la retrotranscriptasa, codificada dentro de su misma secuencia, produce copias en ADN a partir de esa cadena de ARN. Finalmente, las nuevas cadenas de ADN pasan por el mismo proceso de incorporación al genoma que las de los transposones. Los virus de ARN efectúan un proceso de incorporación al genoma con prácticamente el mismo sistema enzimático. Es por ello que se piensa que los retrotransposones tienen su origen en ellos.

La retrotranscriptasa puede producir varias copias de una secuencia de ADN a partir de una sola cadena de ARN. En consecuencia, los retrotransposones suelen encontrarse ampliamente multiplicados en el genoma. Como ejemplo se tiene a una secuencia retrotransponible llamada LINE-1; las copias de esta única secuencia constituyen 15% de todo el genoma humano (Alberts *et al.*, 2004)

La retrotranscriptasa no es excesivamente discriminante con las secuencias que transcribe a ADN. Como consecuencia, en ocasiones transcribe ARN mensajeros de genes diversos que no necesariamente corresponden a un

retrotransposón. El resultado es la incorporación al genoma de la secuencia de un gen sin intrones ni regiones reguladoras y con todas las características de un ARN mensajero (una cola de poliA y una caperuza). Por estas características, son fácilmente reconocibles en el genoma. Es frecuente que sean blanco de mutaciones constantes debido precisamente a que carecen de elementos necesarios para su correcta expresión o su expresión en absoluto. En consecuencia, con el tiempo pierden su calidad de gen funcional. A las secuencias que han sufrido dicho proceso se les llama *retropseudogenes*.

Consecuencias evolutivas de los elementos transponibles Como puede deducirse de sus características, los elementos móviles tienen el potencial de ser una fuente importante de generación de variación y, al mismo tiempo, factores indirectos en otros procesos causantes de variación. Para empezar, puede hablarse de su influencia tanto a nivel horizontal como vertical.

La capacidad de incorporar genes ajenos a sus secuencias es un probado factor en la transferencia horizontal de genes en procariontes y se piensa que puede serlo también en eucariontes. Además, que los virus de ARN compartan prácticamente los mismos mecanismos de inserción al genoma que los retrotransposones no solamente nos sugiere un origen común de ambas entidades, sino también nos habla del alcance que han tenido los virus como promotores de intercambio de información horizontal entre las especies.

Por otro lado, la dinámica de los elementos transponibles activos dentro de un genoma, es decir, verticalmente, tiene una muy amplia gama de repercusiones. Feschotte y Pritham (2007) señalan tres consecuencias de variabilidad evidentes de la actividad de los elementos transponibles.

En primer lugar, los elementos móviles son capaces de inactivar por completo un gen cuando se insertan en el medio de la secuencia codificante, o bien de modificar su expresión cuando se incorporan a alguna región regulatoria de dicho gen. Esta modificación puede ser permanente o pasajera, según si el elemento transponible vuelve a moverse o no. En el segundo caso,

es altamente probable que el gen afectado obtenga variaciones con respecto a su estado original. Es decir, los elementos móviles también pueden generar variantes nuevas de un gen específico.

En segundo lugar, los elementos transponibles funcionan como blancos portátiles de recombinación homóloga. El alineamiento necesario para comenzar dicho proceso puede llevarse a cabo entre dos copias de un elemento móvil, las cuales no necesariamente se encuentran en regiones homólogas de los cromosomas. Como consecuencia de esto se produce el entrecruzamiento desigual, el que a su vez genera los diversos fenómenos de variabilidad mencionados anteriormente (barajeo de exones, duplicación génica y rearrreglos cromosómicos).

De entre estos fenómenos, la duplicación génica no parece ser el único que tenga repercusiones evolutivas relevantes. Desde hace años se ha hablado del potencial de los rearrreglos cromosómicos como medio de especiación. Sin embargo, fue hasta que se descubrió que los elementos móviles eran su principal promotor cuando se comenzó a considerar seriamente a esta idea como línea experimental de investigación. Luego de ver la ubicuidad y tan influyente dinámica de los elementos móviles, no es descabellado hipotetizar que los rearrreglos cromosómicos promovidos por ellos son frecuentes y, por ende, poseedores de un papel relevante en los procesos de especiación y generación de taxones superiores (Lönnig y Saedler, 2002).

Finalmente, la tercer consecuencia de variabilidad hasta ahora intuida de los elementos transponibles es la de servir como material codificante y no codificante utilizable como materia prima para nuevos genes o regiones reguladoras.

Como puede verse, a diferencia de las mutaciones espontáneas, la generación de variación causada por los elementos transponibles es un proceso mucho más dinámico y con un grado de influencia mucho mayor. Baste un ejemplo más: debido a su propensión a multiplicarse indiscriminadamente, los elementos móviles podrían ser el principal factor determinante del tamaño

de los genomas, en otras palabras, la solución a la paradoja del valor C^8 (Feschotte y Pritham, 2007).

Como se ha dicho, los elementos transponibles son en sí mismos una causa intrínseca de variación génica y genómica y, al mismo tiempo, son factores importantes en otros fenómenos que generan variación. Por esta razón, resulta evidente pensar que su grado de actividad en cada especie debe de tener consecuencias en su variabilidad, es decir, en la propensión a variar de la especie. Lönnig y Saedler (2002) han planteado, en ese tono, que uno de los factores de la permanencia morfológica de los fósiles vivientes se debe a la ausencia de elementos transponibles activos en su genoma.

Lo que es más, y como también se señaló anteriormente, no es necesario que los elementos móviles se encuentren activos para que su influencia de variabilidad se haga notar, tal como lo demuestra el papel que, en su calidad de secuencias inactivas, representan como blancos para la recombinación homóloga desigual, con todas las repercusiones evolutivas que este fenómeno conlleva.

Aunque se conocen con considerable detalle los procesos moleculares empleados por los elementos transponibles (Feschotte y Pritham, 2007), apenas se está comenzando a descubrir el potencial que tienen en la variación génica y genómica. Es probable que resulte ser mucho mayor del pensado. Y es por ello que incluso después de una discusión tan somera como la aquí presentada, ya no parece demasiado aventurada la afirmación postulada al principio de la sección: los elementos transponibles podrían revelarse como la fuente más importante de variación genómica.

Conclusiones preliminares

Lo que se ha revisado hasta ahora son los fenómenos que cambian la secuencia de ADN en los genomas de los seres vivos. No son pocos, como

⁸ Que se refiere al hecho de que la cantidad de ADN nuclear en una especie no se corresponde directamente con la complejidad orgánica (Greilhuber, *et al.*, 2010).

pudo verse, ni tampoco son parecidos en su grado de influencia fenotípica o evolutiva.

Para dejar en claro los puntos de este capítulo y facilitar su uso en posteriores discusiones, recapitularé las fuentes de variación mencionadas y los fenómenos variacionales relacionados con cada una de ellas:

1. Mutación espontánea

1.1 Modificación puntual de una sola cadena del ADN

1.1.1 Duplicación inexacta por deslices de la polimerasa

1.1.2 Factores mutagénicos internos (dinámica bioquímica intracelulares)

1.1.3 Factores mutagénicos externos

2. Falla en la reparación del ADN

2. Procesos sexuales

2.1. Recombinación homóloga

2.1.1. Intercambio recíproco de secuencias

2.1.2. Intercambio no recíproco de secuencias

2.1.2.1. Barajeo de exones

2.1.2.2. Duplicación génica

2.1.2.3. Duplicación de fragmentos genómicos

2.1.2.4. Rearreglos cromosómicos

2.2. Segregación cromosómica

2.2.1. Segregación independiente de los cromosomas

2.2.2. Segregación no independiente de los cromosomas

2.2.2.1. Aneuploidía

3. Transferencia horizontal

3.1. Entre individuos del mismo reino

3.1.1. Procariontes

3.1.1.1. Transducción

3.1.1.2. Transformación

3.1.1.3. Conjugación

3.1.2. Eucariontes

3.1.2.1. Transferencias entre parásito y huésped

3.2. Entre individuos de diferentes reinos

3.2.1. Simbiogénesis

3.2.1.1. Transferencias entre organelo y núcleo

3.2.1.2. Transferencias entre organelo y organelo

3.2.2. Transferencia de origen no simbiótico

4. Elementos transponibles

4.1. Transposones de ADN

4.2. Retrotransposones

Variación en la expresión génica

El hecho de haber delimitado la sección anterior meramente a la variación en las secuencias de nucleótidos sugiere de inmediato el nivel que debería ser analizado en los siguientes párrafos: la variación en la expresión de la información guardada en esas secuencias.

La variación a este nivel se refiere a las distintas maneras en que la información génica y genómica puede ser leída, interpretada o regulada por el organismo que la posee, pero es también crucial que esas diferencias puedan ser heredadas de algún modo.

Todos estos fenómenos, como es de suponer, van ocurriendo conforme los organismos se desarrollan o son factores directos que regulan tal proceso. Sin embargo, el desarrollo está también influido por factores extrínsecos, es decir, ambientales. Además, los factores extrínsecos continuamente influyen en la forma en que los organismos adultos utilizan su información génica como respuesta al medio, esto es, en su homeostasis. Por ello, opté por no incluir dichos factores en esta sección. La discusión subsiguiente, por tanto, está limitada a los factores intrínsecos de los organismos que regulan la expresión de sus genes y que son susceptibles de ser heredados.

Estos fenómenos podrían clasificarse como aquellos que solamente ocurren antes de que el mensaje codificado adquiera significado fenotípico (en términos de la biología molecular: pre-traducción), pero esto sería una visión muy limitada, pues en cada uno de estos procesos se necesitan de manera esencial productos propiamente fenotípicos (sistemas enzimáticos, proteínas reguladoras, compuestos bioquímicos) que son al mismo tiempo resultado y causa.

En la biología contemporánea existe un concepto que podría amoldarse adecuadamente al enfoque mencionado: la epigenética. El estudio de los fenómenos llamados epigenéticos se ha popularizado tanto que, en fechas recientes, han sido postuladas incluso nuevas ideas evolutivas fundamentadas en ellos (véase, por ejemplo, Jablonka y Lamb, 1995). No cabe duda que estos

fenómenos constituyen un interesantísimo caso de la herencia biológica (y, por tanto, de la variación); sin embargo, la euforia inicial con que fueron abordados provocó que el significado mismo del término se viera envuelto en un remolino de imprecisiones y definiciones *ad hoc* (Jablonka y Lamb, 2002; Bird, 2007). Por esa ambigüedad, y por la abundancia de fenómenos que el término mismo contiene, prefiero alejarme de él y ceñirme estrictamente a los fenómenos que regulan la expresión de los genes a un nivel por encima de ellos, pero por debajo de la aparición de rasgos fenotípicos. Analizaré tres de ellos: las modificaciones perdurables de la cromatina, la regulación de y por ARN, y las redes genómicas de regulación.

Modificaciones cromatínicas perdurables

Uno de los primeros reguladores de la expresión de la información génica es su accesibilidad física, es decir, la capacidad que puedan tener los sistemas enzimáticos de transcripción de interactuar con la cadena de ADN.

Las moléculas de ADN en los núcleos celulares se encuentran en diferentes grados de compactación. El mayor grado de compresión se alcanza durante la duplicación celular; los cromosomas son la forma más compacta que pueden adquirir las moléculas de ADN (Alberts *et al.*, 2004). En contraste, durante la interfase la información contenida en el ADN está transcribiéndose y traduciéndose constantemente. No sería posible expresarla si las moléculas de ADN se mantuvieran compactadas; es por ello que el grado de compactación del ADN varía según la región del cromosoma y la necesidad de expresión de genes determinados.

La estructura de compactación del ADN se llama cromatina. Está compuesta por la doble cadena y por proteínas específicas. Las proteínas que más abundan en la cromatina son las histonas, que se encuentran formando complejos octaméricos. La unión de un complejo de histonas con el fragmento de una cadena de nucleótidos se conoce como nucleosoma; en él, la molécula de ADN se enrolla alrededor del octámero proteico. Los nucleosomas se suceden a lo largo del genoma, se enrollan sobre sí mismos y

finalmente pueden alcanzar el mayor grado de empaquetamiento, que es el de los cromosomas (Alberts *et al.*, 2004; Lewin, 2008).

Mientras más condensada esté una región genómica, menos activa se espera que se encuentre. A las regiones de la cromatina de ese tipo se les conoce como *heterocromatina*. En cambio, a las regiones activas en expresión, y que guardan poco grado de compactación, se les conoce como *eucromatina*.

El punto central del control de la expresión génica es el grado de accesibilidad a los genes que la cromatina, por su nivel de compactación, les permite a los sistemas celulares de transcripción. Ese nivel, a su vez, está determinado por señales químicas que desencadenan los procesos de empaquetamiento y desempaquetamiento (Alberts *et al.*, 2004; Lewin, 2008). Dichas señales químicas pueden marcar tanto a las histonas (modificaciones post-traducción) como al ADN mismo. Se han descritos marcas de varios tipos, pero dos parecen ser las más relevantes (Lewin, 2008):

Acetilación: Consiste en la adición de un grupo acetilo a las histonas. Está relacionada con la activación de la expresión génica. También ocurre durante la duplicación celular. En esencia, las histonas acetiladas modifican la estructura de la cromatina de tal modo que permiten el paso de las enzimas de transcripción o de duplicación a la cadena de ADN.

Metilación: La metilación, que es la adición de grupos metilo a las histonas o a los nucleótidos, se ha relacionado con la inactivación de la expresión génica. Por lo pronto, se sabe que la heterocromatina está metilada en sus proteínas, en sus nucleótidos o en ambos.

La metilación de las histonas y la metilación del ADN utilizan cada una distintos sistemas enzimáticos. Sin embargo, ambos fenómenos de metilación están íntimamente relacionados: las marcas metílicas en las histonas pueden llamar a los sistemas enzimáticos de metilación del ADN y viceversa.

Lo más relevante sobre el fenómeno de metilación es que es perdurable a lo largo de generaciones mitóticas y meióticas (Bird, 2002; Lewin, 2008). Es muy probable, por tanto, que la metilación sea el proceso más frecuente de

inactivación génica en la diferenciación celular durante el desarrollo (Bird, 2002).

El proceso por el cual se mantienen los arreglos regulares de metilación está mediado por una enzima: la ADN-metiltransferasa. Cuando reconoce sitios en el genoma con una marca metílica en una sola de las cadenas, esta enzima añade la misma marca en la cadena complementaria (Lewin, 2008). De esta forma, el ADN puede duplicarse indefinidamente y sus arreglos regulares de metilación se conservarán. A la par, existen enzimas que metilan al ADN *de novo*, pero hasta ahora no se ha encontrado la forma en que dichas enzimas discriminan las zonas que marcan, o si existe discriminación alguna en realidad (Bird, 2002).

Los procesos de marcaje y preservación del marcaje de la cromatina están involucrados en aquellos momentos en los que haya expresión diferencial de genes. Pero estos momentos pueden ocurrir a dos niveles: uno, durante la diferenciación celular en el desarrollo individual, donde se necesita que cada tipo de célula exprese su propio conjunto de proteínas; o dos, en las diferencias inter-individuales, pues es probable que algunas diferencias fenotípicas entre dos individuos (de una misma población o de distintas especies) se deban a sus niveles propios de expresión génica. En consecuencia, al descifrar el arreglo del marcaje cromatínico de cierto genoma, se debe identificar la proporción de ese marcaje que corresponde al que otorga identidad celular y al que otorga identidad individual o de especie.

Este segundo tipo de marcaje, el que confiere rasgos fenotípicos, es el que más converge con los intereses del presente análisis, en tanto que es una fuente de variación individual. Además, cabe esperar que las fuerzas evolutivas que determinaron los arreglos de marcaje propios de cada individuo o de cada especie también hayan tenido posterior influencia en la determinación de los arreglos de marcaje de tipos celulares; también el desarrollo de cada individuo es único.

Precisamente es desde el punto de vista del desarrollo que se vuelve complejo concebir la forma en que estos marcajes cromatínicos se conservan a través de las generaciones celulares e individuales. De la Casa-Esperón y Sapienza (2003) nos recuerdan que hay que pensar en la fertilización y el desarrollo embrionario como el fenómeno donde dos células muy especializadas (óvulo y espermatozoide), cuyos marcajes son muy distintos, originan a una célula totipotencial (el cigoto), que debe perder una gran cantidad de estas marcas cromatínicas para adquirir la cualidad que la distingue.

Puesto que se sabe que realmente existen marcas cromatínicas que pueden transmitirse entre generaciones, eso significa que durante el “borrón y cuenta nueva” que sucede en la fertilización no todos los genes pierden sus marcas. En concordancia con ello, un fenómeno ya bien conocido de herencia parental diferencial, la *impronta genómica*, resultó ser consecuencia de dichos arreglos regulares y procesos de marcaje, más específicamente, de la metilación (De la Casa-Esperón y Sapienza, 2003; Lewin, 2008,).

La impronta genómica es el nombre que se les dio a los fenómenos de expresión diferencial determinados por el sexo del progenitor donante del alelo. Desde el punto de vista de las marcas cromatínicas, esto significa que los cromosomas de la madre y los cromosomas del padre tienen distintos arreglos de metilación, y en consecuencia, distintos niveles de expresión de sus genes. Esto provoca que aunque dos alelos sean iguales en secuencia, tengan distintos efectos fenotípicos.

La impronta genómica ha sido encontrada de manera amplia entre los seres vivos y se sabe que tiene distintas funciones en cada caso (De la Casa-Esperón y Sapienza, 2003). Esta amplia distribución y la importancia que parece tener para la célula el preservar estos arreglos unicromosómicos de marcaje pueden explicarse presuponiendo que la transcripción diferencial de alelos no es su única función (De la Casa-Esperón y Sapienza, 2003). Se han encontrado indicios de que las diferentes marcas entre los cromosomas homólogos se utilizan para identificarlos como tales. Esto permite que en la

recombinación meiótica las cromátidas hermanas se alineen con la que les corresponde, y, por otro lado, que en las células somáticas la reparación del ADN por medio de recombinación no ocurra entre cromátidas hermanas, y provoque con ello mezclas dañinas de información génica (De la Casa-Esperón y Sapienza, 2003).

Lo que dicho análisis nos dice es que la impronta genómica no sólo es una fuente de variación individual, sino una característica variable por sí misma (a partir de aquí esta cualidad se revelará ubicua en los distintos fenómenos de variabilidad). En la medida en que cada cromosoma tenga un mayor de grado de marcaje propio y, por tanto, sea más distinguible de su homólogo, los fenómenos de aneuploidía en la meiosis o de reparación defectuosa en las células somáticas disminuirán. Suponiendo que este rasgo puede estar sujeto a presiones selectivas del ambiente, es razonable pensar que ha pasado por una evolución propia (De la Casa-Esperón y Sapienza, 2003). Al mismo tiempo, conforme las diferencias de marcaje cromosómico sean menos acentuadas y más heredables, se convierten en una fuente más poderosa de variación en la expresión génica.

Fuera de lo relevante que puede resultar la conservación del marcaje cromatínico, es también esencial comprender cómo es que los organismo lo adquieren en primer lugar. ¿Va variando poco a poco con cada generación, y se somete a selección en cada caso? ¿O acaso existen factores que pueden ir determinándolo? Como dije anteriormente, no se sabe con exactitud por qué medios moleculares adquiere la cromatina su marcaje *de novo*. Sin embargo, esto no ha sido un factor disuasivo para que aparezcan especulaciones evolutivas de gran interés.

Piénsese, por ejemplo, que el marcaje molecular que ocurre durante la diferenciación celular, así como el empaquetamiento y desempaquetamiento cotidiano del ADN de cada célula, son determinados por estímulos externos a la célula. Los sistemas enzimáticos de ambos fenómenos responden a estímulos ambientales. En el caso del desarrollo, la respuesta a estos

estímulos se conserva a lo largo de cada linaje celular específico, gracias a la capacidad de los sistemas enzimáticos que interaccionan con la cromatina de conservar los arreglos regulares de marcaje. La pregunta que surge inmediatamente es si ese mismo proceso puede ocurrir para determinar los arreglos de marcaje individuales, aquellos que son heredados a cada generación. ¿Pueden los estímulos ambientales determinar a largo plazo la expresión de los genes?

Jablonka y Lamb (1995) sostienen que es posible. Y lo que es más, acertadamente proponen que esto puede llegar a constituir un nivel propio de variación individual, con sus fuentes y procesos correspondientes.

Independientemente de la comprobación o refutación de su hipótesis, lo cierto y notable es que los procesos de marcaje cromatínico son relevantes en la determinación de la variación fenotípica individual. Tanto pueden generar más variación, al promover mutaciones o aneuploidías según el grado de marcaje unicromosómico, como pueden disminuirla, al silenciar genes o regiones genómicas enteras.

Regulación de y por el ARN mensajero

Puede decirse que la variación fenotípica comienza en la formación de proteínas codificadas en los genes, pero, como es bien sabido, la transmisión de la información gen-proteína está mediada por el ARN mensajero (ARNm). Los procesos de modificación que esta molécula sufre, también llamados cambios post-transcripción, son necesarios para que su mensaje pueda ser leído por el ribosoma. No obstante, algunos de esos procesos hacen variar el mensaje cifrado original que el ADN guarda y, en consecuencia, pueden generar una mayor cantidad de variación fenotípica de la que podría estar contenida sólo en los genes.

Tal como sucede con el marcaje de la cromatina, la mayoría de las modificaciones post-transcripción toman lugar como parte de los procesos celulares regulares, donde se necesitan productos proteicos específicos en un momento determinado. Sin embargo, también algunos de estas modificaciones

están involucradas en el desarrollo o en la formación de sistemas fenotípicos complejos; esas son las que atañen a esta discusión. Además, debido a que se han descubierto una gran variedad de modificaciones post-transcripción, es necesario restringir la mención a algunos pocos; así, de todos los procesos post-transcripcionales que pueden hacer variar el mensaje de los genes, en esta sección sólo comentaremos dos: el empalme alternativo y la edición del ARN mensajero.

Se sabe, además, que al nivel del ARNm también puede existir regulación de la expresión. Las moléculas que median esta regulación son también formadas por ARN, y el fenómeno en general es conocido como interferencia mediada por ARN (iARN); las moléculas de origen endógeno que influyen directamente en este proceso se llaman microARN. Ambos serán mencionados en este apartado.

El descubrimiento de la iARN y los microARN, junto con el reconocimiento del potencial de variabilidad que tienen los ARNm, nos lleva a concebir al universo de este ácido nucleico, con todas sus interacciones, modificaciones y repercusiones en el fenotipo, como un nivel de variación por sí mismo. Se ha planteado incluso que sus repercusiones son tan grandes que podrían explicar la paradójica relación entre el número de genes y la complejidad de los organismos (Graveley, 2001; Modrek y Lee, 2002; Licatalosi y Darnell, 2010). Lo que es más, pensar que la regulación de la variabilidad del ARNm y su subsecuente expresión puede estar determinada por la misma dinámica del ambiente genómico y que por tanto puede ser heredable, nos conduce a plantearnos preguntas evolutivas importantes. De todo ello se hablará en esta sección.

Empalme alternativo Normalmente, todos los ARN mensajeros que contienen intrones los pierden antes de ser transportados al citoplasma. Esto es lo que se conoce como empalme⁹, y se lleva a cabo gracias a la acción de un complejo ribo-enzimático llamado *empalmosoma*, *ayustosoma* o *esplíceosoma*.

⁹ Conocido en inglés como *splicing*. Ha sido traducido al español como “empalme”, “corte-empalme” o “ajuste” (Rubio Cardiel, 1989).

Este complejo reconoce ciertas secuencias de un par de nucleótidos en los extremos de los intrones, corta la doble cadena y la vuelve a unir dejando solamente en el ARNm a los exones (Lewin, 2008).

A través de este proceso, los ARN mensajeros llegan a contener la información propia de las proteínas cuyos genes fueron transcritos en primer lugar. Por medio de excluir a los intrones, que en la mayoría de los casos son secuencias sin significado protéico, los ARNm obtienen un mensaje con sentido, que puede ser leído directamente por el ribosoma utilizando el código genético.

Debido precisamente a esta importancia para la conservación del mensaje génico, es que resulta sorprendente saber que existen muchos casos donde los ARNm varían de información, según el proceso de emplame por el que pasen. Esa conservación o elisión de diferentes fragmentos del gen recién transcrito a ARN (o *pre-ARNm*) se conoce como *empalme alternativo*.

El *empalme alternativo* puede llevarse a cabo en diferentes maneras, todas involucradas en distintas elecciones de intrones o exones del pre-ARNm. Nilsen y Graveley (2010) las han clasificado en cuatro principalmente (FIGURA 3): 1) elección de un sitio 5' alternativo de empalme, 2) elección de un sitio 3' alternativo de empalme, 3) inclusión o salto de un paquete de exones, y 4) retención de intrones.

En combinación, estas formas de variar el resultado regular del empalme generan potencialmente una inconmensurable cantidad de variedad protéica. El caso del gen *Dscam* de *Drosophila melanogaster* ilustra esto: puede generar, gracias al empalme alternativo y a la edición de ARN, más de 38,000 transcritos distintos, número que sobrepasa el doble del número total de genes del organismo (14,500 aproximadamente) (Nilsen y Graveley, 2010). En ese mismo tono, Graveley (2001) señala acertadamente que si cada gen pasara solamente por un evento alternativo de empalme, la diversidad protéica sería dos veces mayor que la diversidad génica.

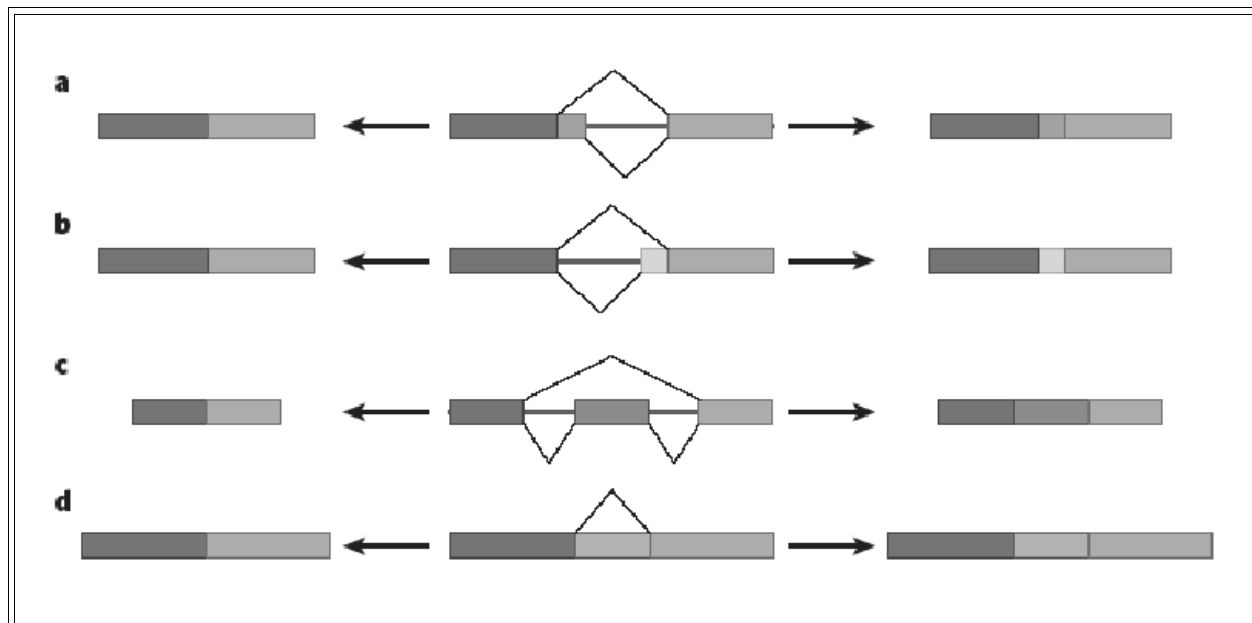


Figura 3. Diferentes alternativas para el proceso de empalme: a) sitio 5' alternativo; b) sitio 3' alternativo; c) inclusión o salto de un paquete de exones, y d) retención de intrones. La columna del centro ilustra los distintos pre-ARNm. Cada línea delgada señala las opciones de empalme: las líneas superiores resultan en los ARNm de la columna izquierda, y las inferiores en los de la columna derecha. Tomado de Nilsen y Graveley, 2010.

Evidentemente, dicha cantidad potencial de variación protéica debe ser confrontada con los productos proteicos reales, y debe determinarse hasta que grado éstos son resultado del empalme alternativo. Además, se tendría que constatar que cada isoforma real tiene una función clara en el organismo y no es resultado de un error de empalme (Modrek y Lee, 2002).

Afortunadamente, se han encontrado muchos casos de empalme alternativo con funciones claras en diversos organismos eucariontes y se espera que su número siga creciendo. Interesantemente, se han encontrado muchos más casos en mamíferos que en nematodos o en moscas (Nilsen y Graveley, 2010). Esto acumula evidencia para afirmar que el empalme alternativo no es un proceso azaroso ni resultado de errores del empalmosoma, sino que en efecto puede explicar una parte de la complejidad fenotípica. De hecho, aunque superficialmente, se han ya descubierto varias formas de regulación de este proceso (Nilsen y Graveley, 2010).

De entre lo notable de mencionar acerca de estos procesos de regulación, se encuentra el hecho de que están determinados no sólo por estímulos ambientales inseperados, sino por un conjunto bien delimitado y pequeño de proteínas que se unen al ARN. La concentración y expresión relativa de estas proteínas, que pueden tanto inhibir como promover el empalme alternativo, parecen ser específicas de cada tejido (Nilsen y Graveley, 2010). Se puede inferir, por tanto, que los patrones de formación de ARNm alternativos están determinados intrínsecamente y que pueden jugar un papel importante en aquellos procesos biológicos que precisan de una expresión diferencial controlada, como es el caso el desarrollo. O bien se puede ir más allá y conjeturar que las opciones de empalme alternativo pueden explicar mucho de las diferencias fenotípicas entre los individuos de una especie o de distintas especies (Nilsen y Graveley, 2010).

En todo caso, el empalme alternativo ha resultado ser un fenómeno revelador sobre la amplia posibilidad de generar variación a nivel post-transcripción. Para determinar adecuadamente su importancia, haría falta seguir estudiando los factores que determinan su regulación y delimitar el grado de heredabilidad de dichos factores, así como de las opciones resultantes. Con ello, se podría incluir indudablemente a este fenómeno como una de las fuentes de variación fenotípica más importante, que, sin embargo, sólo es uno de los tantos procesos que pueden modificar el mensaje transcrito en el ARNm. A continuación, hablaré de otro de ellos.

Edición del ARN Una vez que un transcrito de ARN ha adquirido su configuración exónica final, o durante ese mismo proceso, puede suceder una serie de procesos enzimáticos que modifican aún más la información que alberga. Al conjunto de ellos se les llama *edición del ARN*.

En general, este tipo de modificaciones post-transcripción implican la sustitución, modificación, eliminación o adición de uno o más ribonucleótidos del ARNm. En una amplia gama de organismos se han descubierto varios fenómenos de este tipo, entre los que se incluyen

conversiones de citidina a uridina o viceversa en mitocondrias y cloroplastos de plantas, inserciones de guanosina en virus de ARN, inserción de múltiples residuos de citidina o de dinucleótidos, así como eliminaciones del trinucleótido AAA, en el ARN mitocondrial y ribosómico del hongo mucilaginoso *Physarum polycephalum*, conversión de citidina a uridina en el ARN ribosomal de la mitocondria de *Dyctiostelium discoideum*, y, finalmente, conversiones de citidina a uridina en el ARN mensajero de la apoliproteína B de los mamíferos, así como conversiones de adenosina a inosina en una gran cantidad de transcritos de estos organismos (Nishikura, 2006). De igual forma, pueden suceder eventos de poliadenilación alternativa, entre otras modificaciones de las regiones no traducidas (Licatalosi y Darnell, 2010).

Como puede inferirse, los procesos de edición de ARN que modifican los nucleótidos codificantes parecen ir en contra del principio básico de preservación del mensaje génico. Pero si, como parece ser el caso, estos procesos están regulados intrínsecamente (Nishikura, 2006; Licatalosi y Darnell, 2010), entonces la edición del ARN se convierte en otra fuente más de variación fenotípica.

Por su parte, los distintos fenómenos de edición de las regiones no traducidas de los transcritos de ARN pueden tener un papel en la regulación de la traducción, ya sea silenciándola o permitiendo que suceda (Licatalosi y Darnell, 2010).

Como es de esperar, la edición del ARN y el empalme alternativo están cercanamente relacionados: la conversión o inserción de nucleótidos al transcrito primario de ARN puede crear nuevos sitios de empalme ausentes en la secuencia génica original. De igual forma, se ha encontrado (Nishikura, 2006) que la edición del ARN guarda relación con un tercer grupo de procesos que influyen en la dinámica traduccional: la interferencia mediada por ARN y microARN.

iARN y microARN El descubrimiento de que la dinámica del universo del ARN es un factor de regulación genética en sí mismo implica una serie de

reformulaciones y reflexiones sobre la complejidad de ambos procesos. En la regulación mediada por ARN están involucrados una gran cantidad de complejos enzimáticos, así como varias especies de moléculas de ARN, muchas de las cuales están codificadas en el genoma de los organismos. Si se toma todo ello en consideración, el panorama del papel verdadero del ARN en sus distintas formas se vuelve mucho más amplio, al tiempo que se hace necesario plantear nuevas preguntas. Comencemos por mencionar las características generales de la regulación mediada por ARN.

A principios de la década pasada se dieron muchos casos desconcertantes de silenciamiento de la expresión génica luego de administrar a los organismos ARN homólogo a los genes silenciados. Con el tiempo y un profundo estudio, se estableció que había un sistema molecular común a todos estos fenómenos; se reveló que suponía enzimas que interactuaban con el ARN y por ello fue nombrado interferencia mediada por el ARN.

Los siguientes son los puntos centrales del proceso, según Agrawal *et al.*, 2003, y Mello y Conte Jr., 2004. Como componentes disparadores de este fenómeno se descubrieron ciertas especies de ARN de doble cadena, o dsARN. Estas cadenas dobles, de longitud variable, son reconocidas por un complejo enzimático llamado DICER, que se une a ellas y las fragmenta en trozos más pequeños de longitud constante, que fueron denominados ARN de interferencia pequeños, o siARN. Estos fragmentos, a su vez, son reconocidos por otro complejo enzimático, llamado RISC, el cual separa las dos cadenas, se queda con sólo una y la utiliza para unirse de manera homóloga a ARN mensajeros que se encuentren en el citoplasma. Una vez que se realiza el reconocimiento entre bases, el RISC corta la cadena del ARN mensajero reconocido. Los fragmentos resultantes son reconocidos por la célula como aberrantes y pasan por un proceso de degradación enzimática, o bien, algunos de ellos son utilizados como molde por una ARNpolimerasa que vuelve a producir dsARN, con lo cual inicia el proceso otra vez y, por ende, lo amplifica.

Esta regulación sucede al nivel post-transcripción de ARN: los dsARN desencadenan el proceso; se producen siARN, que a su vez son utilizados por enzimas que interactúan con el ARN; los fragmentos aberrantes sirven para sintetizar más dsARN, y así sucesivamente. Sin embargo, se ha encontrado que algunas de estas reacciones provocan cambios en la cromatina que inhiben la transcripción de los genes silenciados en primer lugar por la iARN (Agrawal *et al.*, 2003; Mello y Conte Jr., 2004).

Podría parecer que este fenómeno no es muy relevante para la variabilidad de los organismos y que sólo está involucrado en procesos homeostáticos de expresión diferencial. Que la fuente original de lo ARNdc se determinará como externa (de origen viral o insertada experimentalmente) refuerza esta visión y en su momento sugirió una función inmunológica para este proceso. Sin embargo, existe otra fuente de ARNdc que es completamente endógena: los *microARN* (Mello y Conte Jr., 2004; Pillai, 2005).

Esta clase de ARN está codificada en el genoma y, una vez transcrito, forma estructuras de tallo-asa, pero no deja de pasar por el mismo procesamiento que los ARN mensajeros de los genes codificantes de proteínas (Pillai, 2005). Una vez que salen al citoplasma, el sistema de la iARN los reconoce como dsARN y activa la vía de silenciación correspondiente (Mello y Conte Jr., 2004; Pillai, 2005). Además, los *microARN* pueden ser reguladores de la traducción sin necesidad de recurrir a la vía de la iARN; se unen a las regiones no-codificantes 3' (3'-UTR) de los ARN mensajeros, produciendo efectos varios de inhibición traduccional (Pillai, 2005; Zhao y Srivastara, 2007).

En combinación, los *microARN* y la iARN pueden concebirse como un sistema de regulación endógeno que seguramente se revelará cada vez más complejo con el paso de los años. Al estar codificados en el genoma, los *microARN* son sujetos del mismo tipo de regulación transcripcional que los genes de proteínas. Esta regulación, a su vez, puede estar mediada por otras

clases de reguladores, ya sean más ARN u otros productos peptídicos (Zhao y Srivastara, 2007). Consecuentemente, los microARN y demás elementos de la regulación por ARN son propensos a mutar y a sufrir los mismos procesos de variabilidad que otras secuencias en el genoma. Sin embargo, a diferencia de las secuencias que codifican proteínas, los genes de los ARN reguladores tienen efectos más drásticos, como lo ejemplifica el caso de las ovejas Texel (Clop *et al.*, 2006) ya mencionado en la sección sobre variación genética.

Con todo ello, puede inferirse que la regulación por ARN no es solamente un método de defensa inmune o un sistema de expresión diferencial homeostática, sino que seguramente tiene un amplio papel en la regulación del desarrollo de los organismos (Zhao y Srivastara, 2007).

Tomando en cuenta todos estos puntos, se pone de manifiesto el potencial rol que el universo del ARN juega en los procesos evolutivos. Es un nivel de variación en sí mismo (tiene sus propias formas de variar) y además es una fuente para otros tipos de variación, como la génomica o la fenotípica. Como veremos más adelante, esta interacción e influencia recíproca es compartida entre todos los fenómenos involucrados en la variabilidad.

El caso particular de la iARN y los micro ARN, donde la transcripción de los reguladores es regulada por otros elementos que muy seguramente son también regulados por otros, puede aunarse a otros procesos de control de la expresión génica y guiarnos con facilidad hacia el siguiente tema: las redes genómicas de regulación.

Redes genómicas de regulación

Sistemas de interacción complejos donde los elementos que los componen guardan un arreglo definido de interrelación entre sí pueden encontrarse en diversos lugares, desde sistemas químicos de autocatálisis hasta modelos de interacción social humana (Gross y Blasius, 2008). De nuestro interés son aquellos sistemas que aparecen en los seres vivos y, principalmente, las redes

genómicas de regulación (existen más sistemas biológicos con forma de red, como las redes neuronales o las ecológicas [Gross y Blasius, 2008]).

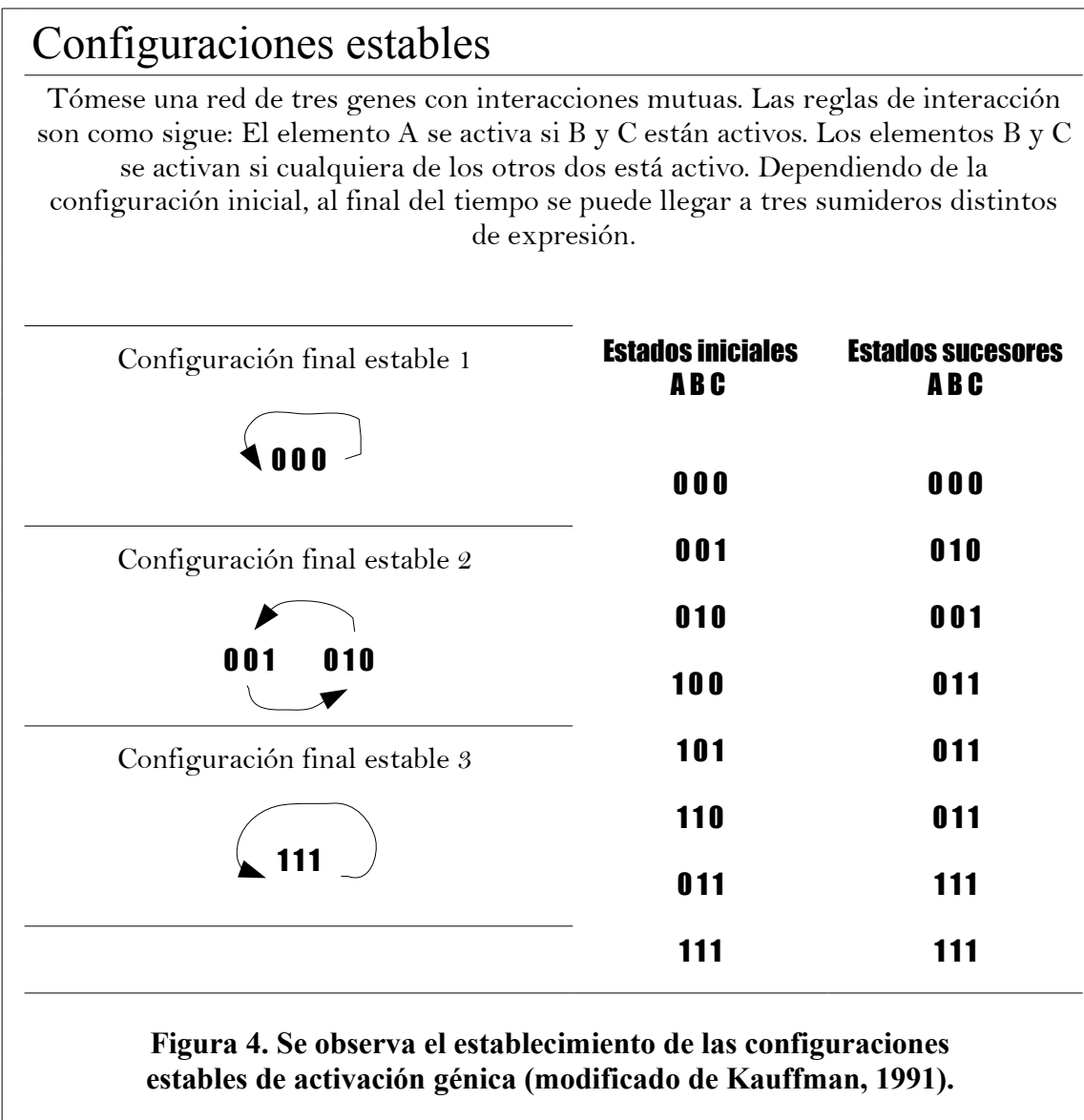
En el modelo de las redes genómicas de regulación se propone que cada gen o cada elemento regulador es un *nodo* de la red; mientras que cada relación que guarda con otros elementos es un *nexo* (Kauffman, 1993; Gross y Blasius, 2008). Gráficamente, estas relaciones se pueden representar en la forma de una red: los nodos presentan nexos entre sí; la forma en que están conectados estos elementos se llama *topología* de la red (FIGURA 5).

Antes que formar topologías azarosas, parece que las redes (genómicas y de otros tipos) tienen formas bien definidas. A un primer nivel, se pueden identificar conjuntos relativamente simples de interrelación entre los nodos que se presentan regularmente con la misma forma: se les ha llamado *motivos* (Alon, 2007). Más aún, estos motivos pueden formar *módulos*: “componentes relativamente autónomos cuyos elementos internos presentan un alto grado de interconexión (Wagner *et al.*, 2007)”. Sin embargo, pese a esta aparente autonomía de sus partes, en realidad las redes mantienen conexiones entre todos sus elementos y esto les otorga características inherentes como la robustez.

Las redes genómicas en particular siguen este perfil y además pertenecen a un tipo de redes presentan autoorganización (Kauffman, 1993; Gross y Blasius, 2008). S. A. Kauffman (1993) desarrolló a fondo esta idea y propuso una dinámica para las redes que está muy involucrada en la generación y restricción de variación. Su modelo se describe a continuación.

Los genes de un genoma son objeto de regulación de expresión por medio de factores expresados por el mismo genoma. En un modelo ideal, cada gen tiene un estado activo, en el que se expresa, y uno inactivo, en el que no se expresa. El modelo de Kauffman toma como punto de partida que cada estado de un gen está determinado por los estados de los genes con quienes tiene interacción. Además, la interacción entre ellos es recíproca. De tal modo que, con el paso del tiempo, el perfil de expresión de la red de genes va cambiando, pues cada gen responde a lo que hacen sus pares y viceversa. Lo

interesante es que, al final, la red llega espontáneamente a una configuración estable de expresión diferencial, la cual es llamada *sumidero* (FIGURA 4). Es difícil que la red salga de un sumidero de expresión una vez que ha llegado a uno. Se necesitarían modificaciones en los genes, no sólo de estado de actividad, sino principalmente en las reglas de interacción. Kauffman propone que la cantidad de sumideros calculados para una red hipotética que incluyese a todos los genes de una especie, sería la misma cantidad que la de sus tipos celulares. Cada tipo celular tiene una perfil estable de expresión, el cual proviene de las reglas lógicas de interacción entre sus genes y el estado inicial de actividad.



En fechas más recientes, se ha comprobado la pertinencia de este enfoque al comprobar con modelos matemáticos y de manera empírica que los perfiles de expresión génica de células especializadas de algunos organismos multicelulares coinciden en efecto con los sumideros predichos para sus redes genómicas (el trabajo de Chaos *et al.*, 2006, es un ejemplo específico; tanto Aldana *et al.*, 2007, como Balleza *et al.*, 2008, citan una lista abundante de casos). Este acercamiento a las redes genómicas de regulación, aunque somero, puede ayudarnos a vislumbrar importantes preguntas evolutivas relacionadas con la variación.

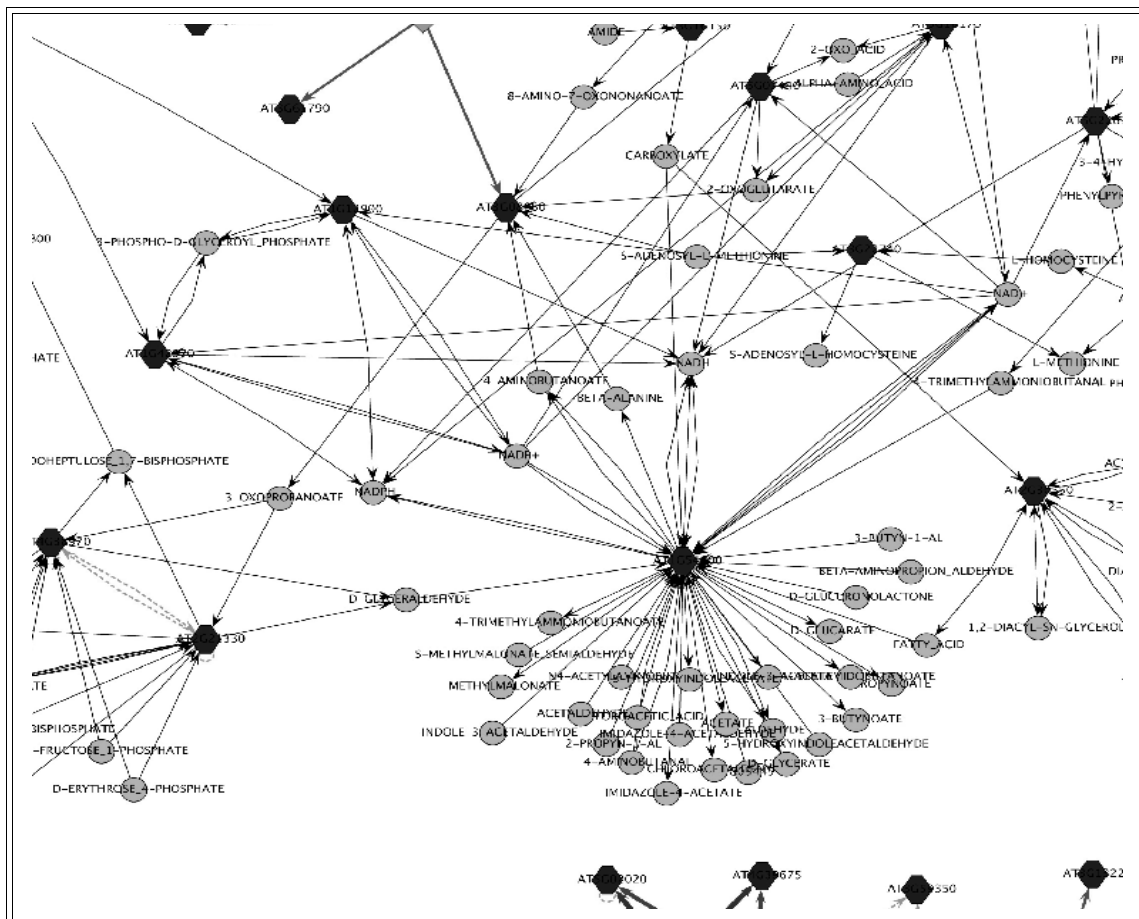


Figura 5. Acercamiento a una red de regulación metabólica y génica propuesta para la señalización por luz y carbono en *A. thaliana*. Se puede observar la topología de la red, formada por los nodos (círculos) y las relaciones de regulación (líneas). Tomada de Thum *et al.* 2008.

En primera instancia, surgen cuestiones acerca de su estructura y dinámica. Las formas de relación entre los nodos (en este caso, los genes) están determinados por las características correspondientes de cada nodo: un elemento regulador (sea un gen o una proteína) sólo puede injerir en el comportamiento de un gen en la medida en que el segundo tenga una secuencia reguladora que el primero pueda reconocer. En tal caso, las mutaciones de cualquier tipo, incluso las puntuales, pueden tener efectos en la topología de la red al borrar y crear nuevos nexos (Alon, 2007; Gross y Blasius, 2008). No obstante esto, las redes genómicas no parecen estar sujetas a factores poderosos de cambio. Al contrario, presentan un alto grado de conservación de su dinámica y estructura general aun después de la modificación de algunos nodos o nexos. Como se observa en la Figura 4, incluso una perturbación que modifique la configuración inicial, puede no tener como consecuencia ningún cambio en la configuración final.

Lo anterior es precisamente la capacidad autoorganizadora invocada por Kauffman; pero cabría también preguntarse : ¿acaso dicho rasgo se opone, como fue sugerido por él (1993), a la fuerza de la selección natural? De acuerdo con la discusión presentada en el capítulo 1 del presente trabajo, la selección natural puede ser vista como una cadena causal de eventos independientes a los causantes de la variación. En la postura criticada por Kauffman, la selección natural es vista como una fuerza que otorga orden a los sistemas biológicos; su principal contra-argumento es precisamente que la autoorganización de una gran variedad de sistemas biológicos, las redes genómicas de regulación inclusive, son una fuente de orden más importante que, e independiente de, la selección natural. Al hablar de orden, Kauffman se refiere principalmente a la idea de una variación constreñida, en la cual sus direcciones de cambio no son completamente azarosas, aunque no carece por completo de variabilidad. El orden introducido por la capacidad autoorganizativa de las redes genómicas constriñe a la variabilidad, lo cual es conocido como robustez (Aldana *et al.*, , 2008; Gross y Blasius, 2008).

Bajo nuestro enfoque, esta mencionada robustez de las redes no se opone necesariamente a la selección natural (o a la deriva genética); al contrario, mientras mantenga su calidad de factor influyente en la variabilidad, ya sea positiva o negativamente, forma parte de la cadena causal generadora de variación que ulteriormente se encuentra con los factores ambientales y que, en consecuencia, interacciona con ellos de manera impredecible. La selección natural, así como la deriva genética, sólo pueden actuar sobre la variación existente: que la robustez de las redes genómicas disminuya la variabilidad de las poblaciones provoca que la selección y la deriva sólo puedan preservar un número más limitado de patrones fenotípicos, pero en ningún sentido causa un conflicto entre ambas cadenas causales. Sin embargo, las redes genómicas en efecto tampoco promueve un mayor grado de interacción entre dichas cadenas.

Además, es de hacer notar que la robustez propia de las redes genómicas, así como su capacidad de variar al heredarse entre generaciones, rasgo también llamado adaptabilidad o evolucionabilidad (Aldana *et al.*, 2007; Balleza *et al.*, 2008), son características variables en sí mismas. Por estar contenidas en las unidades hereditarias, son tan susceptibles de evolucionar como aquellos rasgos que regulan. Lo que es más, ambas cualidades deben coevolucionar para poder mantener un equilibrio de fuerzas en los sistemas vivos que permita al mismo tiempo aclimatación y homeostasis, o herencia precisa y evolución (Aldana *et al.*, 2007; Balleza *et al.*, 2008). Desentrañar un porqué y un cómo de la historia evolutiva de estas características aparentemente ubicuas de todos los seres vivos supone un reto mayúsculo que precisa de una visión metavariacionista: un enfoque en la variabilidad de las características que generan variación.

En suma, las redes genómicas de regulación tienen un papel muy relevante en la variabilidad de las especies, papel que probablemente no se debe un moldeamiento por las condiciones ambientales, sino a las características autoorganizadoras de sus dinámicas. Dichas características les otorgan cierto

grado de robustez, que se ha encontrado en equilibrio con un correspondiente grado de variabilidad.

Escudriñar en la evolución de las redes y sus rasgos de variabilidad, así como en su rol en los procesos evolutivos en general, implica preguntarse: 1) ¿qué factores las hacen variar y hasta qué grado existe retroalimentación?; 2) ¿hasta qué punto su estructura y dinámica están determinadas por sus características intrínsecas?, y 3) cuando aparece variación entre sus elementos, ¿qué grado de repercusiones fenotípicas provocan?

Al mismo tiempo, y bajo el enfoque de esta tesis, se hace indispensable plantear interrogantes sobre las interacciones entre la variabilidad de las redes y todas las fuentes de variación que se han mencionado o se mencionarán en este texto. Por ejemplo, ¿cómo afecta la duplicación de genes a la estructura y dinámica de las redes (véase Alon, 2007; Aldana *et al.*, 2008)? ¿O la recombinación? ¿Los elementos transponibles? ¿Hasta qué punto se pueden limitar las fuentes de variación en las redes a un nivel meramente epigenético (modificaciones cromatínicas perdurables o cambios en la regulación del ARN)?

En ese sentido, las redes genómicas de regulación representan un lazo natural entre los niveles más finos de variabilidad y los más gruesos. Son establecidas por las características de los genes y sus interacciones, pero presentan un nivel de complejidad propio, que a su vez influye directamente en las variaciones fenotípicas, ya sean sutiles o drásticas.

Conclusiones preliminares y recuento

Con las redes genómicas concluimos el análisis de los fenómenos fuente de variación a nivel de la expresión génica. Todos los fenómenos asociados a la variación en la expresión génica discutidos fueron:

1. Factores de variabilidad génica y genómica
2. Modificaciones cromatínicas perdurables
3. Regulación de y por el ARN mensajero

3.1 Empalme alternativo

3.2 Edición del ARN

3.3 ARNi y microARN

4. Redes genómicas de regulación

Como fue posible observar, tanto las interacciones entre los fenómenos de este nivel como las interrelaciones entre este nivel y el anterior abundan. En otras palabras, los procesos de variabilidad de cualquier nivel dado establecen un verdadero diálogo entre ellos: aunque su influencia no sea recíproca, prácticamente cualquiera de los fenómenos hasta ahora revisados puede tener efectos en otro.

Los arreglos heredables de heterocromatización protegen o exponen a la cadena de ADN haciéndola más susceptible a mutaciones puntuales, recepción de elementos transponibles o formación de puntos de recombinación. Del mismo modo, puesto que la posición relativa de los genes respecto a las regiones de heterocromatina tiene efecto en su expresión, el movimiento de los elementos transponibles y el consecuente acarreo de otros genes influye en la conservación exacta de los perfiles de expresión determinados por el estado de la cromatina.

La regulación del procesamiento del ARN está íntimamente ligada a los demás fenómenos, no sólo en el sentido de que mutaciones de cualquier envergadura en el ADN pueden cambiar las instrucciones generales de procesamiento, sino también en su génesis misma: se ha encontrado relación entre la edición del ARN por conversión de adenosina a inosina y la silenciación de retrotransposones (Nishikura, 2006). En otras palabras, la edición de los ARN mensajeros parece ser, más que un medio para cambiar la información original del mensaje codificado, una forma de regulación del comportamiento de los elementos móviles; ¿quizá una forma de limitar las repercusiones de tales elementos en la variabilidad?

Una propuesta más sobre estas relaciones dice que las tasas de transcripción determinadas por la estructura de la cromatina tienen efectos en la regulación del empalme alternativo: mientras más lento se transcriba un

ARN mensajero, más probabilidades tendrá de unirse a las proteínas que convocan al empalmosoma, y viceversa (Nilsen y Graveley, 2010).

La regulación mediada por ARN es, a su vez, una base molecular de los modelos de redes genómicas de regulación. Claro que, estas últimas, también comprenden muchos elementos reguladores más y, al mismo tiempo, son uno de los principales factores moduladores de la variación fenotípica. De ahí que se pueda hacer una vía de variabilidad directa, pero compleja entre niveles; es decir, los fenómenos de variabilidad revisados en esta sección pueden funcionar como potenciadores de aquéllos de la sección anterior: ahí donde una mutación puntual en un gen codificante de proteínas tiene pocas repercusiones fenotípicas, de caer en una región reguladora de ARN que, en el caso más extremo, también pertenezca a un gen con múltiples nexos dentro de su red, los efectos fenotípicos se vuelven incalculables.

Todo lo anterior refleja la relevancia del diálogo entre las fuentes de variabilidad. Como veremos en la siguiente sección, sólo con este enfoque es posible explicar los procesos de variabilidad fenotípica.

Variación fenotípica

La variabilidad fenotípica es el punto de encuentro de un gran número de fenómenos biológicos. Desde las mutaciones puntuales de menor grado hasta los factores ambientales más burdos, prácticamente todos los fenómenos biológicos tienen posibilidades de influir en la variación fenotípica de una población.

Es de esperar, en consecuencia, que los procesos de nivel genómico-celular mencionados en los apartados anteriores tengan un papel relevante, pero la pregunta principal es ¿hasta qué grado? O dicho de otra forma, ¿cuál es el papel del genotipo en la construcción del fenotipo? La relación entre genotipo y fenotipo es frecuentemente concebida como una relación uno a uno (basta recordar el ya superado, pero aún socorrido lema: un gen, una enzima). Los estudios de genética de poblaciones conciben, en la mayoría de los casos, esa relación como lineal: cada genotipo tiene una adecuación determinada. A la luz de la vasta cantidad de nuevo conocimiento sobre lo compleja que es esta relación, cabe revisar nuestra concepción sobre ella. Con eso en mente, Sholtis y Weiss (2005) defienden la instauración de una disciplina dedicada a estudiar la relación entre genotipo y fenotipo: la fenogenética. El enfoque bajo el que trabajarían estos estudios sería identificar y analizar los factores que influyen en esa relación, asignándoles su correspondiente grado de influencia o determinación.

Aunque no bajo ese nombre, los estudios fenogenéticos ya cuentan con mucho camino recorrido, principalmente de la mano de disciplinas como la biología del desarrollo. Los sistemas de desarrollo tiene un rol crucial en la determinación del fenotipo; y sin embargo, apenas se comienzan a entender los procesos que influyen en esa determinación. Mucho queda por descubrirse en cuanto a los procesos del desarrollo. No obstante, la importancia de su influencia en la generación de variación fenotípica ya comienza a ser clara, y debe tenerse en cuenta que tienen una tendencia general a "cambiar,

amplificar o reducir la expresión de variación genética" (Hallgrímsson *et al.*, 2005: 526).

Por si no bastara el panorama crecientemente complejo de la relación entre genotipo y fenotipo, tampoco hay que olvidar que los factores ambientales tienen un papel digno de tomar en cuenta. El problema es definirlos sin hacer demasiado amplio y, por tanto, inútil el análisis. ¿Qué procesos o fenómenos ambientales sufridos por los organismos influyen en la formación de sus fenotipos? Esta pregunta, bien mirada, equivale a inquirir sobre *todas* las relaciones entre los seres vivos y su ambiente. Afortunadamente, en el último medio siglo se han identificado fenómenos que ayudan a delimitar el alcance de las preguntas concernientes a la influencia de los factores ambientales en el desarrollo de los organismos.

En vista de la tan vasta cantidad de temas que podrían relacionarse con la generación de la variación fenotípica, he preferido organizar la presente discusión en dos preguntas que servirán como gruesas líneas generales, probablemente demasiado amplias para centrar puntos de posible discusión, pero suficientemente dirigidas para expandir la concepción de un fenómeno tan complejo como es la variación fenotípica.

La primera de estas líneas es la variabilidad en las relaciones intergénicas e intercelulares y sus resultados en el desarrollo; es decir, sin considerar la influencia de estímulos externos, ¿cuánta variación puede existir en los organismos al desarrollarse?, y de haberla, ¿qué fenómenos pueden explicarla? La consideración de la complejidad en la relación entre genotipo y fenotipo se incluye en esta discusión.

A la par, la segunda pregunta toma en cuenta la existencia de factores extrínsecos que influyen en el desarrollo. ¿Qué fenómenos ambientales tienen influencia en la construcción de un fenotipo?, ¿qué procesos siguen al interferir en ella? y ¿qué tan susceptibles son los organismos a éstos?

Para el análisis de estas preguntas, es preciso definir "ambiente", pero no es el objetivo de este texto discutir a fondo las implicaciones de cada posible definición. Me limitaré a proponer una definición operativa, que responda a

las necesidades del presente análisis. Cómo puede cambiar el análisis si cambia la definición de ambiente es una pregunta que amerita una discusión propia. Entonces, para los fines de esta tesis, el ambiente de un organismo es *todos aquellos procesos y factores bióticos y abióticos que no son parte de él*. Bajo esta definición, el genoma de un organismo no forma parte de su ambiente, ni tampoco sus células ni los compuestos secundarios que secreta como resultado de su metabolismo. En cambio, los compuestos químicos y físicos de su hábitat, así como otros organismos de su misma u otra especie, pertenecen a su ambiente.

Esta delimitación arbitraria y quizá simplista de organismo y ambiente es necesaria en este caso, puesto que sirve como guía para una delimitación y concepción ordenadas de la gran cantidad de procesos y factores involucrados en la variabilidad fenotípica.

Variabilidad fenotípica por factores intrínsecos

Factores hereditarios no genómicos

Además de los procesos y fenómenos genómicos y epigenómicos mencionados en los apartados anteriores, existen otros factores hereditarios, importantes en la determinación de rasgos fenotípicos, pero no supeditados a los genomas ni a sus niveles de expresión. Al igual que los factores genómicos, pueden variar y transmitir esas variaciones. De ahí la importancia de mencionarlos en esta discusión.

Herencia de comportamiento Un medio no genómico de herencia en animales que inmediatamente salta a la mente es el aprendizaje. Jablonka y Lamb (2005) lo reconocen como una dimensión propia de variación, equiparable a la genética o a la epigenética. En nuestro análisis, debemos considerarlo como un medio de herencia no genómico, que influye en los fenotipos, pero que se transmite extrínsecamente. Las nuevas generaciones de

animales pueden aprender de las anteriores y eso va determinando su comportamiento. De cierta forma, el aprendizaje va restringiendo su espectro de respuestas al ambiente. Por ello es que, a mi parecer, tiene mayor peso en esta discusión que el aprendizaje sea un medio de herencia propio no genómico y no que sea determinado por factores extrínsecos (las generaciones anteriores): por ello mencionaré brevemente en este apartado sus consecuencias para la variabilidad.

Como dimensión propia de variación, el aprendizaje es analizado por Jablonka y Lamb (2005) hasta sus consecuencias de variabilidad. Reconocen dos formas de aprendizaje propiamente dicho (como herencia de comportamiento sin mediación de ninguna molécula). El primero es el aprendizaje por observación y ensayo y error. Este proceso se ha observado en herrerillos de la Gran Bretaña (*Parus caeruleus*), que abrían las tapas de las botellas de leche depositadas en las puertas de las casas por los lecheros. Lo que se transmitía entre ellos, por observación, era el conocimiento de que las botellas contenían alimento; las formas de abrir la tapa las aprendían por ensayo y error. El segundo tipo de aprendizaje es la imitación. Se piensa que es un medio muy común. Se sabe que los motivos de canto de muchas aves y de mamíferos marinos se aprenden por imitación.

Jablonka y Lamb hacen notar que las posibilidades de variación en estos sistemas de herencia son muy distintas a las de los genéticos. Para empezar, la información puede ser heredada entre miembros no familiares de la misma especie. Las nuevas generaciones aprenden de sus padres o de individuos adultos de su población. Además, este tipo de variaciones se transmiten por códigos distintos. Para que un individuo pueda aprender, debe observar primero el comportamiento en otro. Esa observación es interpretada por su sistema nervioso y almacenada. El código de almacenamiento evidentemente es distinto al genético y tiene características propias que podrían conferirle formas de variación únicas. Finalmente, las autoras señalan que las variaciones en la transmisión de comportamiento suelen estar dirigidas. Frecuentemente responden adaptativamente a los cambios ambientales. Esto

es un gran contraste con otros tipos de variabilidad. De tal modo, el aprendizaje por herencia de comportamiento resulta ser una causa de variación heredable fenotípica muy relevante. Desde ese punto de vista, merece ser reconocido como una dimensión propia. Sin embargo, al estar restringido a organismos con sistema nervioso con capacidades específicas, no se le puede considerar universal.

Hay que recordar también que los animales pueden aprender por sí mismos, sin heredar patrones de comportamiento de otras generaciones. Es así como surgen nuevas variaciones en esta dimensión. No obstante, puesto que este tipo de aprendizaje no depende de información de generaciones anteriores sino sólo de otras condiciones ambientales, puede ser considerado un caso distinto de variabilidad. Por esa razón, se incluye en el apartado de la variación por factores extrínsecos, bajo el nombre de plasticidad fenotípica.

Otros factores En su amplio recuento de casos de herencia, Jablonka y Lamb (2005) mencionan más ejemplos de estructuras de información transmisible entre generaciones celulares por medios no genómicos. El primero de ellos son los arreglos de cilios en el córtex de *Paramecium*. Su organización se hereda a la progenie a través de la misma superficie exterior; no por medio de genes. Un segundo caso, mucho más ubicuo, es el de la configuración de la membrana celular. Puesto que cada célula nueva hereda parte de la membrana de su progenitora, es inevitable que se lleve consigo información estructural. Cada generación celular tendrá, por tanto, fragmentos de información estructural de la generación anterior. Aunque algunos aspectos de dicha configuración, como la inclusión o eliminación de proteínas de membrana, están modificados por instrucciones genéticas, la herencia estructural no génica es relevante porque puede tener consecuencias en los primeros momentos de existencia de una célula.

Durante la división celular, cada célula hija obtiene una porción del citoplasma de la célula madre, la cual puede ser diferente a la heredada por la célula hermana. Los componentes citoplasmáticos transmitidos de esta forma

incluyen ARN mensajeros o de regulación, enzimas, proteínas reguladoras y estructurales u organelos (cita). Esta herencia adquiere un papel importante en los primeros estadios del desarrollo donde el gradiente bioquímico de las células determina el destino celular (cita).

Estabilidad e inestabilidad en el desarrollo

Es durante el desarrollo cuando tienen lugar la mayor parte de los fenómenos que determinan los fenotipos de los organismos multicelulares. Gilbert define el desarrollo diciendo: “los organismos multicelulares [...] se originan por un proceso relativamente lento de cambios progresivos”(Gilbert, 2003: 4). Este proceso individual de cambios progresivos es el resultado de una interacción compleja entre todos los componentes de un óvulo fecundado y los estímulos de su entorno. Con cada división mitótica, dicha interacción se hace cada vez más compleja y va involucrando un mayor número de reacciones de expresión y silenciamiento génicos, hasta que se llega al estado adulto, donde las respuestas al ambiente no son ya parte del desarrollo sino de la homeostasis¹⁰. En esa tan complicada relación entre los componentes del organismo y los estímulos que determinan su curso de desarrollo tienen cabida no sólo factores meramente externos al organismos, sino también fenómenos internos, consecuencia de procesos intrínsecos al organismo, y que a su vez van influyendo en fenómenos posteriores.

Dichos procesos intrínsecos son resultado de la complejidad del desarrollo mismo: la intensa dinámica de los ambientes moleculares hace posible que pequeños acontecimientos de orden estocástico terminen por influir grandemente en los procesos generales del desarrollo. De ellos hablaré en esta sección.

La idea básica detrás de la descripción de estos fenómenos es la de *estabilidad en el desarrollo*, definida por Willmore y Hallgrímsson como “la tendencia del desarrollo a seguir la misma trayectoria bajo condiciones

¹⁰ Schlichting y Pigliucci (1998: cap. 3), al discutir la canalización de las variaciones ambientales, distinguen categóricamente al amortiguamiento de estímulos externos sucedidos durante el desarrollo del de los sucedidos durante la vida adulta; al primero le llaman canalización, y al segundo, homeostasis.

genéticas y ambientales idénticas” (2005). En contraste, la *inestabilidad en el desarrollo* es la tendencia a alejarse de la misma trayectoria bajo las mismas condiciones, debida a perturbaciones intrínsecas del proceso del desarrollo, también llamadas *ruido en el desarrollo* (Willmore y Hallgrímsson, 2005).

El resultado más esperado (y más mensurable) del ruido en el desarrollo es la asimetría en el fenotipo, pero no es necesariamente el único ni el más conveniente para detectarlo (Willmore y Hallgrímsson, 2005). También se piensa que los efectos del ruido pueden llegar hasta a determinar la penetrancia y la expresividad alélica –como en la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X– (Larsen, 2005), pero no se han encontrado muchos fenómenos indiscutiblemente asociados con él. Sin embargo, luego de ver la gran cantidad de fenómenos causantes de inestabilidad o preservadores de estabilidad que Willmore y Hallgrímsson (2005) exponen, no es difícil concebir que el alcance de los factores estocásticos en la formación de fenotipos es sumamente profundo. Esencialmente, lo que dichos autores ponen de manifiesto es que todo nivel jerárquico de organización de los organismos (molecular, celular, tisular u orgánsmico) es susceptible de ser perturbado por la dinámica misma de su sistema. Por ejemplo, la duplicación del ADN durante la división mitótica de cualquier célula del organismo está sujeta a diversos factores mutacionales, que pueden ir introduciendo variación genómica entre ellas; cualquier factor de cambio génico intrínseco puede convertirse en ruido génico en el desarrollo.

De igual forma, las interacciones complejas de la regulación de la expresión génica también tienen resultados caóticos, que a su vez pueden desencadenar efectos mayores en todo el organismo. Gracias a la gran cantidad de elementos involucrados en el desarrollo de los organismos multicelulares, es altamente factible que los procesos se desvíen de su curso de acción esperado. En esencia, cualquiera de los procesos generadores de variación revisados en los apartados anteriores del presente texto puede ser también factor de variabilidad ontogenética y, por ende, puede convertirse en ruido en el desarrollo. De la misma forma, pero en sentido opuesto, todos los

procesos que limitan o regulan la variabilidad –a cualquier nivel jerárquico individual– se convierten en factores de estabilidad en el desarrollo.

Con una cantidad tan grande de fenómenos potencialmente involucrados en la estabilidad e inestabilidad en el desarrollo, es razonable pensar que los efectos pueden ser igualmente diversos. Sin embargo, aun considerando una gran cantidad de efectos, queda por ver qué papel tienen en los procesos evolutivos. Para responder esa pregunta, es necesario hacerse dos preguntas.

Primero, ¿cómo afecta la ausencia o presencia de estabilidad en el desarrollo a la adecuación de los organismos? La capacidad de variar intrínsecamente es un rasgo, como casi todos, cuyo valor de adecuación es difícil de evaluar *a priori*. Además, atendiendo a la gran compilación de causas presentada por Willmore y Hallgrímsson, es casi imposible aseverar que algún organismo está completamente libre de procesos estocásticos durante el desarrollo. De modo que poco importa si la inestabilidad disminuye la adecuación, pues aunque sean eliminados por selección natural, en cada generación aparecerán inevitablemente fenómenos de inestabilidad resultado de la dinámica de los sistemas de desarrollo. Esto nos lleva también a la segunda pregunta: ¿hasta qué grado son heredables los cambios en la estabilidad en el desarrollo? ¿O será que inevitablemente aparecen y sólo varían estocásticamente? El trabajo de Willmore y Hallgrímsson nos hace pensar que no hay un grupo homogéneo de genes que controlen este fenómeno, sino una conflagración de una multitud de procesos. Para comenzar a dilucidar hipótesis evolutivas, se pueden buscar primero las diferencias entre grupos de organismos en estos rasgos. ¿Existen organismos que sean completamente estables, cuyos procesos de desarrollo no tengan nunca consecuencias debidas al ruido? O, en cambio, ¿existen organismos especialmente sensibles a factores estocásticos en el desarrollo, que presenten una gran cantidad de variabilidad intrínseca? Buscar relaciones filogenéticas es un primer paso de muchos para encontrar indicios sobre la heredabilidad y relevancia evolutiva de estos fenómenos. Pero además de echar mano de un análisis comparativo, para la búsqueda de genes u otros factores hereditarios

que controlen la estabilidad también se requiere que se aclare la existencia de los potenciales procesos moleculares o fisiológicos que la subyacen.

En suma, la inestabilidad en el desarrollo, en cualquier grado que se presente, es una fuente de variación fenotípica tan ubicua como lo son los fenómenos estocásticos durante el desarrollo. Su presencia en los organismos no sólo está subordinada por su valor de adecuación, sino por las características mismas de los procesos de desarrollo. Puede que su heredabilidad se encuentre sujeta a demasiados factores, pero ello no significa que no tenga en absoluto; aunque bien es cierto que es poco probable encontrar un reducido grupo de genes encargados por completo de su transmisión. Sin embargo, eso no implica que no pueda ser una característica heredable y variable en sí misma y sujeta a las dinámicas evolutivas habituales.

Canalización de la variación genética

Antes incluso de que se reconociera que existe una gran cantidad de variación genética en las poblaciones naturales, ya se había notado el hecho de que los organismos, a pesar de vivir bajo condiciones intrínsecas (genéticas) o extrínsecas (ambientales) altamente variables, no presentan una cantidad proporcional de variación fenotípica.

Entre los primeros que resaltaron este hecho se encuentra C. H. Waddington, cuyos trabajos sobre desarrollo y evolución han llegado a ser considerados reveladores y actualmente son una fuerte influencia en numerosas líneas de investigación (Speybroeck, 2002). De entre numerosas ideas, Waddington desarrolló el concepto de canalización para explicar la menor proporción de variación fenotípica en relación con la genética –en su momento revelada por la cantidad potencial de mutantes– o la ambiental (Siegal y Bergman, 2002).

En fechas recientes, Dworkin ha mostrado cuán estudiada es ahora la canalización, y resalta la necesidad de volver a esclarecer su definición (2005). Este autor defiende que, para simplificar su definición, tanto los

factores genéticos como los externos se pueden concebir simplemente como ambientales (pues son externos a los genes específicos canalizados). Pero en nuestro análisis trazaré una línea entre ambos tipos de factores. Primero analizaré las implicaciones de la canalización de los factores genéticos; en párrafos venideros, la de los factores estrictamente externos.

Se llama canalización de los factores genéticos (canalización genética, para abreviar) al fenómeno en el cual las diferencias genéticas entre individuos de una población no se ven reflejadas en diferencias fenotípicas. En principio, es semejante a la estabilidad en el desarrollo: ambos son sistemas de amortiguamiento de variaciones. Pero la canalización se diferencia de la estabilidad en que las variaciones que la primera amortigua son de carácter genético, mientras que las de la segunda aparecen en el desarrollo espontáneamente, sin ninguna base genética (o ambiental).

La canalización genética, en su sentido más amplio, puede ser entendida como una norma de reacción para dos diferentes ambientes genéticos, según Dworkin (2005). Si se hace una gráfica de las medias de una población supuesta con genotipos iguales (o casi iguales) en dos distintos ambientes genéticos (por ejemplo, dos alelos), la canalización se observa como una línea constante. Los cambios que podría desencadenar la presencia de uno u otro alelo son amortiguados.

Como resultado de dicho amortiguamiento, la canalización permite que la variación genética se acumule y se mantenga “oculta”; se le llama *variación genética críptica*. Los conceptos de canalización y variación genética críptica han estado muy entrelazados desde su misma concepción, y se sabe que sus mecanismos están altamente relacionados. Aunque aún no se comprueba que las variantes crípticas son responsables de su misma canalización, el mismo Dworkin sostiene que no existen diferencias en la arquitectura genética¹¹ de los genes que controlan la canalización de una característica determinada y los genes de esa característica en sí (2005).

¹¹ Mecanismos de interacción entre genes, o entre genes y ambiente, que provocan una determinada expresión fenotípica, de acuerdo con Mackay (2001).

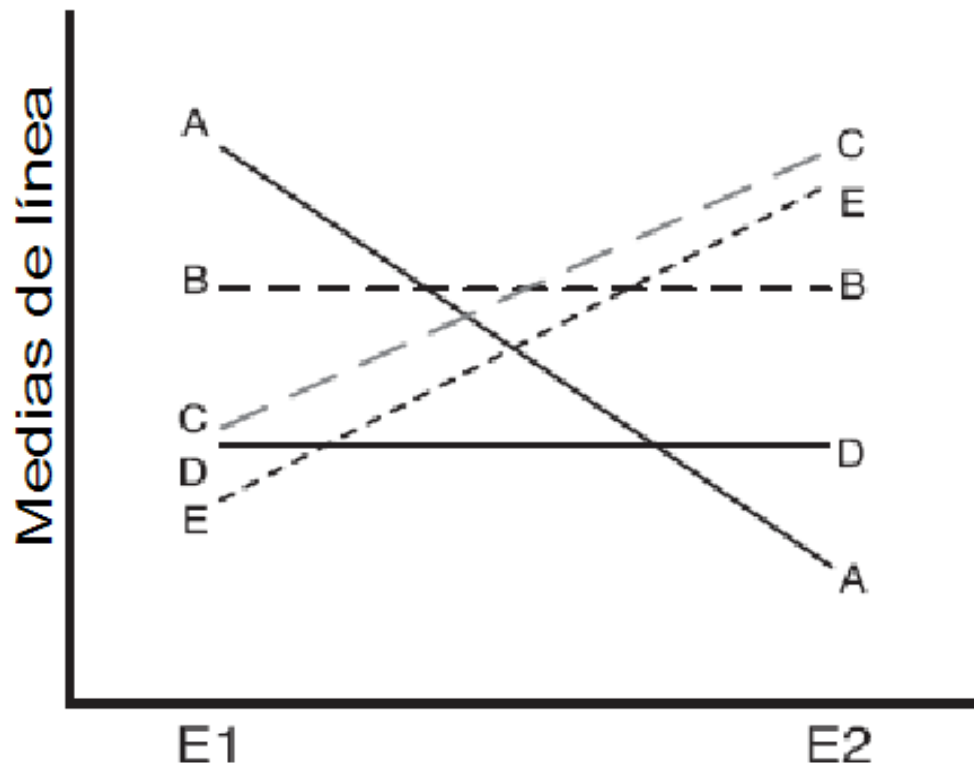


Figura 6. La canalización se puede visualizar comparando las medias de ciertos rasgos en dos ambientes (llámense genéticos o de condiciones físicas) distintos. En este gráfico, A, C y E responden al ambiente, mientras que B y D están canalizados.

La búsqueda de mecanismos moleculares encargados de la canalización genética dio como resultado el descubrimiento de una proteína profundamente involucrada en este fenómeno. La Hsp90 es una proteína chaperona de proteínas de transducción de señales. Cuando pierde su función, comienza a aparecer en el organismo variación fenotípica antes ausente; es además sensible a altos niveles de estrés ambiental (Rutherford y Lindquist, 1998).

Lindquist y sus colegas describieron las habilidades de esta proteína como las de un “condensador”, en analogía con el dispositivo eléctrico que sirve para almacenar cargas eléctricas (Rutherford y Lindquist, 1998): los condensadores genéticos, por tanto, almacenan variación sin liberarla. En

teoría, deberían existir más condensadores genéticos, si es que a la canalización efectivamente le subyace un proceso molecular específico. No obstante, Siegal y Bergman (2002) defienden que el caso de Hsp90 está fuera de lo común y que la canalización es en realidad una propiedad emergente de la dinámica de las redes génicas complejas. Además, por medio de simulaciones computacionales, demuestran que la desactivación de un gen cualquiera de una red de regulación compleja puede provocar liberación de variación fenotípica, lo cual convierte a ese gen cualquiera en un condensador (Bergman y Siegal, 2003). En el mismo tono, Hoffman y MacKenzie (2005) sugieren que cualquier gen que cumpla funciones en el desarrollo de un rasgo fenotípico puede ser llamado condensador, puesto que mantiene a ese rasgo invariable siempre y cuando el gen mantenga sus funciones.

Como consecuencia de estas dos visiones, la posibilidad de encontrar genes específicos que rijan los procesos de canalización genética se hace remota. ¿Eso significa que las consecuencias evolutivas de este fenómeno están igual de ausentes, por carecer de factores hereditarios? Todo apunta a que no. Si la canalización es en efecto una propiedad emergente de las redes génicas, entonces su heredabilidad y variabilidad están garantizadas. Si, por otro lado, la canalización de cada rasgo depende de la dinámica de desarrollo del mismo, subyacida por genes propios, entonces tampoco se pierden sus capacidades de evolucionar. En realidad, lo único que estas dos hipótesis nos dejan es la desazón (o expectativa) de saber que, puesto que no es reducible a factores específicos, el estudio de la canalización se revelará sumamente complejo y necesariamente localizado en cada caso.

Dificultades empíricas aparte, la canalización genética no sólo es interesante como un rasgo que evoluciona, sino también como un fenómeno que limita la variabilidad en los procesos evolutivos en general. Es, como ya se mencionó, generadora de variación genética críptica. Esta variación, junto con sus procesos de liberación, no puede pasarse por alto en las explicaciones evolutivas. Por ejemplo, se antoja inmediata una relación entre ella y los

postulados de la teoría neutral de Kimura. O bien, entre ella y la noción de estasis, concepto fundamental para el equilibrio puntuado. Por supuesto, ambas convergencias merecen una discusión aparte, apenas abordada en el siguiente capítulo. En cualquier caso, dada la indiscutible relevancia de la variabilidad fenotípica para la evolución, es evidente que la inclusión de la canalización en la actual concepción de la dinámica de la selección natural resaltarán y esclarecerán, como justamente lo merece, el papel del fenotipo en los procesos evolutivos.

Autoorganización en los caracteres fenotípicos

Debido a que generan características emergentes, los sistemas de desarrollo en los seres vivos son sistemas complejos. De entre las muchas características de estos sistemas, ahora me dirigiré a una que parece tener mucha influencia en las características fenotípicas de los organismos: la autoorganización.

Este fenómeno ocurre en cualquier tipo de sistemas complejos físicos, químicos, biológicos e incluso sociales. De manera general, ha sido definido como un “proceso de formación de formas regulares causado por interacciones entre sus elementos internos y sin ninguna influencia de fuerzas externas” (Camazine *et al.*, 2001:7). La idea de la autoorganización en biología tuvo sus primeros esbozos en Kant; pero vino a ser aplicada mucho más concretamente con Kauffman, quien retomó ideas centrales de Ilya Prigogine y Hermann Haken (Karsenti, 2008).

En fechas recientes, este concepto ha ganado mucho peso en la biología, y se ha visto aplicado a numerosas ramas de esta ciencia. Desde el enfoque de la complejidad, numerosos fenómenos pueden ser entendidos como resultado de la autoorganización. De entre los que Camazine *et al.* (2001) enlistan, se pueden resaltar el comportamiento unitario de los bancos de peces o las parvas de aves, el crecimiento de los líquenes o los patrones de pigmentación de la piel de varios vertebrados.

Es importante mencionar la autoorganización puesto que muchas de las características fenotípicas encontradas en los organismos son ligables a ella.

Al mismo tiempo, también es cierto que otros fenómenos del desarrollo como la canalización o la estabilidad podrían ser concebidos como autoorganizadores: ocurren sin la influencia de un factor rector externo o interno. Sin embargo, en este apartado sólo quiero mencionar aquellas características fenotípicas atribuibles a la autoorganización que no he mencionado en párrafos anteriores.

En 1952, Alan Turing propuso un mecanismo fisicoquímico auto-organizante que podía explicar los diseños formados en numerosos procesos morfogénéticos, como la filotaxia o la pigmentación de la piel de algunos animales. Le llamó modelo de reacción y difusión porque consiste en un sistema donde compuestos químicos con mensajes morfogénéticos, generados en las células, se difunden en los tejidos de los organismos. Es un proceso autoorganizador porque a partir de condiciones homogéneas en dicho sistema, pueden llegar a surgir diseños bien definidos y repetibles, aunque con características únicas. Su modelo ha sido rescatado para explicar varios fenómenos, como la formación de extremidades de mamíferos (Newman, 2007) o la pigmentación de los peces cebra (Nakamasu *et al.*, 2009).

El modelo de Turing es notable porque explica cómo se pueden formar características fenotípicas esenciales para los individuos sin la intervención directa de genes construidos por selección natural. En su modelo, cada célula de un tejido tiene las mismas reglas de reacción (tienen el mismo genoma), pero va respondiendo de manera diferente de acuerdo a las señales de su entorno inmediato. Las condiciones de ese entorno inmediato son establecidas por una serie de reacciones desencadenadas por variaciones ínfimas en las condiciones iniciales del sistema. La respuesta es tal que, aunque el proceso se repita una infinidad de veces, los detalles finales del diseño siempre serán distintos. Lo que es notable es que el papel de los genes como reglas del proceso consiste, como lo hacen notar Sholtis y Weiss (2005), en especificar el arreglo regular, no el rasgo en su totalidad: todos los peces cebra tienen rayas, pero no hay dos individuos que posean el mismo diseño de rayas.

Más allá de sólo un modelo matemático, la autoorganización como causa de variación fenotípica es parte de una postura sólidamente establecida en los últimos años. Hull (1998) señala que el creciente grupo de biólogos que la defiende es el primero en proponer una teoría que rivalice seriamente con la paradigmática. En esencia, dicha postura sostiene una visión donde la forma (entendida como morfología o como comportamiento) ocurre primero y la reproducción diferencial después. Para Goodwin (2009) -miembro de dicho grupo-, la existencia de muchas formas encontradas en la naturaleza con una distribución muy frecuente no se debe a la selección natural, sino a que son las más accesibles y estables desde el desarrollo. Uno de los casos que Goodwin usa para ilustrar su argumentación es el del arreglo espiral de las hojas. Este arreglo es el diseño más común de filotaxia en las plantas, pero Goodwin argumenta que no debe su alta frecuencia a sus virtudes adaptativas, sino a que es el arreglo más estable que surge a partir de las interacciones físicoquímicas entre las células meristemáticas.

Numerosas características fenotípicas son posibles de ser explicadas de esta forma, según su visión. Para nuestro análisis, son de suma importancia aquellas que no encuentran explicación alguna desde otras fuentes de variación. El comportamiento colectivo de grupos de animales, como los movimientos unitarios de parvadas o la sincronización de los ritmos de actividad de algunos insectos sociales, así como aparentes diseños en formas biológicas, son fenómenos prácticamente inalcanzables por una explicación génica o epigénica de la variabilidad. Para concebir su origen es necesario recurrir a la autoorganización en tanto una cualidad de los sistemas complejos.

En cuanto a la variabilidad, no obstante, hay que hacer algunas precisiones. Primero, la visión de Goodwin, Kauffman y afines pretende dar cuenta de la generación espontánea e inevitable de características fenotípicas. De acuerdo con ello, la reproducción diferencial no tiene injerencia en su formación, pues no son producto de procesos históricos. Los procesos que forman dichas características son, por tanto, causas directas de variación.

Además, de acuerdo con su naturaleza, constriñen el rango de variaciones posibles que podrían ser confrontadas por el ambiente. Aunque teóricamente podrían existir muchos más, sólo hay tres grandes patrones de filotaxia en las plantas (Goodwin, 2009). Segundo, aunque estos autores no lo especifiquen explícitamente, se entiende de su argumentación que las variaciones en esos rasgos auto-organizantes surgen gracias a las características del proceso complejo y caótico del cual se originaron. Como sucede en el modelo de Turing, pero ampliado a más fenómenos, insignificantes variaciones en las condiciones iniciales tienen como resultado diseños finales únicos. El problema es que las variaciones así surgidas no son susceptibles de ser transmitidas a las generaciones siguientes (aunque las reglas de la formación del diseño sí lo son), de modo que cada generación tendría su propio acervo de variaciones, las cuales sólo podrán orientarse hacia alguna dirección cuando el proceso autoorganizante cambie en su totalidad. Desde este punto de vista, la autoorganización y la selección natural serían dos fuerzas disonantes en la evolución.

En contraste, existe otra postura que dice que los fenómenos complejos fuente de características fenotípicas también podrían ser vistos como apoyo para la selección natural. Wilson (2005) argumenta que el carácter caótico de estos fenómenos es un potenciador de la variación. Si, como se ha mencionado, leves variaciones en las condiciones iniciales desencadenan diferencias mayores, entonces la presencia de la autoorganización permite que las características fenotípicas tengan más variación dentro de sí mismas que la que podrían presentar sólo a través de medios génicos o epigénicos.

Como puede verse, estas dos posturas podrían aparentemente rivalizar, pero la precisión que hicimos en los párrafos anteriores ayuda a esclarecer la cuestión. ¿Cuál es la relación entre la selección natural y la autoorganización? Hay respuesta para esta pregunta a dos niveles, por lo menos: 1) La autoorganización restringe el espectro de posibilidades de la variación, limitando las formas posibles; por tanto, restringe también el rango de incidencia de la selección natural; pero, al mismo tiempo, 2) la

autoorganización, como fenómeno caótico, permite que dentro de ese espectro de formas posibles aparezcan con facilidad variaciones nuevas sin que sean necesarios grandes cambios en el genoma ni en los estímulos ambientales.

Con esta aclaración, se plantean importantes interrogantes sobre los procesos evolutivos. Puesto que el encuentro entre las variaciones y el ambiente que produce a la selección natural ocurre directamente con las variaciones fenotípicas, ¿cómo cambia nuestra concepción de ese proceso si las variaciones no son directamente heredables? Quizá habrá que volver a plantearse también los mecanismos de la deriva genética, pues las variaciones fenotípicas surgidas por autoorganización no son reflejo directo de cambios en los genes relacionados con ellas, con lo cual éstos últimos podrían adquirir un carácter neutral.

En definitiva, acudir a la autoorganización como causa de variación abre un nuevo panorama de preguntas evolutivas. Al mismo tiempo, es altamente probable que este fenómeno acabe por ser concebido sin mayores reparos como una de las causas básicas de variación fenotípica.

Otras restricciones

La autoorganización como fenómeno restrictivo forma parte de un conjunto de factores que han sido llamados restricciones evolutivas. Muchos de los fenómenos fenotípicos mencionados hasta ahora pueden entrar dentro de este grupo. Hablando de la influencia de los sistemas de desarrollo en la construcción del fenotipo, Maynard Smith *et al.* (1985) definieron las restricciones en el desarrollo como “sesgos en la producción de fenotipos variantes o limitaciones a la variabilidad fenotípica causados por la estructura, carácter, composición o dinámica del sistema de desarrollo”. Resalta de esta definición su énfasis al establecer que las restricciones son *limitaciones a la variabilidad*.

Siguiendo esa concepción, más restricciones que sólo las del desarrollo pueden ser halladas. Según Schilchting y Pigliucci (1998), la definición de Maynard Smith podría ser empleada con la misma efectividad para caracterizar las restricciones a otros niveles. Para las restricciones genéticas, por ejemplo, basta sustituir “el sistema de desarrollo” por “la arquitectura genética” y se tendría la definición de las restricciones genéticas.

En la literatura contemporánea se han discutido muchos tipos de restricciones evolutivas. Schilchting y Pigliucci (1998) han propuesto un esquema donde se organizan en dos grandes grupos: el de las genéticas y el de las selectivas.

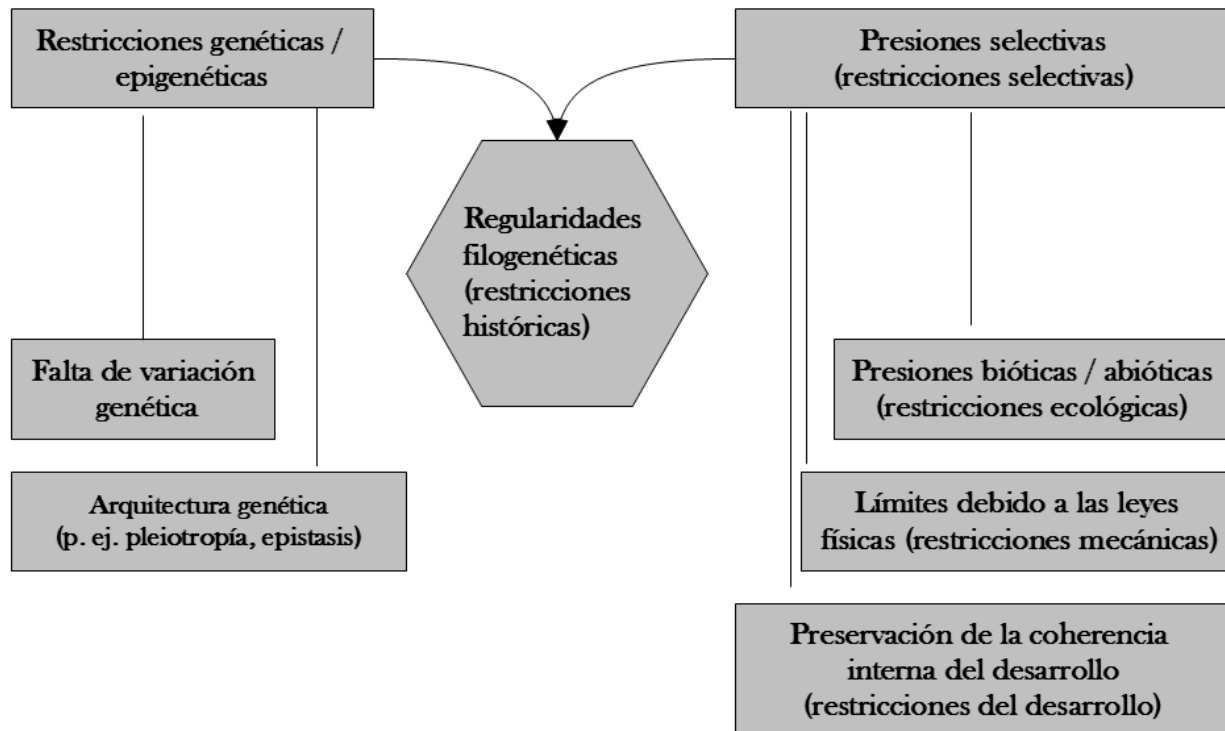


Figura 7. Esquema de las restricciones según Schlichting y Pigliucci, 1998. Ellos afirman que todos los tipos conocidos de restricciones pueden reducirse a dos categorías: restricciones genéticas y restricciones selectivas. La mayor parte de los fenómenos considerados restricciones son, a su parecer, “casos en los que la selección natural está operando”.

Lo destacable en su propuesta (FIGURA 7) es que enfatiza que las llamadas restricciones filogenéticas son producto de la interacción de los dos grupos. Además, ellos defienden que las restricciones a cualquier nivel son fuerzas siempre opuestas a la evolución, pues siempre deben ser consideradas limitaciones a la variabilidad. No obstante, según el análisis que hemos seguido, quizá sea más adecuado organizar las restricciones según su nivel de emergencia jerárquica, atendiendo, además, a la separación causal entre los factores variabilísticos y los ambientales: las restricciones de los primeros ocurren en una generación; las de los segundos, a través de más de una generación.

De manera general, se puede hablar de restricciones siempre que se encuentren fenómenos que limiten la variabilidad a cualquier nivel (FIGURA 8). De tal forma, las restricciones génicas y genómicas (a) son aquéllos fenómenos que limiten la variabilidad de los genomas, como pueden ser las bajas tasas de mutación o sistemas altamente eficaces de reparación de mutaciones. En cuanto a las restricciones epigenómicas (b), se podría hablar de fenómenos que limiten la aparición de variaciones en el marcaje cromatínico, como los aparatos de conservación de marcaje; y en las restricciones de expresión (c), hallaríamos sistemas que limiten la expresión de las variaciones génicas, como los mecanismos de regulación de ARN o las redes génicas. A las restricciones en el desarrollo (d), además de los fenómenos descritos en este capítulo (estabilidad, canalización, autoorganización), se podrían agregar a ellas los mecanismos de covariación fenotípica, los cuales coordinan la evolución paralela de dos o más rasgos aunque sólo uno de ellos sea objeto de selección (Klingenberg, 2005). Aquellas restricciones conocidas como mecánicas, estructurales o funcionales (e) hacen referencia a las limitaciones impuestas por las leyes físicas y químicas del universo; puesto que un escenario de arácnidos gigantes o seres humanos del tamaño de un pulgar no amerita ser discutido en un texto de la naturaleza del nuestro, sería más útil concretar las posibilidades de estas

restricciones refiriéndolas a la viabilidad inmediata de los organismos: genética y fenotípicamente no es imposible que se formen organismos que potencialmente desafiarían las leyes del mundo real, pero en cuanto comenzaran a desafiarlas, quizá incluso en las primeras etapas del desarrollo, fenecerían. En ese sentido, estas restricciones tiene mucha semejanza con las selectivas, pero aquí las presiones de selección son concebidas como las leyes físicas y químicas más generales de la realidad. Por otra parte, las restricciones propiamente selectivas –o ambientales– (f) son el resultado de la interacción entre la variación fenotípica y las condiciones ambientales específicas (que incluyen factores bióticos y abióticos); es decir, la selección natural o la deriva genética. Luego de una generación, las restricciones selectivas restringen el espectro de variación fenotípica y genotípica al ir encaminándolas hacia una dirección específica. Y, finalmente, luego de muchas generaciones donde esa interacción esté presente, aparecen las restricciones filogenéticas (g), resultado de la historia evolutiva.

La organización jerárquica de las restricciones ilustra claramente que no todas ellas son necesariamente fuerzas negativas para la evolución (entendida como cambio a cualquier nivel). Las restricciones en el desarrollo, por ejemplo, limitan la variabilidad *fenotípica*, pero pueden actuar en sentido contrario para la *genética*, pues fenómenos como la autoorganización o la canalización –procesos usualmente vistos como restrictivos– promueven la acumulación de variación genética críptica. Mientras se restringe la variabilidad fenotípica, la genética es libre de actuar, sin presiones de selección que incidan directamente sobre ella.

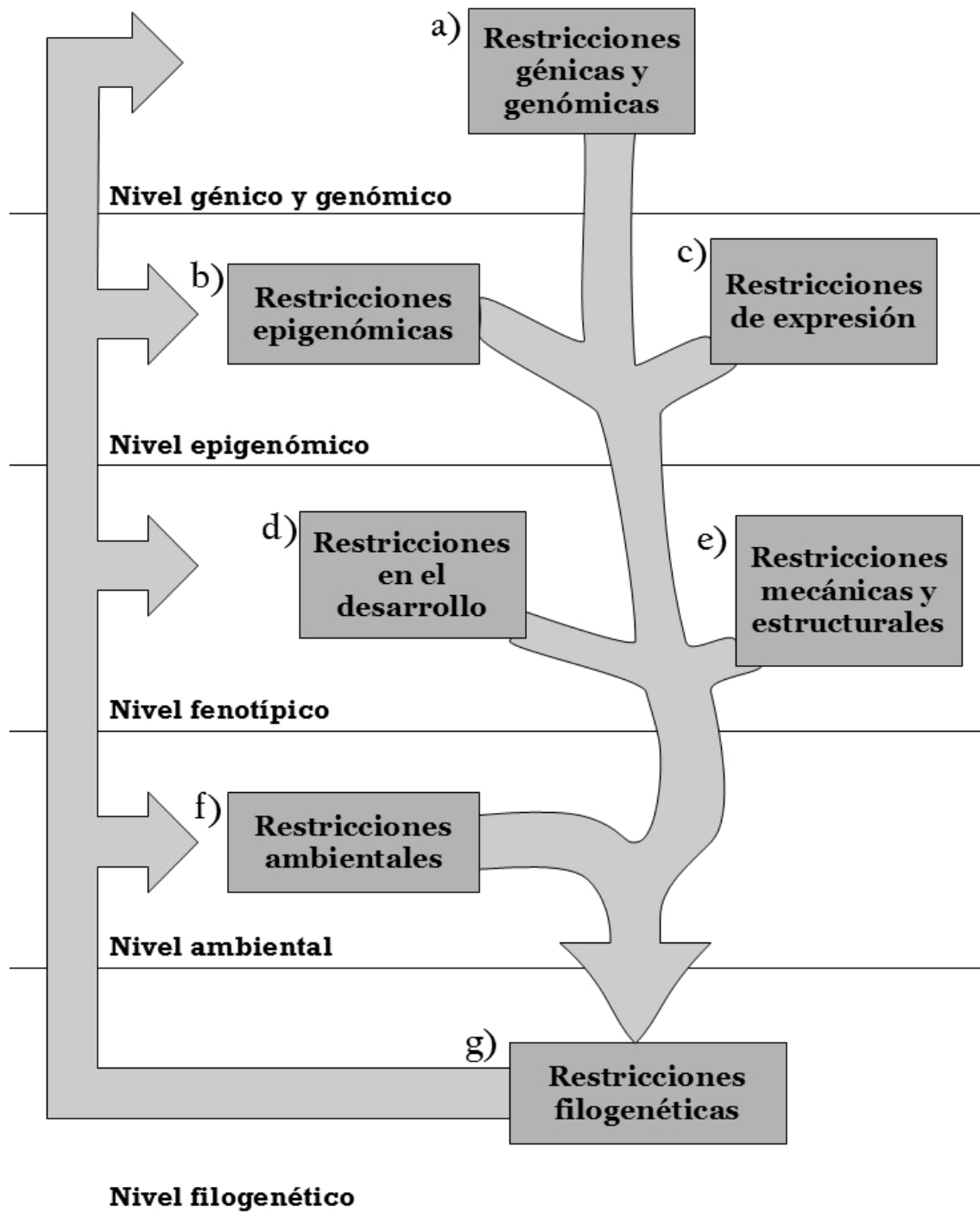


Figura 8. Las restricciones de todos los niveles van contribuyendo a delimitar las filogenéticas, las cuales a su vez determinan hasta cierto grado las de los demás niveles.

Al mismo tiempo, las restricciones podrían actuar en distintos sentidos a un mismo nivel, dependiendo del enfoque con que se observen. Los

mecanismos de covariación fuerzan la variabilidad de rasgos interconectados ontogénicamente con aquellos que son objeto de las fuerzas de selección, excluyéndolos de la acción de éstas fuerzas: limitan la variabilidad fenotípica de esos rasgos en particular. Pero, al mismo tiempo, los mecanismos de correlación potencian la variación fenotípica general del organismo, pues promueven un cambio de mayor envergadura con sólo exponer un único rasgo a las fuerzas selectivas.

Para muchos, hablar de restricciones es hablar de limitaciones a la evolucionabilidad, entendida como la capacidad de evolucionar. Sin embargo, el análisis anterior nos lleva a coincidir con Gould (1989) cuando dice que algunas restricciones pueden ser positivas para el cambio evolutivo. Aunque existen algunas que indiscutiblemente limitan la evolucionabilidad en general, como las restricciones genéticas, lo cierto es que cada una funciona a su propio nivel, reduciendo las opciones posibles de su nivel de variación correspondiente, pero desencadenando efectos impredecibles en las variaciones de los otros niveles.

Variabilidad fenotípica por factores extrínsecos

Los procesos del desarrollo de los organismos responden tanto a señales internas como a externas. En el apartado anterior se mencionaron los fenómenos involucrados en las respuestas del desarrollo a factores internos. En esta sección hablaré de aquellos fenómenos involucrados en la construcción del fenotipo procedentes de factores externos.

Del mismo modo en que anteriormente fueron mencionados sólo fenómenos gruesos, en esta sección no haré una mención exhaustiva de varios casos o fenómenos, sino que reduciré la discusión a uno solo. Mi intención no es solamente economizar espacio, sino también atender a la

conceptualización que Hallgrímsson *et al.* (2005) establecen sobre este tipo de fenómenos. Ni la canalización de las variaciones genéticas ni la estabilidad en el desarrollo ni la autoorganización son, en los hechos, procesos biológicos; más bien deben ser entendidos como “regularidades de la variabilidad”. Sobre la interacción de los factores ambientales con los procesos de formación del fenotipo también se pueden extraer regularidades. Dos son las más evidentes: la nula respuesta de los sistemas de desarrollo a variación en los factores ambientales, llamada *canalización de la variación ambiental*; y la propensión del desarrollo a responder a las variaciones ambientales, llamada también *plasticidad fenotípica* o *plasticidad en el desarrollo*. Ambos fenómenos son contraparte uno de otro en un mismo nivel: los rasgos fenotípicos no pueden canalizar los factores ambientales y al mismo tiempo presentar plasticidad ante ellos. En consecuencia, cuando se habla de uno de ellos inevitablemente queda implícito el otro. En esta sección hablaré solamente de la plasticidad, pues sobre ella se han planteado más discusiones relacionadas con los procesos evolutivos. Además, varios fenómenos bien conocidos donde la determinación del fenotipo está mediada por señales ambientales pueden incluirse en su definición y, de tal modo, ampliar la discusión sobre la relevancia e importancia de esta regularidad de variación.

Plasticidad fenotípica

En esencia, “plasticidad fenotípica” se refiere a todas las variaciones en el desarrollo de los organismos mediadas por variaciones en las condiciones ambientales. Sultan y Stearns (2005) la definen como “la variación, influida por el ambiente, de la expresión fenotípica”. Para West-Eberhard (1989), el término denota la habilidad de un solo genotipo de producir más de una forma (morfológica, fisiológica o de comportamiento) alterna en respuesta a las condiciones ambientales.

Aunque en su definición la “respuesta al ambiente” sea un lugar común, la plasticidad no siempre es adaptativa; es decir, las nuevas variantes fenotípicas podrían no ser más adecuadas para las nuevas condiciones ambientales.

Ghalambor *et al.* (2007) enfatizan esa distinción entre plasticidad adaptativa y no adaptativa. La primera es el resultado de mecanismos pre-establecidos de respuesta a cambios ambientales. Ejemplo de ellos son la respuesta fisiológica de las plantas a variaciones en la disponibilidad de luz o la sensibilidad al cambio del tamaño de cuerpos de agua que los renacuajos usan como guía para comenzar su metamorfosis (Sultan y Stearns, 2005). El segundo tipo de plasticidad es el resultado de cambios drásticos en el ambiente que los organismos no reconocen inteligiblemente, pero que, no obstante, provocan variaciones fenotípicas en ellos (Ghalambor *et al.*, 2007). Uno de los medios propuestos para este tipo de plasticidad es el desenmascaramiento de la variación genética críptica. Cuando ésta sucede, generalmente en un ambiente adverso, se producen muchos nuevos fenotipos, mas la mayoría tendrá poca adecuación para ese nuevo ambiente.

La plasticidad, adaptativa o no, es un rasgo del desarrollo por sí misma. Al igual que todos los demás rasgos, también puede variar. Esa variación puede presentarse entre poblaciones, individuos o características. No obstante, aún se debate la naturaleza hereditaria de la plasticidad. Sultan y Stearns (2005) argumentan que, al ser la plasticidad una característica universal del desarrollo, es difícil pensar que tiene una arquitectura genética o un proceso regulador propio. El desarrollo es por sí mismo un sistema de integración de señales internas y externas. La plasticidad es la característica que surge cuando los sistemas de desarrollo incluyen esas señales externas en su función. Por lo tanto, antes que ser un rasgo regulado por genes propios, la plasticidad es una cualidad emergente de los sistemas de desarrollo. Esta visión de la plasticidad se complementa con la que Siegal y Bergman (2002) tienen de la canalización de variaciones genéticas. Como fue mencionado, ellos argumentan que la canalización es un resultado de la dinámica compleja de las redes genéticas. De manera análoga, la canalización de las variaciones ambientales, contraparte de la plasticidad, debería ser también resultado de la dinámica compleja de las interacciones entre señales ambientales y los sistemas de expresión fenotípica.

Existen, sin embargo, casos donde la plasticidad propiamente adaptativa parece tener un trasfondo genético bien establecido. Éste puede ser el caso de aquellas variaciones fenotípicas necesariamente determinadas por el ambiente. La determinación sexual por variaciones ambientales que ocurre en algunos reptiles y peces es un ejemplo. En cocodrilos y algunas tortugas, la temperatura del nido durante la embriogénesis determina el sexo de las crías: temperaturas bajas producen uno de los sexos, temperaturas altas producen el otro (Bull, 1980). También se ha descubierto que en algunas especies de peces cíclidos, la proporción de sexos cambia con la temperatura y el pH (Beisenherz, 1995). En vista de la importancia biológica que tiene la proporción de los sexos en las poblaciones, es de esperar que estos sistemas de determinación tengan una fina sensibilidad al ambiente y un preciso sistema de respuesta, características muy probablemente respaldadas genéticamente. Sarre *et al.* (2004) argumentan que tanto el mecanismo genotípico de determinación sexual como el dependiente de la temperatura en reptiles no son sino parte de un continuo de formas de determinación. Sustentan su conclusión en datos experimentales que demuestran que los sistemas tisulares de diferenciación sexual (morfogénesis de las gónadas) son comunes en todos los reptiles y presentan genes homólogos.

En contraste, existen casos de determinación ambiental de características fenotípicas no respaldadas genéticamente de manera directa. Varios de estos casos son interesantes porque dichos rasgos suelen ser de vital importancia para la supervivencia y reproducción de los organismos. Ranas de la familia Dendrobatidae obtienen su característica piel venenosa por medio de su dieta, compuesta principalmente de hormigas (Caldwell, 2009). La determinación del color del plumaje carotenoideico de *Parus caeruleus*, un ave paseriforme europea, parece estar determinada por factores ambientales, pues tiene una baja heredabilidad; sin embargo, no depende de la variación en la dieta de carotenos sino de otro mecanismo aún no descubierto (Hadfield y Owens, 2006). Tanto el veneno cutáneo de las primeras como la coloración de la segunda son rasgos evidentemente muy relacionados con su adecuación

(supervivencia en el primer caso, selección sexual en el segundo); y, sin embargo, no tienen una determinación genética propiamente dicha.

En contraste con esta plasticidad adaptativa, la mayoría de las veces la plasticidad fenotípica es asociada a las *normas de reacción*, término que se le da a “la expresión fenotípica de un genotipo particular para un solo rasgo en distintos niveles de un factor ambiental específico” (Sultan y Stearns, 2005). Así, las variaciones continuas no determinadas genéticamente en rasgos como el tamaño o el funcionamiento metabólico son entendidas como normas de reacción. Además de poder determinar inequívocamente la determinación ambiental de estos rasgos, la principal complicación con ellos es identificar el factor o el conjunto de factores ambientales específicos que los hacen variar. No obstante, en los últimos años se han hecho avances, reflejados en descubrimientos como que la plasticidad metabólica de ciertos mamíferos adultos depende de la disponibilidad intrauterina de nutrientes y oxígeno durante el desarrollo embrionario (Gluckman *et al.*, 2007; Fowden *et al.*, 2006). La concepción de las normas de reacción no sólo es útil para entender la variación de ciertos rasgos mediada por el ambiente, sino para extender el alcance del concepto de plasticidad fenotípica a prácticamente cualquier variación relacionada en mínimo grado con el ambiente.

Sobre la universalidad de la plasticidad fenotípica, hay quienes sustentan que ésta no es ubicua (Callahan *et al.*, 2008). Los adherentes a esta postura se apoyan en la existencia de rasgos canalizados (mutuamente excluyentes con rasgos plásticos) y en demostraciones teóricas de costos de la plasticidad. Sin embargo, a mi parecer estos autores sólo están tomando en consideración la plasticidad propiamente adaptativa, aquella respaldada por sistemas robustos de detección de cambios ambientales. Si se considera también la plasticidad no adaptativa, en forma de normas de reacción o de plasticidad liberada por estrés ambiental, el panorama cambia. En efecto, West-Eberhard (2003) y Sultan y Stearns (2005) aluden a la indiscutible relación entre ambiente y desarrollo para sustentar que la plasticidad es universal y ubicua, pues cualquier sistema de desarrollo se ve afectado por factores externos.

Más allá de aceptar la existencia de plasticidad a cualquier nivel, es más sorprendente aún aceptar la visión de que algunos rasgos del desarrollo o de los fenotipos de los organismos pueden ser considerados como adaptaciones en pro de la plasticidad misma. Un ejemplo de ello es el sistema inmune. Otro es el comportamiento animal, alojado en los sistemas nerviosos, que puede ser entendido como un sistema de reacción a estímulos ambientales que genera variaciones fenotípicas inmediatas que favorecen la supervivencia y la reproducción (West-Eberhard, 2003; Sultan y Stearns, 2005).

Ésta y otras visiones han alentado el debate sobre la relación entre la plasticidad y la evolución. Hay posturas encontradas, pero que son opuestas sólo en ciertos puntos. Uno de los cuestionamientos más comunes es que la plasticidad fenotípica ralentiza la evolución puesto que oculta la verdadera adecuación de los genotipos. A ese respecto, Ghalambor *et al.* (2007), West-Eberhard (2003) y Pigliucci (2005) concluyen que la plasticidad fenotípica en realidad puede ser un aliciente para el cambio de frecuencias génicas, pues puede promoverlo a través de por lo menos dos procesos.

El primero de ellos es la *asimilación genética*. Sucede cuando una población con variación previamente existente en la plasticidad se enfrenta a un nuevo ambiente. Gracias a esa variación, la población sobrevive, aún sin cambios genéticos, y puede perdurar indefinidamente mientras el estímulo del nuevo ambiente se mantenga. Si por medio de los procesos naturales de variabilidad génica y genómica la población adquiere un respaldo genético para su variación fenotípica (otrora producto de la mera plasticidad), habrá asimilado genéticamente sus nuevos rasgos. Como consecuencia también habrá pérdida de plasticidad en esas características, pues se habrán fijado por selección natural. Pigliucci (2005) menciona que este mecanismo podría ser el responsable de la bien conocida fase de adaptación retardada o *lag* por la que atraviesan especies invasoras durante su proceso de colonización de nuevos ambientes.

El segundo proceso fue denominado *compensación genética* por Grether (2005, citado en Ghalambor *et al.*, 2007). Sucede en casos donde la

plasticidad fenotípica no es adaptativa, pero ulteriormente desemboca en evolución adaptativa críptica. Supóngase una población cuyo desarrollo óptimo está determinado por alguna señal ambiental. Si las condiciones ambientales varían de tal forma que dicha señal desaparece, el fenotipo óptimo, poco plástico, también desaparecerá. Si, no obstante, el fenotipo óptimo exigido por las nuevas condiciones ambientales es el mismo que el exigido por las condiciones ambientales anteriores, comenzará un proceso de selección direccional, donde los individuos cuyas características genéticas les vayan permitiendo acercarse de nuevo al fenotipo óptimo irán prevaleciendo. Al final, las poblaciones de ambos ambientes tendrán los fenotipos óptimos, pero uno estará determinado por las condiciones ambientales y otro lo habrá compensado genéticamente. Un ejemplo citado en Ghalambor (2007) es el de dos poblaciones de salmones *Oncorhynchus nerka*. Aunque generalmente estos peces vuelven al océano, en ocasiones algunas poblaciones no lo logran y se establecen en lagos. Todos los salmones de esa especie obtienen su típica coloración rojiza de una dieta alta en carotenoides, cuya disponibilidad es mayor en los océanos que en los lagos. La coloración rojiza prevalece gracias a selección sexual. Las poblaciones de los lagos, al tener poca disponibilidad de carotenoides, pasaron por una etapa de fenotipos inadecuados, no rojizos. Sin embargo, con el tiempo recuperaron su fenotipo óptimo gracias a la fuerte presión de selección sexual: estas poblaciones ahora tienen un metabolismo de absorción de carotenoides más eficiente que las que regresan a los océanos.

Según otras visiones, la plasticidad fenotípica no sólo sería promotora de cambios persistentes a nivel genético, sino a nivel fenotípico también. Para defender tal visión, West-Eberhard (1989) propuso el concepto de *acomodación fenotípica*. En él, pequeños cambios genéticos terminan por desencadenar, gracias a la plasticidad, una serie de cambios fenotípicos persistentes. Un caso socorrido es el de un cuadrúpedo que nació con las extremidades anteriores demasiado cortas para poder caminar a cuatro patas. Se observó en él un cambio de comportamiento en busca de poder andar: caminaba erguido

en sus dos patas traseras. Puesto que su fenotipo era suficientemente plástico, junto con este cambio de comportamiento vino una modificación cuantiosa del cuerpo en general (musculatura, estructura ósea), que le iba permitiendo eficientizar su andar bípedo. Así, un cambio genético aparentemente perjudicial, acompañado por un cambio de comportamiento y la suficiente plasticidad, promovió cambios amplios en el fenotipo; cambios que, mientras la plasticidad necesaria sea mantenida, podrían volver a surgir en la siguiente generación que conserve esa pequeña variación genética. Para West-Eberhard, ésta es una forma por medio de la cual la plasticidad promueve cambios macroevolutivos con sólo un pequeño papel del trasfondo genético.

Puesto que la plasticidad puede ser concebida como un rasgo en sí, se han realizado muchos análisis sobre su propia evolución. Los análisis se enfocan en los costos y los límites de la plasticidad adaptativa o en el comportamiento de las normas de reacción bajo los modelos clásicos de la genética de poblaciones (De Jong, 2005). En cuanto a la plasticidad adaptativa, se piensa que pese a que ésta generalmente favorece la adecuación del organismo, también conlleva algunas desventajas (e.g. adaptaciones para evadir depredadores que resultan poco adecuadas para la selección sexual o viceversa). Sin embargo, Callahan *et al.* (2008) abogan por que se abandone la visión de la plasticidad como un rasgo cualquiera: mientras que la mayoría de los rasgos tienen costos y beneficios, la plasticidad de esos rasgos debe ser analizada aparte. Esto porque en la gran mayoría de los casos es incierto si dicha plasticidad está regulada por los mismos genes que regulan la expresión de los rasgos o por algún gen en absoluto. Ellos además alegan que es muy probable que la plasticidad siempre tenga costos, aunque éstos no hayan sido identificados ni descritos (eso se debería a dificultades empíricas o falta de atención sobre ellos). Por otro lado, Auld *et al.* (2010) argumentan que aunque se puedan pensar en muchos costos teóricos de la plasticidad, lo cierto es que su ausencia empírica habla a favor de la universalidad de ésta. Es más probable que casi siempre se vea favorecida en la selección natural. Que un rasgo para evadir depredadores sólo se exprese cuando ese

depredador esté presente (i.e que sea un rasgo plástico) evita que todas las veces se tengan que pagar los costos relacionados a él. Otra lectura es que las presiones de selección son más fuertes para los rasgos en sí, y no para su plasticidad. Por lo tanto, los costos de la plasticidad siempre serán menores y la mayor parte de las veces inexistentes. La plasticidad no sólo es un rasgo más, sino una característica de los rasgos que influye en su evolución. Por otra parte, en cuanto a la plasticidad como norma de reacción, De Jong (2005) concluye que los modelos clásicos de la genética de poblaciones son capaces de explicar todos los casos empíricos que de ella se han propuesto, y que, además, esta suficiencia explicativa sugiere que la plasticidad no es una fuerza evolutiva a la par de la selección natural, sino que fácilmente puede formar parte de la teoría sintética como un atributo de los genotipos.

En suma, podemos considerar a la plasticidad fenotípica como universal, siempre y cuando se le entienda como cualquier cambio fenotípico causado por el ambiente. Además, es un fenómeno altamente influyente en la evolución. Según las visiones antes expuestas, no tiene porque hacer más lento al cambio genético. Sin embargo, es necesario incluir la plasticidad en la argumentación de que la selección natural tiene consecuencias en la variación genética sólo indirectamente: las características fenotípicas siempre son las primeras en seleccionarse. Con eso en cuenta, la plasticidad forma parte de ese grupo de fenómenos que, al incidir en la variabilidad fenotípica, modifican el rango de acción de la selección natural (la canalización y la autoorganización son parte de ese grupo). Piénsese, por ejemplo, que cuando la plasticidad enmascara la variación genética, el cambio de frecuencias de ésta última muy probablemente ocurrirá por deriva genética y no por selección natural. Esto no significa que la plasticidad ralentice la evolución; solamente modifica los procesos involucrados o la hace actuar a diferentes niveles.

Abogar por la inclusión de la plasticidad en todas sus formas (no sólo como normas de reacción) en la teoría evolutiva es indispensable. Pues no

sólo es causa de variación fenotípica, sino que, incluso no siendo heredable en todos los casos, influye en los procesos evolutivos fuertemente.

Conclusiones preliminares y recuento

Haciendo un recuento, los fenómenos involucrados en la variabilidad fenotípica son:

1. Variabilidad génica y geñómica.
2. Variabilidad en la expresión génica.
3. Variabilidad intrínseca
 - 3.1 Herencia no genómica
 - 3.1.1 Priones
 - 3.1.1.2 Herencia de comportamiento
 - 3.1.1.3 Otros factores
 - 3.2 Estabilidad en el desarrollo
 - 3.3 Canalización de variaciones genéticas
 - 3.4 Autoorganización
 - 3.5 Otras restricciones
 - 3.5.1 Físico-químicas (viabilidad)
 - 3.5.2 Covariación
 - 3.5.3 Ecológicas
 - 3.5.4 Filogenéticas
4. Variabilidad extrínseca
 - 4.1 Plasticidad fenotípica / Canalización de variaciones ambientales

Luego de revisar la gran influencia que las causas de variación fenotípica tienen hacia los procesos evolutivos, resulta de crucial importancia incluirlas en las explicaciones evolutivas. Aunque la mayoría de estos fenómenos no tengan un componente heredable, son importantes porque moldean el primer

frente de los organismos ante las condiciones ambientales. Aun cuando se considerara a la evolución como un simple cambio de frecuencias génicas, la variabilidad fenotípica tendría relevancia porque es el camino entre los procesos de reproducción diferencial y los genes.

Ahora bien, para explicar la variabilidad fenotípica se deben tomar en cuenta una multitud de causas, desde las más básicas a nivel génico hasta la influencia del ambiente. Sin embargo, las relaciones entre estas causas es muy compleja, raras veces lineal. Los fenotipos pueden mantenerse invariables aunque los genes cambien. O viceversa. Al mismo tiempo, algunos procesos de variabilidad a un nivel dado podrían ser responsables de procesos a otro nivel. Se sabe que algunos elementos transponibles se reactivan en condiciones ambientales desfavorables (Lönnig y Saedler, 2002). Ellos podrían ser los responsables de la liberación de variación críptica que subyace a algunos casos plasticidad fenotípica no adaptativa. De igual forma, las redes de regulación de la expresión génica, causa de variabilidad a nivel de expresión, son candidatas firmes a ser las responsables de la canalización genética.

La compleja interacción de los fenómenos a todos los niveles no interfiere con la eficiencia de la evolución, entendida más allá de simples cambios de frecuencias génicas; solamente le otorga nuevos niveles de acción. Luego de ver la vastísima cantidad de formas en que los organismos pueden variar, debemos aceptar que la variabilidad individual es imparable. Sólo difiere en los niveles en los que se exprese. Que una población no cambie en sus fenotipos no es señal inequívoca de que no esté cambiando en sus genomas; incluso podría tampoco cambiar en sus genomas y sólo estar modificando sus perfiles de expresión para conservar el mismo fenotipo. Así, los tres niveles parecerían ser independientes, aunque indiscutiblemente ligados.

En estos tiempos donde la conciencia sobre lo complejo que es la construcción de un fenotipo y lo intrincada que es la relación entre genotipo y adecuación está cobrando cada vez más relevancia, debemos defender la inclusión de las causas de variabilidad fenotípica en las principales

discusiones evolutivas. Al mismo tiempo, es necesario identificar nuestras principales carencias empíricas y teóricas que nos impiden echar más luz sobre estos fenómenos. Eso sólo se logrará si alcanzamos a concebir a los organismos como una dualidad indisoluble entre genes y fenotipos, donde los primeros sólo interaccionan con las condiciones ambientales a través de los segundos, y donde éstos no se encuentran tan subyugados por las cadenas de aquéllos como se pensó en un principio.

VARIACIÓN INTERPOBLACIONAL

Para la síntesis moderna, la evolución se lleva a cabo en dos pasos (Mayr, 2001: 120). Uno es el de la generación de variación individual. El otro es el de la eliminación de algunos de esos individuos. Este segundo paso, entendido también como supervivencia y reproducción diferenciales, ha sido el objeto de estudio de la mayor parte de la biología evolutiva de los dos últimos siglos. Los evolucionistas se preguntan el porqué de la preservación de la variación o el porqué de su eliminación. Se preguntan el porqué de los cambios de velocidad en esa eliminación o preservación. Se preguntan cómo esa eliminación o preservación desemboca en variantes exacerbadas. O en porqué no desemboca en ninguna variante exacerbada nueva en absoluto. En suma, eso que Lewontin (1974) definió como el paso de la variación intrapoblacional a la variación interpoblacional ha sido la pregunta más importante para la gran mayoría de los evolucionistas. En consecuencia, se han escrito cientos de miles de páginas sobre el tema. Pese a que la mitad de ellas tengan argumentos que se confrontan con los de la otra mitad, se pueden extraer muchos puntos de acuerdo sobre dicho proceso, los cuales extraeré para esta sección principalmente de dos de los libros de textos más socorridos sobre evolución.

Tomando en cuenta el concienzudo análisis sobre el surgimiento de variación interpoblacional realizado a lo largo de los últimos dos siglos, en este apartado solamente haré una pequeña reflexión sobre cómo el enfoque variacionista de este escrito puede complementar los principios ya establecidos del paso de la variación individual a la poblacional.

En primer lugar, retomo el principio del primer capítulo: la variación interpoblacional (en tanto variación geográfica, especiación o diversidad a mayor grado) no es sino una magnitud mayor de la variación intrapoblacional. La variación individual y la biodiversidad son estados de un continuo. En consecuencia, la variación entre poblaciones es un tipo más de variación, que tiene sus propias fuentes de variabilidad.

Como hemos visto, las causas de variación a un nivel se traslapan con las de otro, y las de niveles jerárquicos más altos incluyen necesariamente a todas las de los más bajos. Por tanto, dentro de las fuentes de variabilidad de la variación interpoblacional están inmersas todas las causas mencionadas hasta ahora; son todas ellas las que establecen el nivel inmediato anterior de variación (la variación intrapoblacional o individual). Pero, al mismo tiempo, hay dos fenómenos que son factores de variabilidad a este nivel. Uno de ellos, la reproducción diferencial, es considerado el más relevante para la evolución en general. El segundo, la migración (tradicionalmente entendida como flujo génico), puede verse como el intercambio de variaciones de los niveles anteriores entre dos poblaciones. Sobre ambos discutiré en este apartado.

Reproducción diferencial

Una vez que una población es variable, y dada una limitación de recursos, la interacción que dicha población tenga con su ambiente producirá que sólo un subconjunto de ella pueda reproducirse y dejar descendencia para la siguiente generación. A este proceso se le ha llamado supervivencia y reproducción diferenciales. Sin embargo, se sobreentiende que para que un individuo pueda reproducirse, debió de haber sobrevivido el suficiente tiempo; por ello, se le puede concebir simplemente como *reproducción diferencial* (Brunnander, 2005).

Fue Darwin quien identificó la universalidad de la reproducción diferencial, en forma de selección natural, aludiendo para ello la ubicua limitación de recursos y la inevitable competencia entre los individuos por ellos (Darwin, 1859). Sin embargo, la reproducción diferencial puede llevarse a cabo de dos formas, no sólo como selección natural, y no siempre ambas son persistentes a lo largo de todas las generaciones de la población.

Cuando algunos individuos de una población poseen características que aumentan sus probabilidades de sobrevivir y reproducirse en un ambiente dado, y éstas son las que efectivamente les permitieron sobrevivir y reproducirse, se le llama a esa reproducción diferencial *selección natural*. En

contraste, cuando la reproducción diferencial no se debió a dichas características de los individuos, se le puede llamar *deriva genética*.

Ninguno de los dos fenómenos de reproducción diferencial es exclusivo de la variabilidad interpoblacional. Desde principios del siglo pasado se han suscitado numerosos debates sobre el verdadero nivel al cual la selección natural actúa (recopilados en esencia por Okasha, 2006); estos debates son reflejo de la comprensión de que las condiciones necesarias para que ocurra la reproducción diferencial no están restringidas al nivel de organismos. Cualquier grupo de entidades biológicas con capacidad de duplicarse y variar (genes, genomas, células, especies) puede ser concebida como una población de individuos y, por tanto, entenderse como una población sujeta a cambios en su conjunto de variaciones.

Sin embargo, es principalmente a nivel orgánico donde la reproducción diferencial es también una causa de variabilidad. Allí, este fenómeno es el principal factor de la transición entre variación intrapoblacional e interpoblacional. En otros niveles, el alcance de la reproducción diferencial estará tanto más restringido cuanto la heredabilidad de las características de las entidades del nivel sea más baja (Ridley, 2004: 305). Modificaciones sustanciales y perdurables en linajes celulares que trascienden las generaciones orgánicas son raras en especies con desarrollo weismanniano, pero pueden darse casos en plantas u otros organismos cuyas células somáticas tienen capacidad de embriogénesis (Ridley, 2004: 305).

El paso de la variación entre individuos a variación entre poblaciones suele ser mostrada en dos tendencias: la adaptación y la diversificación. La adaptación, entendida como un “proceso que ha generado variantes fenotípicas que incrementan la adecuación de los organismos frente a otras variantes” (Futuyma, 2005: 260), se acepta como el principal resultado de la reproducción diferencial en forma de selección natural.

El estudio de la diversificación, a su vez, suele ser reducido al estudio de la especiación y sus procesos. Como causa de todos los tipos de especiación reconocidos, tanto de los que son en principio alopátridos, como de los

simpátridos, se toma al aislamiento reproductor (Ridley, 2004: 382; Futuyma, 2005: 359). Cuando dos subconjuntos de una población dejan de reproducirse entre sí, ambas poblaciones tienden a separarse fenotípicamente. En la especiación alopátrida, dicho aislamiento es atribuido al aislamiento geográfico. Una vez aisladas, ambas poblaciones se enfrentarán a distintos ambientes. Esto puede generar procesos de selección natural que terminarán por diferenciar definitivamente ambas poblaciones. La especiación simpátrida, por otro lado, no se explica tan sencillamente. No obstante, en lo que se coincide es que el aislamiento reproductor debe provenir del surgimiento de barreras reproductoras generalmente asociadas a especializaciones ecológicas (Futuyma, 2005: 396). Pese al apabullante papel atribuido a la reproducción diferencial en forma de selección natural en ambos procesos de especiación, también se reconoce que la deriva genética participa en el proceso (Ridley, 2004: 384; Futuyma, 2005: 389).

Lo que es resaltable de las explicaciones anteriores es que tanto en la adaptación como en la especiación se pone de manifiesto el poder de la reproducción diferencial como fuente de variación interpoblacional. Su presencia, ya sea en forma de selección natural o de deriva genética, es reconocida como la principal causa de la transición entre variación intrapoblacional e interpoblacional. No obstante, no hay que perder de vista que la reproducción diferencial depende enteramente de los fenómenos de variabilidad fenotípica que la preceden. Por ello, un enfoque variacionista puede aportar mucho a la explicación de la adaptación y los distintos tipos de especiación. Piénsese, por ejemplo, en que se reconoce que no todos los caracteres que aumentan la adecuación de los organismos son producto directo de un proceso continuo de adaptación; pueden provenir de formas heredadas ancestralmente y que originalmente no tenían ese valor de adecuación. Un ejemplo propuesto por Darwin (citado en Futuyma, 2005: 260), es el de las junturas del cráneo de los mamíferos, característica que disminuye la mortandad de los recién nacidos al permitir que la cabeza pase por el conducto uterino con menor presión. Sin embargo, tener un cráneo

separado en distintos huesos es un rasgo presente en todos los vertebrados, la mayoría de los cuales son ovíparos. En este rasgo, selección natural y variabilidad derivada de patrones morfológicos filogenéticos han actuado en conjunto para establecerlo como adaptativo. En general, cualquier característica propensa a ser blanco de la selección tuvo que haber pasado por un proceso de variabilidad para haber surgido en un principio.

En el caso de la especiación también participan de lleno los procesos de variabilidad fenotípica, incluso en mayor grado. Si se presupone que cualquier aislamiento geográfico produce, por selección natural, fenotipos distintos, es porque en el fondo existe la idea de que los fenotipos responderán al cambio en las condiciones ambientales, es decir, presentarán plasticidad fenotípica. Pero la canalización fenotípica también podría suceder, y su presencia podría incluso explicar el hecho de que no todas las poblaciones separadas geográficamente especien de inmediato. Por otro lado, la especialización ecológica, presunto paso previo al aislamiento reproductivo en la especiación simpátrida, no puede explicarse con reproducción diferencial desde un principio. En ella tienen que surgir primero diferenciaciones fenotípicas en comportamiento o fisiología, las cuales muy probablemente serán resultado de procesos de variabilidad fenotípica ajena a las presiones ambientales imperantes. Que diferentes poblaciones de peces cíclidos en lagos africanos hayan aprendido a aprovechar los diversos microambientes (citado en Futuyma, 2005: 396) es un ejemplo claro de plasticidad fenotípica. Una vez asentada esta diversidad, la reproducción diferencial puede exacerbar las diferencias y convertir las poblaciones en subespecies o incluso en especies.

Migración

La genética de poblaciones enfatiza la importancia del movimiento de alelos entre poblaciones por medio del movimiento de individuos o de gametos, y le llama flujo génico o migración (Hamilton, 2009: 107). En ese sentido, la migración es efectivamente la introducción de genes que no

estaban presentes en una población. De ahí que se le considere una fuente de variación interpoblacional. Sin embargo, fuera de los modelos de genética de poblaciones, la migración conlleva otros factores de variabilidad que no son sólo genéticos (cuando involucra individuos y no sólo gametos). Piénsese, por ejemplo, en los factores epigenéticos de variabilidad que un individuo nuevo puede introducir en la población si llega a reproducirse con los individuos locales. O bien, los patrones de comportamiento posibles de ser imitados que un nuevo individuo animal puede traer a una población. En suma, la migración es una fuente de nuevas variaciones de cualquier nivel en una población.

Sin embargo, la migración no es uno de los factores responsables del paso de variación intrapoblacional a interpoblacional, pues no promueve la divergencia de las diferencias, sino que sólo introduce nuevas versiones. Estas nuevas variaciones pueden también ser el blanco de la reproducción diferencial misma, como si hubiesen sido variaciones intrapoblacionales generadas por cualquier otro proceso. Con todo, debe considerarse a la migración como una fuente de variación interpoblacional puesto que actúa sólo a ese nivel.

Conclusión preliminar

Puesto que la transición entre variación intrapoblacional y variación interpoblacional es el punto de inflexión de la historia evolutiva de cualquier especie, las causas de este último tipo de variación son las más importantes para el proceso evolutivo. Como hemos visto, la reproducción diferencial es el fenómeno con mayor presencia en este proceso. Sin embargo, a lo largo de las secciones anteriores he mostrado que la variación fenotípica, materia prima de la reproducción diferencial, es resultado de una gran cantidad de factores, en su mayoría discernibles. Como parte de un mismo fenómeno, estos factores no deben pasar desapercibidos en las explicaciones de la

variación interpoblacional. Mientras que es cierto que la selección natural y la deriva genética acentúan la variación intrapoblacional, lo que es innegable es que los procesos que originalmente generan esa variación son parte fundamental del proceso; y por ello deben serlo también de las explicaciones.

	Intrapoblacional				Interpoblacional
	Génica y genómica	Expresión génica	Fenotípica		
				Por factores intrínsecos	Por factores extrínsecos
Fuentes	Mutación accidental	Modificaciones cromatínicas perdurables	Factores hereditarios no genómicos	Plasticidad fenotípica a factores ambientales	Reproducción diferencial
	Recombinación y segregación cromosómica	Regulación de y por ARN mensajero	Inestabilidad en el desarrollo	Todo lo anterior	Todo lo anterior
	Transferencia horizontal genética	Redes genómicas de regulación	Carencia de canalización genética	Todo lo anterior	
	Elementos transponibles	Todo lo anterior	Autoorganización		
			Covariación		
		Todo lo anterior			

Tabla 2. Se presentan los tipos de variación propuestos, de acuerdo al nivel de complejidad informacional, y sus fuentes. Nótese como en cada nivel se acumulan las fuentes del nivel anterior.

Capítulo 3

La variación en las explicaciones evolutivas contemporáneas

Hablar de evolución es hablar de variación. Esto explica que, como uno de los principales y más conspicuos elementos de los seres vivos, la variación haya sido un tema de discusión desde los albores de la biología.

El principal logro de la Síntesis Moderna fue conjuntar la idea de Darwin de la variación no dirigida (herencia dura, según Mayr [1998]) y la recién creada genética de poblaciones, basada en los trabajos de Mendel (variación continua, pero segregable en la herencia).

Puesto que los modelos de genética de poblaciones pueden caracterizar adecuadamente las poblaciones y proponer formas de evolución, se llegó a pensar que sólo se necesitaba dar por sentado que la variabilidad era azarosa, característica que en realidad es una desvirtuación del concepto de no dirección. Desde entonces, la teoría sintética no ha ofrecido explicaciones para la variabilidad. Por su parte, el enfoque genético-molecular tampoco ha

subsano esta carencia, pues solamente traspasó la aleatoriedad de las variaciones a los procesos mutagénicos. Queda por ver si los nuevos enfoques de la biología molecular pueden explorar este problema.

Al ignorar la importancia de la variabilidad, dando por hecho que es al azar, y al pretender que el fenotipo es un producto lineal y total de los genes, la teoría sintética no trata de explicar la variabilidad en todos sus niveles, sino que se dedica a explicar la variación genética (estrictamente variación genética). Este enfoque fue lo que caracterizó a esta tendencia explicativa, que habría de mantenerse hasta los años sesenta del siglo pasado, momento en que comenzaron a surgir explicaciones alternas, algunas de las cuales recogerían la estafeta para tratar de explicar la variabilidad, es decir, las fuentes de la variación.

En el presente capítulo hablaré del papel que ha adoptado la variación y sus presuntas causas, tanto en la Síntesis Moderna como en otras explicaciones evolutivas contemporáneas. Mi principal objetivo es mostrar que éstas últimas se han preocupado fuertemente por subsanar las carencias epistémicas de la Síntesis Moderna para el origen de la variación; y, al mismo tiempo, apuntalar el argumento de que la inclusión de la variación y sus causas como objetos de estudio en la biología evolutiva es indispensable para potenciar el desarrollo de la teoría.

Síntesis Moderna: variación genética prevaleciente

Ernst Mayr, uno de los artífices de la nueva síntesis, definió los postulados básicos de esa teoría como sigue:

“1) El gradualismo evolutivo puede explicarse por pequeños cambios genéticos (mutaciones), recombinación y su posterior ordenamiento por la selección natural; y 2) los fenómenos evolutivos observados, particularmente los eventos macroevolutivos y la especiación, pueden ser explicados consistentemente con los mecanismos genéticos conocidos.”
(Mayr, 1998).

De estas dos ideas generales se pueden extraer tres postulados básicos: el mecanismo evolutivo más importante en la síntesis moderna es la selección natural, la evolución procede de un modo gradual y los cambios macroevolutivos pueden ser explicados desde los procesos microevolutivos observados.

Puesto que para la Síntesis Moderna la selección natural es el principal proceso, esta teoría precisa de lo mismo que Darwin necesitó en su momento: una comprobación empírica de la caracterización de la variación. La mayoría de los programas de investigación genética de principios del siglo XX se enfocaron en disipar las dudas sobre las características reales de la variación. Al redescubrimiento de las leyes de Mendel le siguió la comprensión de que la herencia particulada podía explicar la variación continua y, paralelamente, se comprobó que la variación no está dirigida por las condiciones ambientales (Mayr, 1998).

El cuerpo teórico de la Síntesis Moderna es una caracterización de la variación. Con los dos respaldos empíricos mencionados, sobrevino la ubicación de la selección natural en el rol preponderante que ahora posee. Sin embargo, dichos respaldos teóricos también vinieron a opacar ideas sobre la variabilidad cuya ausencia dejó un gran hueco en la teoría. El reconocimiento de que la variación fenotípica continua es explicable con la herencia mendeliana provocó que todo el interés se trasladara hacia la variación genética: si todas las características de un individuo pueden identificarse mediante el estudio de sus genes, entonces el estudio de la dinámica poblacional de los genes explica cualquier proceso evolutivo. De ahí se entiende que la Síntesis Moderna no considere fenómenos tan evidentemente influyentes en la evolución como la interacción del individuo con el medio durante el desarrollo ni la generación multicausal de variaciones fenotípicas individuales.

En suma, es posible decir que si algo caracteriza a esta teoría es el centrar todos sus esfuerzos de investigación evolutiva en el comportamiento poblacional de los genes. Para retratarla inequívocamente, basta recordar la

definición de evolución que ofrece: cambio de frecuencias génicas entre las generaciones.

Teoría neutral: la variabilidad genética dirigente

En 1968, Motoo Kimura postuló que la mayoría de los cambios evolutivos a nivel molecular eran por deriva genética y no por selección natural. Su teoría, ahora llamada "teoría neutral de la evolución molecular", parecía ser una clara afrenta a la síntesis moderna, pues negaba que la selección natural fuera la causante de la mayor parte de la evolución de los caracteres moleculares. Sin embargo, con el tiempo se fue aceptando que la teoría neutral no representa una oposición sino una adición a la teoría sintética.

Kimura ideó su teoría cuando calculó que en poblaciones de mamíferos la sustitución de un alelo por otro ha ocurrido por lo menos cada dos años (1968). Uno de los fundadores de la síntesis, Haldane, había calculado que las poblaciones sólo podían sostener una sustitución de alelos cada trescientos años. Al contrastar sus resultados con los predichos por la genética de poblaciones clásica, Kimura concluyó que la cantidad de sustituciones era demasiado alta para ser sostenida por una población sometida a selección natural y que, en consecuencia, sólo se explicaba suponiendo que las mutaciones generadoras de los nuevos alelos fueran selectivamente neutras.

La conclusión propuesta por la teoría neutral que ha tenido más consecuencias en la investigación biológica es que, en la abrumadora mayoría de los casos en un contexto molecular, la tasa de mutación es igual a la tasa de sustitución. Esto quiere decir que toda nueva variación en la secuencia de ADN tiene las mismas probabilidades de fijarse en la población, probabilidades que son independientes de las condiciones ambientales.

Brunet (2008) considera que más que ser un principio biológico, este enunciado sirve perfectamente como una hipótesis nula: ahí donde haya que discernir si determinado carácter molecular ha tenido presión selectiva o ha sido neutro, hay que calcular si su tasa de mutación equivale a la de sustitución. Cuando no sea el caso, se habla de un carácter sujeto a la

selección natural. Años antes, el mismo Kimura resaltó que los postulados de la teoría neutral ya eran principios base de la investigación molecular evolutiva (1986).

Pese a esta utilidad pragmática, la teoría neutral ha suscitado el surgimiento de numerosas polémicas en los debates sobre evolución. En un primer plano, el mismo Kimura suponía que su teoría se oponía a la teoría darwiniana por selección natural. Para defender su argumento, mostró una serie de evidencias que concuerdan con su teoría y ponían en conflicto a los principios sintéticos.

Una de las predicciones originales de Kimura es que las características moleculares que fueran evidentemente neutras a la selección natural debían de cambiar más rápido. Con el paso de los años y la acumulación de datos de secuencias de ADN, se ha descubierto que las zonas de los genomas que acumulan una mayor cantidad de cambios son aquellas que no tienen una función evidente, o que no están involucradas en las funciones importantes de los organismos. Un ejemplo de esto son las regiones de las enzimas que no forman parte del sitio activo o las secuencias de los intrones en los genes. Si las moléculas que conforman los genes hubiesen evolucionado por selección natural, habrían acumulado mayor cantidad de cambios en las regiones que tienen una función adaptativa (Kimura, 1986).

No obstante, Kimura y otros (Duret, 2008; Gould, 2002) han afirmado que la teoría neutral no es una teoría antidarwinista, sino una adición a ella. Para entender esto, Gould aboga por tener presente los distintos niveles jerárquicos de los sistemas vivos. La teoría neutral de Kimura contribuye a explicar la gran cantidad de variación genética presente en los organismos; y, al mismo tiempo, no contradice los postulados darwinianos, pues éstos lidian principalmente con el fenotipo de los organismos, con aquello que interacciona con el medio.

El papel de la variación en la teoría neutral de Kimura está definido por la variabilidad, cuyo rol es más importante incluso que para la teoría darwiniana. Kimura reconoce que las variaciones entre individuos de una

misma especie son las más importantes para la evolución molecular porque la tasa de mutación equivale a la tasa de sustitución, es decir, cualquier variación molecular tiene la misma probabilidad de fijarse (1968). Los procesos que producen la variación genética son los mismos que la fijan. En otras palabras, para la teoría neutral la variabilidad conduce la evolución molecular.

Bajo este esquema, los cambios evolutivos no ocurren en dos pasos (variación + selección = sustitución), como sucede en el esquema de la síntesis moderna. No se precisa del fenómeno adicional que es la selección natural. Cualquier variación tiene la misma probabilidad de fijarse y, así, lo que genera variación (sea lo que fuere) es al mismo tiempo el motor de la evolución.

No hay que perder de vista que Kimura y los neutralistas tienen muy clara la distinción entre los niveles de evolución. Para ellos, la evolución es mayoritariamente neutral *a nivel molecular*. Pero aceptan sin recato que a nivel fenotípico tiene cualidades muy distintas. Hasta ahora no ha habido intento de unir ambos niveles explicativos.

En cambio, y pese a la crucial importancia de la variación para la teoría neutral, no hay en ella ninguna explicación para el origen de las mutaciones. Al igual que la síntesis moderna, presupone que las mutaciones surgen aleatoriamente, y es por ello que sugiere que la deriva genética es una fuerza evolutiva principal.

Hay una diferencia crucial, sin embargo, entre ambas teorías. Cuando los sintéticos hablan de una variación aleatoria, tienen en mente más bien una variación no dirigida por el ambiente. A un nivel neutralista molecular, hablar de una mutación aleatoria es hablar de una mutación en efecto azarosa: además de la referencia a la no dirección, se presupone que las mutaciones son factibles de ocurrir a cualquier nivel y en cualquier zona del genoma con la misma probabilidad. Lo que dictará su cualidad neutral será la zona en el genoma donde ocurra. Hablando de generación de variación, en la

teoría neutral de Kimura, el azar tiene un papel más importante que en la síntesis moderna.

Simbiogénesis: adquisición genética como fuente de variación

La teoría simbiogénética fue postulada originalmente por Lynn Margulis como una hipótesis para explicar el surgimiento de las células mitóticas (Margulis, 1967). Ella postuló que las mitocondrias, los cloroplastos y los cuerpos basales de los flagelos tienen su origen en una célula procarionte. En algún momento durante la evolución temprana de la vida, esas células sufrieron procesos de endosimbiosis profundos dentro de otra y, en conjunto, llegaron a ser un nuevo individuo: una célula eucarionte. Gracias a la evidencia citológica y molecular que la respalda, la teoría endosimbiótica ha sido muy aceptada para explicar el origen de los organelos celulares.

Posteriormente, Margulis expandió su hipótesis y convirtió su idea de la simbiogénesis en una teoría evolutiva general. En *Captando Genomas*, Margulis (junto con Dorion Sagan), afirman que la evolución ocurre principalmente por simbiogénesis: “Todos los [...] organismos superiores [...] se originaron por medio de integraciones simbióticas que dieron lugar a asociaciones permanentes.” (Margulis y Sagan, 2002: 29). Pese a una insuficiencia explicativa de esta idea, el principal pilar de su teoría consiste en identificar la ausencia de una explicación para la variabilidad en la síntesis moderna y proponer que los procesos simbiogénéticos pueden llenar ese vacío conceptual. Para Margulis y Sagan, la variación genética se explica principalmente por la adquisición de genes o genomas entre organismos de diferentes especies o taxones.

Como puede verse, la simbiogénesis, a diferencia de otras teorías contemporáneas que buscan discutir el papel de la selección natural, es una teoría concerniente a la variabilidad misma. Pese a ello, los autores pasan por alto mencionar los procesos citomoleculares de fusión, asimilación o adquisición genómicas que ocurren durante la simbiogénesis. Aunque su amplio recuento de organismos involucrados en fenómenos simbióticos

profundos le da mucho peso a su teoría, sigue advirtiéndose la falta de mención alguna a los detalles finos del origen de estas asociaciones. La simbiogénesis se plantea como una hipótesis ampliamente sustentada por evidencia organísmica, pero sin evidencia molecular ni comprobación experimental.

Con todo, a Margulis y a Sagan no les pasa por alto el valor explicativo de sus ideas. Al enfatizar en que la Síntesis Moderna y el darwinismo carecen de explicaciones para la variabilidad, muestran que saben de la relevancia que tiene una explicación como la suya sobre la naturaleza de la variación.

Equilibrio punteado: de la cohesión genética a la macrovariación aleatoria

En 1972, Niles Eldredge y Stephen J. Gould propusieron la teoría evolutiva del equilibrio punteado, propuesta que ha suscitado uno de los debates más fecundos en la biología evolutiva contemporánea. Su propuesta original era una novel mirada para acercarse al registro fosilífero, pero al mismo tiempo llamaron la atención sobre el fenómeno paleontológico de la estasis, ensalzaron la importancia de la especiación en la dinámica evolutiva y reclamaron por un pluralismo jerárquico en las explicaciones evolutivas (Cachón, 2008).

La crítica inicial de Eldredge y Gould (1972) a la práctica paleontológica fue que, según el gradualismo filético, derivado del darwinismo más refinado, los procesos de especiación y de cambio evolutivo a nivel macroevolutivo son vistos como resultado de la acumulación de pequeños cambios en las especies. El registro fosilífero siempre fue examinado bajo esa mirada y nunca fue planteado usar sus datos para establecer un tipo distinto de ritmo evolutivo.

Eldredge y Gould propusieron, con los mismos datos paleontológicos usados históricamente, una nueva explicación basada en uno de los mecanismos de especiación fruto de la síntesis moderna: la especiación peripátrida. En lugar de una transformación gradual de las especies, primero

ocurriría una especiación alopátrida en una población pequeña y aislada de la población madre. Esta nueva población sufriría de cambios rápidos y se convertiría en una nueva especie. En poco tiempo geológico, aunque no necesariamente biológico, la nueva especie reemplazaría a la anterior en la zona donde existía. Lo que queda registrado en los estratos geológicos de ese evento instantáneo es un cambio no gradual de las especies, una especie de salto de un punto evolutivo a otro. Un contraste entre fases de equilibrio y fases puntuales de salto: un equilibrio punteado.

Una de las características del registro fosilífero, además de su aparente falta de gradualidad, es que la mayoría de las especies se mantienen estables a lo largo de mucho tiempo geológico. A esta permanencia de las especies se le ha llamado estasis. Eldredge y Gould aluden a ese fenómeno paleontológico para oponerse a la idea del gradualismo filético. Lo explican con una homeostasis o “cohesión genética” de las especies que impide, a lo largo de muchos estratos e incluso a través de condiciones ambientales distintas, cambios bruscos en su morfología.

En sus primeros artículos sobre el equilibrio punteado (Eldredge y Gould 1972, 1977), así como en el debate posterior (Cachón, 2008), uno de los puntos centrales de la discusión es el de las tendencias evolutivas. Gould y Eldredge sostienen que también pueden ser explicadas con el equilibrio punteado. De acuerdo con ellos, la norma de las especies es que especien, que se diversifiquen. Las especies hijas son las que cambian, las madres las que se mantienen estables. Eso permite la abrumadora cantidad de diversidad observada en el registro fosilífero. Pero, además, esa especiación no lleva dirección hacia una tendencia específica (por ejemplo, hacia un mayor tamaño corporal, como lo especifica la llamada regla de Cope). Ellos sugieren que ya que la especiación es una norma, lo común es que surjan especies que no estén completamente adaptadas a su ambiente, o bien, cuyas características diagnósticas no estén conectadas a alguna presión ambiental. Es una especiación azarosa. Lo que inevitablemente vendría después es una selección a nivel de especie, donde las especies más adecuadas a las presiones

ambientales son las que sobrevivirían. Este concepto de selección de especies es una extrapolación del concepto de selección natural, donde la especie es la unidad de selección y no el individuo.

Para discutir el papel epistemológico de la variación en la teoría del equilibrio punteado, presupondré ciertos elementos centrales de su teoría. En primer lugar, el fenómeno de la estasis y, como explicación para ésta, la cohesión genética. En segundo lugar, el papel central de la especiación peripátrida como mecanismo evolutivo. Y finalmente, en tercer lugar, la selección de especies.

Para el modelo del equilibrio punteado, la explicación de la generación de variación es crucial. Esto se verifica en el hecho de que uno de los supuestos de la teoría es que las especies permanecen estables a lo largo de mucho tiempo geológico. Eso significa que las especies suprimen su variación morfológica. A los autores del equilibrio punteado no les pasa desapercibido el hecho de que deben explicar esa supresión, pero no ofrecen una argumentación suficientemente completa o clara. Para dar cuenta de la estasis evolutiva de las especies utilizan un concepto de homeostasis en el desarrollo, o cohesión genética, que inhibe la expresión de la variación genética que probablemente se presenta y mantiene el fenotipo de los organismos en el mismo morfoespacio.

Al mismo tiempo que el equilibrio punteado supone la existencia de estasis, también propone la ocurrencia de momentos de súbita diversificación. Aunque así lo aparente, esta afirmación no es saltacionismo, en el sentido de la corriente anti-darwinista de principios del siglo XX. En la explicación del equilibrio punteado, no hay cambios genéticos drásticos súbitos. Gould mismo hipotetiza que ciertas explicaciones contemporáneas pueden contribuir a explicar estos cambios fenotípicos súbitos. En un primer lugar, recurre a la canalización en el desarrollo de Waddington como una forma de explicar la restricción de variación fenotípica a lo largo de mucho tiempo geológico. Interesantemente, Gould también ha mencionado el neutralismo de

Kimura para visualizar los cambios fenotípicos súbitos como resultado de acumulación de variación genética neutral (Gould, 2002).

Al tomar la especiación peripátrida como un mecanismo macroevolutivo, Eldredge y Gould conceden la misma importancia a la variación intrapoblacional que los adherentes a la síntesis moderna. Sobre este punto nunca hubo discusión considerable, pues ese mecanismo de especiación fue propuesto originalmente por Mayr, uno de los forjadores de la Síntesis Moderna (Cachón, 2008). Sin embargo, es de hacer notar que el consenso en este punto particular pone de manifiesto el carácter jerárquico que reviste a la teoría del equilibrio puntuado. Las principales disensiones entre los defensores de la nueva síntesis y los del equilibrio puntuado giran alrededor de tópicos más arriba del nivel de especie, y esa apertura epistémica es una de las principales aportaciones de esta explicación evolutiva.

Otra de las principales propuestas de Eldredge y Gould es el reconocimiento y bautismo de un fenómeno propio de la dinámica macroevolutiva: la selección de especies. Originalmente aludida para explicar las tendencias evolutivas desde el punto de vista del equilibrio puntuado, la selección de especies casi inmediatamente llegó a ser parte central de la propuesta de Eldredge y Gould. En esencia, la selección de especies es un fenómeno análogo a la selección natural, y Sewall Wright fue reconocido, desde el principio, como autor de la analogía (Eldredge y Gould, 1977). Lo interesante de este razonamiento es la comparación de la variación aleatoria con la generación de especies, con lo cual los autores incluso llegan a proponer que la especiación también es aleatoria.

El uso de la palabra “aleatoria” en el discurso de Eldredge y Gould es equivalente al utilizado por todos los biólogos evolutivos. Al equiparar variación aleatoria y especiación aleatoria, lo que los autores hacen es una analogía entre el proceso causalmente desconectado del entorno que es la generación de variación y un hipotético proceso de especiación desconectado causalmente de la tendencia general evolutiva. Es, en esencia, una aplicación

de un modelo de prueba y error, que originalmente surgiera en la explicación evolutiva intrapoblacional, pero extrapolado al nivel macroevolutivo.

Si en la selección natural la materia prima es la variación individual, en la selección de especies lo es la variación geográfica. Del mismo modo en que para Darwin lo importante era la competencia intrapoblacional entre aquellos individuos que por sus características necesitaran los mismos recursos, para Eldredge y Gould lo importante es la competencia entre las unidades macroevolutivas más semejantes y cercanas evolutivamente: las variedades geográficas.

Eldredge y Gould demuestran tener muy claro el concepto de la aleatoriedad de la variación intrapoblacional. Pero al aceptar que pueden existir eventos de especiación aleatorios, parecen rechazar, al menos en parte, la idea de la fuerza direccional de la selección natural. Cuando ocurre especiación aleatoria es porque no actúa la selección natural y la única fuerza evolutiva es la deriva genética. En esta idea se revela una vez más el carácter jerárquico del equilibrio puntuado. Aunque de acuerdo a ese razonamiento se niegue el papel de la selección natural, al final existe un tipo de selección análogo al originalmente propuesto por Darwin. En la selección de especies hay conversión de la variación intrapoblacional en interpoblacional debida al azar; sin embargo, al final, a un nivel jerárquicamente más alto, existe una selección de dicha variación interpoblacional. Además, decir que las especies surgen “al azar” no sólo es dotar de importancia a la deriva genética, sino también presuponer que las fuerzas que llevan la lid en la especiación son las de variabilidad fenotípica.

Herencia epigenética: variabilidad libre de azar

En años recientes, y de la mano del avance de la biología molecular, Eva Jablonka y Marion J. Lamb propusieron una explicación evolutiva basada en ideas previas cercanas al neolamarckismo, a la cual bautizaron como “herencia epigenética” (Jablonka y Lamb, 1995). En ella, sostienen que no toda la información hereditaria está incluida en la secuencia de ADN de los

organismos y que además es posible que la información epigenética hereditaria pueda ser adquirida bajo influencia del ambiente. Afirman también que esos cambios epigenéticos, además de ser heredados, pueden finalmente insertarse en la secuencia de ADN.

Al afirmar que la variación genética puede, hasta cierto punto, estar influida por el ambiente, la idea de la herencia epigenética constituye una provocación a la síntesis moderna. Pero, al mismo tiempo, varios de sus críticos reconocen el valor de la argumentación de Jablonka y Lamb al señalar que las secuencias de ADN no tienen porque ser los únicos depositarios de la información genética. Berry (1996) sostiene que la propuesta de Jablonka y Lamb es una manera de llamar la atención de los biólogos del desarrollo hacia problemas evolutivos. Walsh (1996), por otro lado, afirma que sus ideas tienen graves errores. Su principal disensión, que no es menor, es en cuanto a la capacidad de los cambios epigenéticos de transmitirse a la línea germinal. Loughheed (1996), por su parte, señala que la intención de las autoras es indicar que la naturaleza de la variación heredable está lejos de estar completa y que ésta es su principal contribución. También señala que Jablonka y Lamb sostienen que la evolución lamarckiana necesita de caracteres *adquiridos*, que no es lo mismo que *requeridos*. Es decir, que el ambiente no dirige totalmente las características de la nueva variación, sino que sólo las induce. Loughheed argumenta que para explicar el proceso de adaptación se necesita que los cambios sean requeridos por el ambiente, y por ello denosta el poder explicativo de la herencia epigenética.

Desde mi punto de vista, estas disensiones constituyen un problema similar al que ocurre en la biología evolutiva del desarrollo y en el equilibrio punteado. Ninguna de las tres explicaciones se refiere a la adaptación de los organismos, sino a la diversidad de los mismos. Jablonka y Lamb piensan en la generación de variación, no en la adaptación. Para explicar la naturaleza de la variación, hablar de caracteres adquiridos es válido. Bajo tal esquema, si se demuestra que algunas mutaciones son inducidas por el medio (aunque

no dirigidas por él), se podrá contribuir un poco a explicar la naturaleza de las variaciones y a dejar de lado esa idea de una variación azarosa sin causa.

Al igual que la simbiogénesis, la herencia epigenética es una explicación evolutiva que no depende de las variaciones génicas no dirigidas. Es una teoría que presupone que la variación fenotípica está causada por factores que son estudiables y que no necesariamente sobrepasan el alcance de la investigación científica. La postura de Jablonka y Lamb nos recuerda que aunque la variación fenotípica no esté dirigida por el ambiente, aun así tiene causas discernibles.

Biología evolutiva del desarrollo: el largo y tortuoso camino de la variación genética a la fenotípica

La biología evolutiva del desarrollo¹² es una disciplina de muy reciente formación sin cabeza aparente. Como resultado de su corta edad y su creación colectiva, aún no están definidos todos sus principios básicos. Debido a que sus alcances de investigación y objetivos no han sido delimitados con precisión, pueden caber dentro de ella una gran variedad de problemas, preguntas y supuestos.

Eso no significa, empero, que hasta la fecha no haya hecho aportaciones importantes a las discusiones en biología evolutiva. Según Raff, quizá la pregunta más importante para la biología evolutiva que ha surgido desde esta disciplina es: “¿los procesos del desarrollo influyen en la dirección de la evolución al limitar la relación entre las variaciones genotípicas y su expresión fenotípica?”(2000). Este cuestionamiento bien puede caracterizar con exactitud el enfoque de la biología evolutiva del desarrollo, y desde el punto de vista del estudio de la variación, abrir nuevos horizontes de investigación que pueden llegar a ser muy fructíferos para la biología evolutiva en general.

Analizar el papel que juega el concepto y el fenómeno de la variación en esta novel disciplina puede resultar demasiado vago, pues aún hay mucho por

¹² Esta disciplina también es llamada “evo-devo”, pero éste parece ser un término aun más laxo, y por ello no lo adopto.

decir. Sin embargo, por tratarse de una disciplina enfocada en la relación de las características genéticas con su expresión fenotípica o, en otras palabras, de la relación entre variación genética y variación fenotípica, su campo de análisis es muy vasto y fecundo. Scott F. Gilbert plantea que el supuesto principal de la biología evolutiva del desarrollo es: “la evolución es causada por cambios heredables en *el desarrollo de los organismos.*” (Gilbert, 2003: 803; las cursivas son mías). Tomaré de su trabajo (Gilbert, 2003) y del de Raff (2000) los principios y postulados para el análisis del papel de la variación en esta disciplina.

RESTRICCIONES DEL DESARROLLO Una de las lecciones que la biología del desarrollo ha enseñado es que no todo lo que es posible puede suceder realmente. La biodiversidad parece estar restringida por ciertos factores. Gilbert identifica tres tipos de factores: físicoquímicos, morfológicos y filéticos. Las restricciones físicoquímicas son una limitación evidente para cualquier tipo de variación. Ellas definen lo que *puede* existir. Las restricciones morfológicas están determinadas por el desarrollo. Estas restricciones constriñen la variación individual a lo que su programa de desarrollo puede producir. En este tópico los autores incluyen la canalización y sus mecanismos, como las redes de regulación genética, el amortiguamiento gracias a las proteínas de choque y la plasticidad en el desarrollo. Los filéticos se refieren a las restricciones impuestas por el linaje evolutivo de los organismos.

CONSTRICCIÓN DE LA VARIACIÓN Este postulado se refiere a una relación no lineal entre el fenotipo y el genotipo. La variación fenotípica depende de la interacción entre los genes más la interacción con el ambiente. Sin embargo, la variación genotípica no siempre se refleja en la fenotípica, aun sin que el ambiente interactúe con ella. Esta última idea es incluso una explicación del neutralismo independiente de la interacción genes-ambiente: las mutaciones son neutrales no porque los cambios fenotípicos que provocan carezcan de consecuencias en la interacción con el ambiente, sino porque no causan cambio fenotípico alguno. Dentro de las causas de esta constricción,

la canalización del desarrollo constituye un tópico crucial, cuya discusión tiene alcances muy amplios en diversas áreas de la biología. La canalización en el desarrollo significa una disminución de los efectos de la variación genética en la variación fenotípica y una de sus comprobaciones experimentales son las redes de regulación genética (véase la discusión sobre canalización del capítulo anterior).

ORIGEN DE PLANES CORPORALES Para muchas de las respuestas a preguntas tipo porqué, como la razón de que los insectos tengan seis patas, los centípedos muchas más o las serpientes ninguna, la biología evolutiva del desarrollo ha ofrecido respuestas próximas, de tipo *cómo*, o *cómo fue*. Esas explicaciones se refieren a la formación de un nuevo individuo como resultado de su programa genético y de variaciones de expresión entre los diferentes *phyla*. No ofrecen, empero, historias evolutivas tradicionales. Hasta ahora, las explicaciones de la biología evolutiva del desarrollo se han restringido a un sólo nivel, el de la variabilidad; aunque no han discutido sobre la variabilidad individual, sino que se da por sentado que la diversidad a nivel de taxones más amplios es resultado de una presunta variabilidad entre los individuos de la misma especie. Para una verdadera discusión entre ellos y la síntesis moderna, que pueda finalmente convergir en avances fructíferos para la biología evolutiva, la biología evolutiva del desarrollo debe proponer un proceso evolutivo que haya creado estas diferencias de expresión genética entre los grupos de organismos. Por lo pronto, la biología evolutiva del desarrollo hace una pregunta que suscita diálogo entre las dos teorías: ¿esos cambios implicaron un aumento en la adecuación de los organismos? Su respuesta más inmediata es que no. El origen de los planes mayores corporales podría no estar sujeto a los procesos de reproducción diferencial, sino a los de generación de variación (Raff, 2000). Así es como esta disciplina se desmarca de las preocupaciones por explicar la adaptación que la síntesis moderna le ha impuesto a la biología evolutiva actual y se alinea junto con las otras explicaciones evolutivas que se enfocan en explicar la variabilidad, la variación y la diversidad.

EVOLUCIÓN MODULAR La evolución modular se refiere a que los sistemas vivos funcionan como sistemas anidados que generan módulos que interaccionan. La dinámica de la relación de esos módulos determina la evolución de los mismos. Lo interesante de esta propuesta es que hace surgir un nuevo nivel de selección y variación que se ubica entre los genes y el individuo¹³. La variación en los módulos también puede estar sujeta a selección, pues sus relaciones son importantes para el desarrollo de los organismos. Algunos módulos están muy relacionados y, por lo tanto, la variación en alguno de sus elementos afecta en grado sumo a sus elementos más cercanos; o bien, módulos desconectados entre sí pueden variar y posteriormente evolucionar, sin que afecten a otras partes del cuerpo (a otros módulos). La modularidad tiene como resultado una *evolución en mosaico* donde no sólo hay diferencias en el grado de variación, sino en la región del cuerpo en que esa variación aparece. Algunas zonas varían más que otras, pero, al mismo tiempo, algunas zonas pueden ligar su variabilidad a la de otras.

De esta breve discusión puede concluirse que los adherentes a la biología evolutiva del desarrollo sostienen la postura de que su teoría está enfocada a explicar la biodiversidad, no la adaptación. Tal como lo expone Gilbert (2003: 831): “la aproximación de la genética del desarrollo se ha centrado en la variación entre las poblaciones”. A diferencia de Gould y Eldredge, que también buscaban explicar la biodiversidad, pero sólo propusieron un mecanismo de selección de especies, la biología evolutiva del desarrollo propone mecanismos de formación de esas nuevas especies. Es interesante notar, además, que muchos de sus principios mencionados aquí se corresponden con los fenómenos de variabilidad expuestos en el capítulo pasado. Esto revela la gran preocupación –y ocupación— de los investigadores de la biología evolutiva del desarrollo por entender las causas de la variación individual¹⁴.

13 La variación en la expresión génica discutida en el capítulo anterior sólo comparte con este nuevo nivel la localización, pero nada más. La variación modular es un nivel morfológico entre genes y organismos, mas no es un nivel funcional, como sí lo es la variación de la expresión génica

14 Preocupación compartida ampliamente por el autor de estas líneas.

Una teoría evolutiva sintética e incluyente

Algunas explicaciones evolutivas contemporáneas están orientadas a explicar la variabilidad (biología evolutiva del desarrollo, simbiogénesis, herencia epigenética), mientras que otras tratan de explicar la distribución de la variación (teoría neutral, síntesis moderna) o de la diversidad (equilibrio punteado). Algunas son complementarias, en el sentido de que unas confrontan los vacíos conceptuales de las otras (síntesis moderna, teoría neutral, equilibrio punteado, biología evolutiva del desarrollo). Otras, aunque proponiendo un enfoque novedoso y fructífero, carecen de evidencias sólidas para sus principios, y por ende, es difícil que complementen a sus pares (simbiogénesis, herencia epigenética).

Esta combinación de las explicaciones evolutivas complementarias se pone de manifiesto bajo un enfoque variacionista. Hemos visto que la síntesis moderna no ha explicado el origen de la variación; sólo se ha dedicado a caracterizarla y a estudiar las causas de su distribución actual y futura. Además, dotó *a priori* a la selección natural del papel más relevante en todos los niveles. La teoría neutral se ha enfocado en el nivel genético-molecular, y ha contribuido con la defensa de la variación genética neutral que se fija aleatoriamente. La biología evolutiva del desarrollo se ha preocupado por entender el origen de la variación y la diversidad desde un punto de vista abandonado por la síntesis moderna: el del desarrollo. Ha atacado el problema de la variabilidad que ésta última nunca atendió. El equilibrio punteado, por su parte, encaró la cuestión de la transición entre la variación intrapoblacional e interpoblacional, quizá con resultados poco fructíferos, pero al mismo tiempo llamó la atención sobre la estasis y dejó el camino llano para que la teoría neutral o la biología evolutiva del desarrollo la explicaran.

En suma el análisis de estas teorías desde el punto de vista de la variación ha resultado ser fructífero para identificar desde donde se pueden tender puentes entre ellas para finalmente llegar a una integración de sus principios

y propuestas, los cuales también ganarían robustez explicativa al incluir las consideraciones sobre los tipos y causas de variación que se vertieron en este texto. Es de esperar que esta conjunción de pie a una teoría evolutiva sintética pero incluyente.

Conclusiones

- A lo largo de la historia de la biología, el concepto de variación ha encontrado numerosas definiciones y palabras que lo contienen. Bajo el principio de la precisión semántica de la ciencia, el uso indiscriminado de todos los términos que refieren a la variación genera confusiones conceptuales y malentendidos teóricos. Por ello, es mejor optar por esclarecer todos los sentidos que estos términos conllevan y definir cuáles son necesarios en cada disciplina. En este texto fueron utilizados dos de ellos con mayor frecuencia: *variación* y *variabilidad*. *Variación* es la totalidad de diferencias entre los individuos de una entidad biológica a cualquier nivel. *Variabilidad* es la tendencia de esas entidades a tener individuos variantes con cada generación. De estas definiciones se sigue que la variación puede estudiarse en momentos fijos, pero que la variabilidad sólo se puede analizar a lo largo del tiempo. Mantener

separadas las definiciones de estos términos contribuirá no sólo al avance conceptual de la biología evolutiva sino al alcance de las investigaciones sobre el tema.

- Aunque en principio parece una afirmación demasiado evidente, decir que la variación es fundamental e indispensable para los fenómenos evolutivos es parte crucial de la discusión presentada en este texto. Esto es necesario no sólo para recordarnos el papel de la variación en la evolución, sino también para poner en perspectiva el rol de los fenómenos relacionados con ella. El riesgo que se corre dando por descontada la variación y sus fuentes en los procesos evolutivos, sin cobrar consciencia de su relevancia, es el de fallar al asignar el grado de importancia que ésta reviste. Esta hipermetropía conceptual ha impedido que la variación, en tanto fenómeno evolutivo básico, haya sido estudiada a profundidad, al tiempo que ha ralentizado la develación de los fenómenos que la subyacen.
- La variación biológica es un fenómeno sumamente amplio. En prácticamente todos los niveles de organización de los seres vivos es posible encontrar procesos que la conformen. Este trabajo ha intentado mostrar la utilidad de un esquema jerárquico de organización de dichos fenómenos para su estudio. Elegí, entre todas las opciones posibles y válidas, una donde se pudieran observar cómo las estrechas relaciones entre los niveles van entrelazándose cada vez más a medida que la complejidad del nivel aumenta. Hasta hoy, los procesos más simples, como los moleculares de la mutación y la recombinación, se conocen hasta un grado alto de detalle. Sin embargo, el escenario se complica cuando se incluyen factores extragénicos, como las proteínas de empaquetamiento y las de regulación o los estímulos ambientales. Mientras más se amplía el acercamiento con que se estudia la variación,

aparecen en escena más fenómenos y relaciones entre ellos. De tal modo, fue inevitable en este trabajo ir perdiendo detalle en el grado en que el nivel discutido aumentaba de complejidad. No obstante, el sistema de jerarquización usado arrojó dos importantes resultados: 1) haber podido organizar los procesos generadores de variación de tal forma que los factores involucrados fueran inequívocamente identificados, y 2) un énfasis en la inteligibilidad de dichos procesos, en otras palabras, en afirmar que la generación de variación no tiene por qué ser la caja negra de la teoría evolutiva.

- El esquema de organización propuesto en esta tesis también contribuye a poner de manifiesto los alcances explicativos de los principales procesos de variabilidad hasta ahora descubiertos. Tomemos el caso de la mutación. Es lugar común decir que ésta es la fuente última de variación, pero dicha afirmación debe ser matizada. En primer lugar, dentro de esa abstracción que es *la mutación*, entendida como cambios génicos y genómicos, se agrupan procesos con dinámicas moleculares muy distintas, cada uno de ellos sujeto a factores causales propios. La mutación espontánea y puntual es el más básico y sencillo de todos ellos, pero no el de mayores consecuencias. La recombinación supone efectos mayúsculos tanto en la conformación genómica como en la genética de las poblaciones. Los elementos transponibles quizá posean la mayor influencia en la conformación genómica. Éstos dos últimos fenómenos actuando juntos son responsables de uno de los procesos evolutivos más relevantes: la duplicación de genes. En términos de complejidad molecular, ambos se alejan considerablemente de la simplicidad de la mutación espontánea. Por su parte, la transferencia horizontal genética supone cambios génicos y genómicos ajenos a los otros tres procesos: asimilar genes enteros, probablemente funcionales, o fragmentos de genoma no es comparable a obtener poco a poco modificaciones en la secuencia. De tal modo, resulta necesario identificar el papel de cada uno

de estos cuatro procesos en esos cambios génicos y genómicos que en conjunto conforman a *la mutación* (que podríamos llamar mutación *sensu lato*). Todos contribuyen a las modificaciones en la secuencia de nucleótidos, pero cada uno cuenta con medios de acción propios, que influyen en distinto grado en la generación de variación.

En segundo lugar, si bien es cierto que sin cambios en la cadena de ácidos nucleicos no habría la mayor parte de variación heredable, materia prima de la evolución, también es cierto que el camino del ADN al fenotipo es largo y sinuoso. Múltiples niveles de variación existen entre ellos. La mutación *sensu lato* es sólo uno de los procesos que generan variación fenotípica intrapoblacional. En los últimos tres apartados del capítulo dos de este texto (variación en la expresión génica, variación fenotípica y variación interpoblacional) se intentó brindar un panorama de lo que realmente significa que el paso de la variación génica y genómica a la fenotípica sea complejo. Además, es necesario también enfatizar en la inter-relación entre los procesos de variabilidad génica y genómica y los de niveles superiores. Existe una influencia mutua entre ellos imposible de pasar por alto. De modo que la mutación *sensu lato* tampoco es precisamente la etapa más básica de generación de variación, pues tuvo múltiples factores causales originados por procesos de otros niveles.

El caso del alcance explicativo de la mutación *sensu lato*, tradicional como respuesta pero ahora atenuado bajo el análisis del presente texto, puede ser reflejo de otros fenómenos que, una vez descubiertos, se les asigna de inmediato la etiqueta de principal causa de la variación evolutiva. A mi parecer, el problema de la identificación de la causa de la variación no radica en la suficiencia explicativa de una u otra causa, sino en nuestra incapacidad de visualizarlas trabajando en conjunto. Mientras no logremos esa visión amplia, todo fenómeno usado como explicación de la variabilidad quedará aislado y sus limitaciones explicativas serán grandes. Una explicación integral y unificada de la variabilidad es lo que

se precisa para integrar eficazmente el estudio de la variación dentro de la teoría evolutiva.

- Haber dado por sentada la variación en la evolución también ha causado que se minimice la importancia de la variación fenotípica. Mayr (2001:89) ha afirmado tajantemente: “únicamente la parte heredable de la variación tiene un papel en la evolución”. Sin embargo, se puede demostrar incluso conceptualmente que el rol de la variación fenotípica en la evolución no sólo sí existe, sino que es en efecto vital. Simplemente se deben tomar en cuenta dos hechos: 1) que la variación fenotípica es la que interactúa con las condiciones ambientales, y 2) que la variación génica (la principal forma de variación heredable) no determina directamente a la fenotípica. En la medida en que la variación fenotípica refleje la heredable, será el grado del papel activo que ésta última tenga.
- El somero análisis del papel de la variación en las teorías evolutivas contemporáneas alternas al darwinismo presentado en el capítulo 3 demuestra que las causas de la variación pueden llegar a ser el centro epistémico de nuevas ideas evolutivas. Sobre el análisis mismo, es resaltable que muchas de las teorías contemporáneas no son completamente opuestas a la teoría sintética, pues se enfocan en la generación de variación, proceso que la nueva síntesis descuidó. Lo que es más, los postulados básicos de todas pueden sintetizarse en afirmaciones teóricas ya sea sobre el origen de la variación o sobre su mantenimiento en las poblaciones. Un enfoque de este tipo es lo que puede llamarse variacionista.
- El estudio de la variación debe ser necesariamente interdisciplinario. En él confluyen la biología experimental y la evolutiva. La clásica distinción entre causas próximas y lejanas encuentra en el estudio de la variación un

punto medio: incluye necesaria e integralmente a ambas. Sólo de tal modo el estudio de la variación podrá formar parte de la biología evolutiva como uno de sus principales componentes. Las múltiples disciplinas encargadas del estudio de la variación encontrarán puntos clave de convergencia que serán los nuevos pilares de la biología evolutiva.

- Las perspectivas que el presente estudio ha abierto son muy amplias y ésta es una de sus principales aportaciones. Se ha señalado que el estudio de la variación evolutiva involucra una multitud de niveles, de los cuales sólo algunos se han abordado: es de esperar que futuras investigaciones adopten de manera consciente uno o más de los niveles no abordados aún. Además, también resultaría deseable que las aportaciones puntuales, por más pequeñas que fuesen, asumieran un lugar dentro de un esquema general de la variación evolutiva como el aquí presentado. De otro modo, sin nexos conceptuales, los avances se irían diluyendo en esa compleja mezcla que son las fuentes de variación.

Referencias

- Agrawal, N., P. V. N. Dasaradhi, A. Mohmmed, P. Malhotra, R. K. Bhatnagar y S. K. Mukherjee. 2003. "RNA interference: Biology, Mechanism, and Applications". *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 67(4): 657-685.
- Alberts, B., D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts y P. Walter. 2004. *Essential Cell Biology*. Garland Science, Nueva York (2ª edición).
- Aldana, M., E. Balleza, S. Kauffman y O. Resendiz. 2007. "Robustness and evolvability in genetic regulatory networks". *Journal of Theoretical Biology*. 245: 433-48.
- Alon, U. 2007. "Network motifs: theory and experimental approaches". *Nature Reviews Genetics*. 8: 450-61.
- Auld, J. R., A. A. Agrawal y R. A. Relyea. 2010. "Re-evaluating the costs and limits of adaptive phenotypic plasticity." *Proceedings of the Royal Society B*. 277: 503-511.

- Balleza, E., E. Alvarez-Buylla, A. Chaos, S. Kauffman, I. Shmulevich y M. Aldana. 2008. "Critical Dynamics in Genetic Regulatory Networks: Examples from Four Kingdoms." *PLoS ONE* 3(6): e2456.
- Baker, B. S., A. T. C. Carpenter, M. S. Esposito, R. E. Esposito & L. Sandler. 1976. "The genetic control of meiosis." *Annual Review of Genetics*. 10: 53–134.
- Beisenherz, U. R. W. 1995. "Environmental determination of sex in *Apistogrammai* (Cichlidae) and two other freshwater fishes (Teleostei)." *Journal of Fish Biology*. 48 (4): 714-25.
- Bergman, A. y M. L. Siegal. 2003. "Evolutionary Capacitance as a General Feature of Complex Gene Networks." *Nature*. 424: 549-52.
- Berry, R. J. 1996. "DNA Rules-No." *Journal of biogeography*. 23 (3): 398-399.
- Bird, A. 2002. "DNA methylation patterns and epigenetic memory." *Genes and Development*. 16: 6-21.
- , 2007. "Perceptions of epigenetics." *Nature*. 447: 396-98.
- Boucher, Y. et al. 2003. "Lateral gene transfer and the origins of prokaryotic groups." *Annual review of genetics*. 37: 283-328.
- Bowler, P. J. 2005. "Variation: From Darwin to the modern synthesis." En *Variation: a central concept in biology*. Hallgrímsson y Benedikt (eds.). Elsevier, pp. 9-27.
- , 1976. "Alfred Russel Wallace's Concepts of Variation." *Journal of the History of Medicine*. 31: 17–29.
- Brunnander, B. 2007. "What is natural selection?" *Phylosophy of biology*. 22:231-46.
- Bull, J. J. 1980. "Sex Determination in Reptiles." *The Quarterly Review of Biology*. 55 (1): 3-21.

- Cachón, V. 2008. *La teoría del equilibrio puntuado y el neodarwinismo: historia de una controversia científica*. Ed. Limusa-UNAM, México.
- Caldwell, J. P. 2009. "The evolution of myrmecophagy and its correlates in poison frogs (Family Dendrobatidae)." *Journal of zoology*. 240 (1): 75-101.
- Callahan, H. S., H. Maughan y U. K. Steiner. 2008. "Phenotypic Plasticity, Costs of Phenotypes, and Costs of Plasticity: Toward an integrative view." *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1133: 44-66.
- Camazine, S., J. Deneuborg, N. R. Franks, J. Sneyd, G. Theraulaz y E. Bonabeau. 2001. *Self-organization in Biological Systems*. Princeton University Press.
- Chaos, A., M. Aldana, C. Espinosa-Soto, B. García Ponce de León, A. Garay Arroyo y E. R. Álvarez-Buylla. 2006. "From genes to flower patterns and evolution: Dynamic models of gene regulatory networks." *Journal of Plant Growth Regulation*. 25: 278-289.
- Clop, A., F. Marcq, H. Takeda, D. Pirottin, X. Tordoir, B. Bibé, J. Bouix, F. Caiment, J. Elsen, F. Eychenne, C. Larzul, E. Laville, F. Meish, D. Milenkovic, J. Tobin, C. Charlier y M. Georges. 2006. "A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep." *Nature Genetics*. 38 (7): 813-818.
- Crick, F. H. C. 1968. "The origin of the genetic code." *Journal of Molecular Biology*. 38: 367-379.
- Darwin, C. 1859 [1921]. *El Origen de las especies*. A. De Zulueta (trad.). Espasa-Calpe, Madrid.
- Desai, D. V. & H. Dhanani. 2004. "Sickle Cell Disease: History And Origin." *The Internet Journal of Hematology*. 1 (2): <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijhe/vol1n2/sickle.xml>

- De la Casa-Esperón, E. y C. Sapienza. 2003. "Natural selection and the evolution of genome imprinting." *Annual Review of Genetics*. 37: 349-70.
- DeLong Jr., D. C. 1996. "Defining biodiversity." *Wildlife Society Bulletin*. 24 (4): 738-49.
- De Jong, G. 2005. "Evolution of phenotypic plasticity: patterns of plasticity and the emergence of ecotypes." *New Phytologist*, doi: 10.1111/j.1469-8137.2005.01322.x
- Doolittle, W. F. 1999. "Phylogenetic classification and the universal tree." *Science*. 284: 2124-2129.
- Duret, L. 2008. "Neutral theory: the null hypothesis of molecular evolution." *Nature Education* 1(1), version en línea.
- Dworkin, I. 2005. "Canalization, Cryptic Variation, and Developmental Buffering: A Critical Examination and Analytical Perspective." En *Variation: a Central Concept in Biology*, B. Hallgrímsson y B. K. Hall (eds.). Elsevier, pp. 131-158.
- Eldredge, N. & S. J. Gould. 1972. "Punctuated equilibria: an alternative to phyletic gradualism." En: *Models of Paleobiology*, T.J. Schopf (ed.). Freeman, Cooper & Co., San Francisco, pp. 82-115.
- Feschotte, C. & E. J. Pritham. 2007. "DNA transposons and the evolution of eukaryotic genomes." *Annual Review of Genetics*. 41: 331-368.
- Fisher, R. A. 1918. "The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance." *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*. 52: 399-433.
- Fowden, A. L., D. A. Giussani y A. J. Forhead. 2006. "Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences." *Physiology*. 21: 29-37.

- Freeland, S. J., R. D. Knight, L. F. Landweber & L. D. Hurst. 2000. "Early fixation of an optimal genetic code." *Molecular Biology and Evolution*. 17 (4): 511-518.
- Futuyma, D. 2005. *Evolution*. 4ª edición. Sinauer Associates, Inc., Sunderland.
- Gaston, K. J. y J. I. Spicer. 2004. *Biodiversity: an introduction*. 2ª edición. Blackwell Science, Oxford.
- Gayon, J. 1998. *Darwinism's Struggle for Survival: Heredity and the hypothesis of natural selection*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Gessler, D. D. & S. Xu. 1999. "On the evolution of recombination and meiosis." *Genetic Research*. 73: 119-131.
- Ghalambor, C. K., J. K. McKay, S. P. Carroll y D. N. Reznick. 2007. "Adaptive versus non-adaptive phenotypic plasticity and the potential for contemporary adaptation in new environments." *Functional Ecology*. 21: 394-407.
- Gilbert, S.F. 2003 [2005]. *Biología del Desarrollo*. 7ª edición. Ed. Médica Panamericana.
- Gluckman P. D., K. A. Lillycrop, M. H. Vickers, A. B. Pleasants, E. S. Phillips, A. S. Beedle, G. C. Burdge y M. A. Hanson. 2007. "Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status." *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 104 (31): 12796-800.
- Gogarten, J. P. & J. P. Townsed. 2005. "Horizontal gene transfer, genome innovation and evolution." *Nature reviews: Microbiology*. 3:679-87.
- Goldstein, D. B. 2009. "Common Genetic Variation and Human Traits." *New England Journal of Medicine*. 360 (17): 1696-8.

- Goodwin, B. C. 2009. "Beyond the Darwinian Paradigm: Understanding Biological Forms." En *Evolution: The First Four Billion Years*, M. Ruse y J. Travis (eds.). The Belknap Press of Harvard University Press. pp. 296-312.
- Gould, S. J. & N. Eldredge. 1977. "Punctuated equilibria: the tempo and mode of evolution reconsidered." *Paleobiology* 3:115-51.
- Gould, S. J. 1989. "A Developmental Constraint in *Cerion*, with Comments of the Definition and Interpretation of Constraints in Evolution." *Evolution*. 43 (3): 516-39.
- , 2002. *The structure of evolutionary theory*. Harvard University Press, Cambridge.
- Graveley, B. R. 2001. "Alternative splicing: increasing diversity in the proteomic world." *Trends in Genetics*. 17 (2): 100-7.
- Greilhuber, J., J. Dolezel, I. J. Leitch, J. Loureiro y J. Suda. 2010. "Genome Size." *Journal of Botany*, doi:10.1155/2010/946138.
- Grether, G. F. 2005. "Environmental change, phenotypic plasticity, and genetic compensation." *American Naturalist* 166: E115–E123.
- Gross, T. y B. Blasius. 2008. "Adaptive coevolutionary networks: a review." *Journal of the Royal Society Interface*. 5 (20): 259-71.
- Hacking, I. 1990. *The taming of chance*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Hadfield, J.D. y I.P.F. Owens. 2006. "Strong environmental determination of a carotenoid-based plumage trait is not mediated by carotenoid availability." *Journal of Evolutionary Biology*. 19 (4):1104-14.
- Hallgrímsson y Benedikt (eds.). 2005. *Variation: a central concept in biology*. Elsevier.
- Hallgrímsson, B., J. J. Yardley Brown y B. K. Hall. 2005. "The Study of Phenotypic Variability: An Emerging Research Agenda for Understanding the Developmental—Genetic Architecture Underlying Phenotypic

Variation.” En *Variation: a Central Concept in Biology*, B. Hallgrímsson y B. K. Hall (eds.). Elsevier. pp. 525-551

Hamilton, M. B. 2009. *Population Genetics*. Wiley-Blackwell, Oxford.

Hilario, E. & J. P. Gogarten. 1993. “Horizontal transfer of ATPase genes –the tree of life becomes a net of life.” *BioSystems*. 31: 111-119.

Hoffmann, A. A. y J. A. McKenzie. 2005. “Mutation and Phenotypic Variation: Where is the Connection? Capacitors, Stressors, Phenotypic Variability, and Evolutionary Change.” En *Variation: a Central Concept in Biology*, B. Hallgrímsson y B. K. Hall (eds.). Elsevier, pp. 159-189.

Hull, D. L. 1998. “A Clash of Paradigms or The Sound of One Hand Clapping.” *Biology and Philosophy*. 13: 587-95.

Jablonka, E. y M. J. Lamb. 1995. *Epigenetic inheritance and evolution: the lamarckian dimension*. Oxford University Press, New York.

-----, 2002. “The changing concept of epigenetics.” *Annals of the New York Academy of Sciences*. 981: 82-96.

-----, 2005. *Evolution in Four Dimensions: Genetic, Epigenetic, Behavioral and Symbolic Variation in the History of Life*. The MIT Press, Cambridge.

Jain, R., M. C. Rivera & J. A. Lake. 1999. “Horizontal gene transfer among genomes: the complexity hypothesis.” *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 96:3801-6.

Jorde, L. B. & S. P. Wooding. 2004. “Genetic variation, classification and ‘race’.” *Nature Genetics*. 16 (11):528-33.

Karsenti, E. 2008. “Self-organization in Cell Biology: a brief history.” *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*. 9: 255-62.

Kauffman, S. A. 1991. “Antichaos and adaptation.” *Scientific American*. Agosto, 78-84.

- 1993. *The Origins of Order*. Oxford United Press, Nueva York.
- Keller, E. F. 1995 [2000]. *Lenguaje y vida: metáforas de la biología en el siglo XX*. Ed. Manantial, Buenos Aires.
- Keeling, P. J. & J. D. Palmer. 2008. "Horizontal gene transfer in eukaryotic evolution." *Nature reviews: Genetics*. 9:605-17.
- Kimura, M. 1968. "Evolutionary rates at the molecular level." *Nature*. 217: 624-26.
- Kimura, M. 1986. "DNA and the neutral theory." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*. 312: 343-54.
- Kirschner, M. & J. Gerhart. 1998. "Evolvability." *Proceedings of the National Academy of Science*. 95(15): 8420-27.
- Klingenberg, C. P. 2005. "Developmental Constraints, Modules, and Evolvability." En *Variation: a Central Concept in Biology*, B. Hallgrímsson y B. K. Hall (eds.), Elsevier, pp. 219-47.
- Knight, R. D., S. J. Freeland & L. F. Landweber. 2001. "Rewiring the keyboard: evolvability of the genetic code." *Nature Reviews: Genetics*. 2: 49-58.
- Larsen, E. 2005. "Developmental Origins of Variation." En *Variation: a Central Concept in Biology*, B. Hallgrímsson y B. K. Hall (eds.). Elsevier, pp. 113-29.
- Lewin, B. 2008. *Genes IX*. Jones and Bartlett Publishing, Sudbury.
- Lewontin, R. C. 1974. *The genetic basis of evolutionary change*. Columbia University Press, Nueva York.
- Licatalosi, D. D. y R. B. Darnell. 2010. "RNA processing and its regulation: global insights into biological networks." *Nature Reviews Genetics*. 11: 75-87.

- Lönnig, W. & H. Saedler. 2002. "Chromosome rearrangements and transposable elements." *Annual Review of Genetics*. 36:389-410.
- Lougheed, S. C. 1997. "Lamarckism revisited." *The Quarterly Review of Biology*. 72 (1): 55-57.
- Mackay, T. F. C. 2001. "The Genetic Architecture of Quantitative Traits." *Annual Review of Genetics*. 35: 303-39.
- Maki, Hisaji. 2002. "Origins of spontaneous mutations: specificity and directionality of base-substitution, frameshift, and sequence-substitution mutageneses." *Annual Review of Genetics*. 36:279-303.
- Margulis, L. & D. Sagan. 2002 [2003]. *Captando Genomas*. Ed. Kairós, Barcelona.
- Maynard Smith, J., R. Burian, S. Kauffman, P. Alberch, J. Campbell, B. Goodwin, R. Lande, D. Raup y L. Wolpert. 1985. "Developmental Constraints and Evolution: A Perspective from the Mountain Lake Conference on Development and Evolution." *The Quarterly Review of Biology*. 60 (3): 265-87.
- Mayr, E. 1975. "Typological versus populational thinking." En *Evolution and the diversity of life*, Harvard University Press, 26-29.
- . 1997 [1998]. *Así es la Biología*. Editorial Debate, Madrid.
- . 1998. "Some thoughts on the history of the evolutionary synthesis". En *The evolutionary synthesis: perspectives on the unification of biology*, E. Mayr & W. B. Provine (eds.). Harvard University Press, pp. 1-50.
- . 2001. *What evolution is*. Basic Books, Nueva York.
- Mello, C. C. y D. Conte Jr. 2004. "Revealing the world of RNA interference." *Nature*. 431: 338-42.
- Modrek, B. y C. Lee. 2002. "A genomic view of alternative splicing." *Nature Genetics*. 30: 13-19.

- Nakamasu, Akiko, G. Takahashi, A. Kanbe y S. Kondo. 2009. "Interactions between zebra fish pigment cells responsible for the generation of Turing patterns." *Proceedings of the National Academy of Science*. 106 (21): 8429-34.
- National Heart Lung and Blood Institute: Sickle Cell Anemia, key points: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Sca/SCA_Summary.html: visitado el 1 de marzo de 2010.
- Newman, Stuart A. 2007. "The Turing mechanism in vertebrate limb patterning." *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*. 8:1
- Nilsen, T. W. y B. R. Graveley. 2010. "Expansion of the eukaryotic proteome by alternative splicing." *Nature*. 463: 457-63.
- Nishikura, K. 2006. "Editor meets silencer: crosstalk RNA editing and RNA interference." *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*. 7: 919-31.
- Noguera, R. 2001. *Genoma: una historia del concepto*. Tesis de maestría. Facultad de Ciencias, UNAM.
- Noguera-Solano, R. y R. Ruiz-Gutiérrez. 2009. "Darwin and Inheritance: The influence of Prosper Lucas." *Journal of the History of Biology*. 42 (4): 685-714.
- Núñez-Farfán, J. S. A. Careaga, J. Fornoni, L. Ruiz-Montoya y P. L. Valverde. 2003. "La evolución de la plasticidad fenotípica." *TIP Revista especializada en Ciencias Químico-Biológicas*. 6(1): 16-24.
- Okasha, S. 2006. *Evolution and the Levels of Selection*. Oxford University Press, Oxford.
- Ona, E. 1990. "Physiological factors causing natural variations in acoustic target strength of fish." *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*. 70: 107-27.
- Otto, S. P. & T. Lenormand. 2002. "Resolving the paradox of sex and recombination." *Nature Reviews: Genetics*. 3:252-261.

- Petes, T. D. 2001. "Meiotic recombination hot spots and cold spots." *Nature Reviews: Genetics*. 2: 360-369.
- Pigliucci, M. 2005. "Evolution of Phenotypic Plasticity: where are we going now?" *Trends in Ecology and Evolution*. 20 (9): 481-6.
- Pillai, R. S. 2005. "MicroRNA function: Multiple mechanisms for a tiny RNA?" *RNA*. 11: 1753-1761.
- Posada, D., K. A. Crandall & E. C. Holmes. 2002. "Recombination in evolutionary genomics." *Annual review of genetics*. 36:75-97.
- Raff, R. A. 2000. "Evo-devo: the evolution of a new discipline." *Nature Reviews: Genetics* 1: 74-79.
- Ridley, M. 2004. *Evolution*. 3a edición. Blackwell Publishing.
- Rubio Cardiel, J. 1989. *Los genes. Qué son y qué hacen en el organismo*. Ed. Síntesis, Madrid.
- Ruiz R. y F. J. Ayala. 1999. "El núcleo duro del darwinismo." En *El darwinismo en España e Iberoamérica*, pp.299-323. T. F. Glick, R. Ruiz y M. A. Puig-Samper (eds.) UNAM, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Ediciones Doce Calles, Madrid.
- Russell, J. 1998. *Genetics*. 5a edición. Addison-Wesley.
- Rutherford, S. L. y S. Lindquist. 1998. "Hsp90 as a capacitor for morphological evolution." *Nature*. 396: 336-342.
- Sarre, S. D., A. Georges y A. Quinn. 2004. "The ends of a continuum: genetic and temperature-dependent sex determination in reptiles." *BioEssays*. 26: 639-645.
- Sasaki, S., C. C. Mello, A. Shimada, Y. Nakatani, S. Hashimoto, M. Ogawa, K. Matsushima, S. G. Gu, M. Kasahara, B. Ahsan, A. Sasaki, T. Saito, Y. Suzuki, S. Sugano, Y. Kohara, H. Takeda, A. Fire y S. Morishita. 2009. "Chromatin-associated periodicity in genetic variation downstream of transcriptional start sites." *Science*. 323 (5912): 401-4.

- Schlichting, C. D. y M. Pigliucci. 1998. *Phenotypic evolution: A reaction norm perspective*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland.
- Sholtis, S. y K. M. Weiss. 2005. "Phenogenetics: Genotypes, Phenotypes, and Variation." En *Variation: a Central Concept in Biology*, B. Hallgrímsson y B. K. Hall (eds.). Elsevier. pp. 499-523.
- Siegal, M. L. y A. Bergman. 2002. "Waddington's Canalization Revisited: Developmental Stability and Evolution." *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 99 (16): 10528-32.
- van Speybroeck, L. 2002. "From Epigenesis to Epigenetics: the Case of C. H. Waddington." *Annals of the New York Academy of Sciences*. 981: 61-81.
- Sultan, S. E. y S. C. Stearns. 2005. "Environmentally Contingent Variation: Phenotypic Plasticity and Norms of Reaction." En *Variation: a Central Concept in Biology*, B. Hallgrímsson y B. K. Hall (eds.), Elsevier, pp. 303-32.
- Syvanen, M. 1994. "Horizontal gene transfer: evidence and possible consequences." *Annual Review of Genetics*. 28:237-61.
- Taylor, J. S. y J. Raes. 2004. "Duplication and divergence: the evolution of new genes and old ideas." *Annual Review of Genetics*. 38:615-43.
- Thum, K. E., M. J. Shin, R. A. Gutiérrez, I. Mukherjee, M. S. Katari, D. Nero, D. Shasha y G. M. Coruzzi. 2008. "An integrated genetic, genomic and systems approach defines gene networks regulated by the interaction of light and carbon signaling pathways in Arabidopsis." *BMC Systems Biology*. 2:31
- Thuriaux, P. 1977. "Is recombination confined to structural genes on the eukaryotic genome?" *Nature*. 268: 460-62.
- True, H. L. y S. L. Lindquist. 2000. "A yeast prion provides a mechanism for genetic variation and phenotypic diversity." *Nature*. 407: 477-83.
- Turing, A. M. 1952. "The Chemical Basis of Morphogenesis." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 237 (641): 37-72.

- Wagner, A. 2005. *Robustness and evolvability in living systems*. Princeton University Press.
- Wagner, G. P., G. Booth y H. Bagheri-Chaichian. 1997. "A Population Genetic Theory of Canalization." *Evolution*. 51 (2): 329-347.
- Wagner, G. P., M. Pavlicev y J. M. Cheverud. 2007. "The road to modularity." *Nature Reviews Genetics*. 8: 921- 31.
- Walsh, J. B. 1996. "The emperor's new genes." *Evolution*. 50 (5): 2115-2118.
- Webster, G. y B. Goodwin. 1996. *Form and Transformation: generative and relational principles in biology*. Cambridge University Press.
- Welch, R. A., V. Burland, G. Plunkett III, P. Redford, P. Roesch, D. Rasko, E. L. Buckles, S.-R. Liou, A. Boutin, J. Hackett, D. Stroud, G. F. Mayhew, D. J. Rose, S. Zhou, D. C. Schwartz, N. T. Perna, H. L. T. Mobley, M. S. Donnenberg y F. R. Blattner. 2002. "Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic *Escherichia coli*." *Proceedings of the National Academy of Science*. 99 (26): 17020-17024.
- West-Eberhard, M. J. 1989. "Phenotypic Plasticity and the Origins of Diversity." *Annual review of Ecology and Systematics*. 20: 249-278.
- . 2003. *Developmental Plasticity and Evolution*. Oxford University Press, Oxford.
- Willmore, K. E. y B. Hallgrímsson. 2005. "Within Individual Variation: Developmental Noise versus Developmental Stability." En *Variation: a Central Concept in Biology*, B. Hallgrímsson y B. K. Hall (eds.). Elsevier, pp. 191-218.
- Wilson, D. S. 2005. "Natural Selection and Complex Systems: a complex interaction." En *Self-Organisation and the Evolution of Social Systems*. C. K. Hemelrijk (ed.). Cambridge University Press, Nueva York, pp. 151-65.
- Winther, R. G. 2000. "Darwin on Variation and Heredity." *Journal of the History of Biology*. 33: 425-55.

Zhao, Y. y D. Srivastara. 2007. "A developmental view of microRNA function." *TRENDS in Biochemical Sciences*. 32 (4): 189-97.