



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**EL PAPEL DE LAS INTERACCIONES GÉNICAS EN
EL SURGIMIENTO DE LA VARIACIÓN
FENOTÍPICA: UNA REFLEXIÓN CONCEPTUAL**

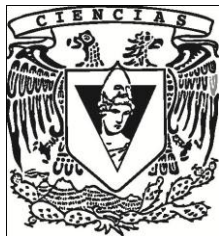
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGO

P R E S E N T A:

DAMIAN OMAR ORTIZ RODRÍGUEZ



**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

Ortiz
Rodríguez
Damian Omar
56671829
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Biología
304142451

2. Datos del tutor

Dr.
Ricardo
Noguera
Solano

3. Datos del sinodal 1

Dra.
Patricia
Ramos
Morales

4. Datos del sinodal 2

Dr.
Arturo Carlos II
Becerra
Bracho

5. Datos del sinodal 3

Dr.
Álvaro
Chaos
Cador

6. Datos del sinodal 4

Dra.
Rosaura
Ruiz
Gutiérrez

7. Datos del trabajo escrito

El papel de las interacciones génicas en el surgimiento de la variación fenotípica:
Una reflexión conceptual
84pp
2011

Agradecimientos

En primer lugar, a mi familia nuclear, mi refugio personal de amor y apoyo incondicional: mi papá, mi mamá y mi hermano Emilio. Mamá y Papá: Gracias por apoyarme, quererme, y entenderme más que nadie, y sembrar en mí el interés por el conocimiento. Gracias a los dos por todo el esfuerzo y dedicación que han tenido y tienen para sacarme adelante, a mí y a toda la familia. Mano: Gracias por apoyarme, admirarme y soportarme. Todo es mutuo, you're great.

A mis abuelos, que tengo conmigo siempre, ejemplo y fuente de admiración e innumerables recuerdos con todo el cariño que siempre me dieron.

A mi tío Raúl, que también traigo siempre conmigo, fuente de cariño y apoyo incondicional, e inspiración para hacer grandes cosas.

A mis abuelitos, que afortunadamente aún están aquí, gracias por todo su cariño y apoyo.

A mis tíos Tita y Miguel, por todo su gran e incondicional apoyo y cariño. Gracias por mantener unida a la familia.

A toda mi familia extendida: tíos, tías, primas, y primos. Gracias por su apoyo.

Particularmente, en la aventura de esta tesis, a mi tutor Ricardo, por todo su apoyo y asesoría, y por ayudarme mantener “la cabeza fría y el corazón caliente” en los momentos de más desesperación.

A Rosaura, por su inconmensurable apoyo. Entre muchas otras cosas, gracias por ser mi sinodal, nunca terminaré de agradecerte por todo.

A Álvaro Chaos, por aceptar ser mi sinodal, por cambiarme totalmente la visión de la biología en 5º semestre, y con esto por inspirarme a hacer la tesis sobre este tema.

A Paty Ramos, también por aceptar ser mi sinodal, por abrirme su laboratorio cuando me di de topes literalmente contra su puerta en un momento de gran stress, y por ser una gran

maestra de genética. Paty: Ya que se me olvidó enviarte la crítica del curso al final de aquel semestre, que esto sirva en su lugar: fue excelente.

A Arturo Becerra, por darme una sacudida de objetividad con su excelente curso, y también por aceptar ser mi sinodal.

A Rodrigo Medellín, por todo su apoyo incondicional desde hace tantos años y por siempre creer en mí.

A Antonio Lazcano, por su gran apoyo con el asunto de la maestría y por creer en mi capacidad solamente con base en la interacción en la inspiradora clase de origen de la vida, aún a pesar de que lo de la complejidad le parezcan mafufadas. Tienes mi más grande admiración.

A todos los profesores y compañeros del taller de Filosofía e Historia de la Biología que no he mencionado: Eréndira, por todas tus atenciones y paciencia, David: por las interesantes discusiones filosóficas, Susana: por lograr que trabajara con algo de disciplina, aún siendo todo lo contrario a un monstruo. Omar, Javier, Atenea, Abryl, Dan, Eva: por todas las pláticas de todo, y hacer que el taller fuera interesante desde que entré hasta que salí. A la nueva generación: que les vaya muy bien. Víctor: por regalarme una copia de tu tesis, aceptar revisar la mía, las discusiones y pláticas sobre evolución, y todo lo demás, y también por los libros, comics e e-books que me pasaste. Pronto tendrás de vuelta la Cyberiada.

A “Tole”, Zurita y “Papas”, por aceptar revisar mi tesis.

A todos mis amigos (obviamente incluyendo amigas) de la facultad, la Comunidad, el Tratado, y todos los demás grandes amigos que no entran en uno de esos contextos o categorías, fundamentalmente, por hacerme sentir bien y pasar muy buenos ratos en todo este tiempo.

A la Facultad de Ciencias, y en general a la UNAM, por permitirme estudiar esta carrera, y tener tantas buenas experiencias en mi tiempo aquí.

Tabla de Contenido

Introducción	6
1. El concepto de interacción génica	12
1.1. Los Genes	12
1.2. Las interacciones génicas	15
2. Los tipos de interacciones y las relaciones alélicas	20
2.1. Relaciones alélicas y competencia bioquímica: una breve mirada	20
3. La Epistasia: La percepción fenotípica de la interacción entre genes.	26
3.1. Epistasia batesoniana o composicional	26
3.2. Epistasia, epistasia estadística o fisheriana	31
4. Interacciones funcionales	37
4.1. Tipos y mecanismos básicos de interacción funcional	37
4.2. Redes de regulación y sistemas complejos	49
5. Importancia de las interacciones génicas para la variación fenotípica	63
5.1. Variación biológica	64
5.2. Niveles de variación e importancia del fenotipo	66
5.3. Lo que es y lo que “nunca” puede ser.	71
Conclusiones	76
Referencias	80

El organismo vivo, no solo en su estado adulto, sino durante todo su desarrollo, hay que entenderlo siempre como una totalidad, un sistema completo [...] El fenotipo no es sólo la mera suma de caracteres simples, sino que expresa el resultado de una combinación muy complicada.- Wilhelm Johannsen, 1909.

Introducción

En este escrito analizo y discuto las distintas interpretaciones que se han sugerido para definir lo que es una interacción génica. Analizo los distintos tipos de interacciones que se pueden reconocer, sus diferencias, similitudes y la noción de que muchos en realidad son percepciones diferentes de un mismo fenómeno. Abordo el concepto de “epistasis” como una percepción de las interacciones funcionales subyacentes, y cómo es que estas últimas se organizan en redes genómicas con características exclusivas de su propio nivel de complejidad. Por último, tomando en cuenta lo previamente abordado a lo largo de la tesis, analizo y discuto el papel que representan las interacciones génicas en el proceso que genera la variación fenotípica. Al ser la variación un elemento fundamental del proceso evolutivo, todo lo anterior es un argumento a favor de la importancia que tienen las interacciones génicas en dicho proceso, y que deben considerarse como parte de los elementos fundamentales de las explicaciones evolutivas.

Además de que la variación es indispensable para entender el proceso evolutivo, también sabemos que todo proceso de cambio orgánico a través de las generaciones es mediado al nivel del fenotipo. Por ello, es imprescindible conocer no solo cuáles son las

fuentes de variación más importantes, sino también conocer la complejidad y dinamismo del proceso de generación de variación, como característica que permite la evolución, y sobre la que puede actuar la selección natural. En ese sentido, el conocimiento de las interacciones génicas y el papel que representan en la producción de variación se convierte en un elemento fundamental que robustece las explicaciones y el conocimiento del proceso evolutivo; sin embargo, conforme se avanza en el conocimiento de los procesos fisiológicos y moleculares, el sistema resulta más complicado, no sólo por la complejidad intrínseca del sistema, sino en ocasiones por las problemáticas conceptuales que acompañan a las explicaciones. Por ello, también se hace importante realizar estudios de carácter teórico y conceptual que nos permitan discutir y analizar los cambios y avances en el conocimiento científico, al mismo tiempo que sugerir las precisiones conceptuales pertinentes. El conocimiento científico cambia, y su lenguaje también; es decir, la ciencia no sólo avanza por la precisión en el conocimiento sobre el mundo natural, sino también por la precisión conceptual. En ese sentido, esta breve reflexión teórica sobre las interacciones génicas es un pequeño avance para una reflexión más amplia sobre la dinámica de cambio en los sistemas biológicos, que son sistemas complejos sobre los cuales no basta conocer la naturaleza y el comportamiento de sus genes de manera individual.

Actualmente en los estudios de las ciencias biológicas, un enfoque que ha ido ganando fuerza es lo que se ha designado como biología de sistemas. Esta es una etiqueta aplicada a una diversidad de grupos de investigación con bases teóricas y metodologías disímiles, pero que tienen en común el percibir a los seres vivos como sistemas físico-informáticos complejos - poseedores de propiedades emergentes que hacen imposible entenderlos por el estudio de sus partes, como se explicará en el capítulo 4 -. En el caso de

los estudios sobre el nivel de los sistemas genómicos, las investigaciones que pueden considerarse de sistemas tienen como objetivo y metodología ver más allá de lo que determina la secuencia de nucleótidos *per se*, analizando cómo se dan las interacciones entre los elementos codificados en el genoma.

Se han planteado ideas de que el nivel del interactoma, entendido como el conjunto total de las interacciones en un organismo, es un filtro de variación fenotípica, y también que a este nivel se puede generar variación en el fenotipo. Es entonces importante establecer cuál es el papel real de las interacciones génicas en la generación de nueva variación fenotípica, y esto, en gran medida, como se ha mencionado líneas atrás, es parte de los objetivos de la presente tesis.

El objeto de estudio de esta tesis ha sido abordado por diversas áreas de investigación, que a menudo sólo consideran una parte o un aspecto del mismo proceso, y omiten las demás aristas. En la definición de lo que es una interacción génica, autores como Alexander De Luna (2007), Heather Cordell (2002), Ramamurthy Mani (2008), y sobre todo Patrick C. Phillips (1998, 2008), han profundizado bastante sobre el tema y serán ellos las referencias más importantes. Respecto a las relaciones entre los alelos de un mismo gen, me sirvo principalmente en lo que sugieren los libros de texto de William Klug *et al.*, (2006) y Anthony Griffiths *et al.*, (2008). La descripción de los distintos tipos de epistasis se basa primordialmente en el mismo Phillips, aunque en las explicaciones específicas de cada tipo se incluirán más referencias a las categorizaciones que hacen por ejemplo William D. Stansfield (1991) y Ramamurthy Mani *et al.*, (2008).

En cuanto a las interacciones funcionales, Griffiths *et al.*, volverán a servirme de referencia, así como Klug (2006), y varios otros trabajos de otros autores que profundizan en los ejemplos. En la sección sobre las redes de regulación y el interactoma, me he guiado por lectura de Eric H. Davidson (2008) y Stuart A. Kauffman (1993), y he revisado brevemente modelos propuestos por autores como Chaos (2010), Álvarez-Buylla (2010) y Balleza (2008). Sobre el punto neurálgico de establecer la importancia de todos estos factores para la variación fenotípica he partido de la consulta de trabajos previos sobre la variación biológica, por ejemplo Günter Wagner y L. Altenberg (1996), y Hernández-Marroquín (2011); además de textos que abordan la importancia del fenotipo en la evolución, como los trabajos de Richard Lewontin (2000), Stephen Jay Gould (2002) y Richard Dawkins (1989). Finalmente, las ideas de Stuart Kauffman (1993), Álvaro Chaos (2010), David M. Raup (1966) y William Lotka (1922) me ayudan a llegar a los puntos culminantes de esta tesis.

Este trabajo es un análisis conceptual llevado a cabo por medio de la argumentación posterior y simultánea respecto a la lectura de textos de temas científicos, relacionados fundamentalmente con la genética clásica y molecular, con las redes de regulación genómica¹, con la variación dentro de la teoría evolutiva, y con la biología de sistemas.

La contrastación argumentativa que se sigue en esta tesis se lleva a cabo primordialmente bajo un enfoque historicista-interaccionista, considerando que los sistemas biológicos son sistemas dinámicos y que están continuamente evolucionando. La importancia de este enfoque resulta evidente no sólo por tener como objeto de estudio un concepto crucial para la evolución biológica, que es la variación fenotípica y cómo se genera, sino también porque se puede contextualizar todo lo descrito dentro de procesos dinámicos

¹ Término usado por Víctor R. Hernández-Marroquín, 2011 y Stuart A. Kauffman, 1993.

continuos, que integran factores históricos y contingentes con mecanismos repetibles y regularidades recurrentes. El distinguir este último factor le confiere cierta limitada predictibilidad a los fenómenos estudiados, sin embargo, la consideración de la historicidad y contingencia intrínsecas a los sistemas biológicos nos lleva a una interpretación que intenta ser no tan mecanicista como las explicaciones e interpretaciones que tradicionalmente se hacen sobre los fenómenos que ocurren a nivel molecular.

En un papel evidente que incluye lo interaccionista se toma en cuenta el enfoque de los sistemas complejos, corriente enraizada en un pensamiento holista, puesto que el tema central de la tesis son las potencialidades explicativas a gran escala de un todo con implicaciones en contextos diversos, que se corta de manera conveniente y/o arbitraria según sea el caso, aunque se reivindica el reduccionismo metodológico, puesto que esta tesis considera que el holismo absoluto no puede existir en una forma accesible al trabajo científico, y en sí al procesamiento de información que hace la mente humana.

Este trabajo se encuentra dividido en cinco capítulos. En el primero se establecen los conceptos básicos para la discusión de este trabajo, por lo que comienzo caracterizando la idea de "gen" de manera breve, y en una forma más extensa, delinearé los significados de lo que en esta tesis se considera como una interacción génica. El segundo capítulo establece que existen distintas maneras de percibir a las interacciones génicas, y constituye un prefacio para los tres capítulos siguientes, que las tratan en detalle. El cuerpo de este capítulo es una mirada a las interacciones entre alelos de un mismo gen y su importancia para la discusión principal de esta tesis.

En el capítulo 3, se analizan las distintas conceptualizaciones que tiene el término “epistasia” y se discute si este puede ser usado como sinónimo de interacción génica en todos los niveles. El cuarto capítulo está dividido en dos: en la primera parte, se analizan las distintas formas que existen de interacción funcional entre genes, que incluyen la interacción entre productos génicos, además de la regulación de la expresión génica. En la segunda parte, se aborda el asunto sobre cómo es que las distintas vías funcionales en estos dos contextos dan lugar a redes de regulación genómica. Para reforzar las ideas sobre las redes genómicas incluyo la ilustración extensa de uno de los modelos que se han generado para describir su dinámica y estructura, que pueden simular posibles cambios futuros en las redes, y a partir de ello, predecir las repercusiones que podrían tener en las características que las definen con interesantes implicaciones para la variación fenotípica.

En el quinto y último capítulo, se hace un pequeño recuento del concepto de la variación y de las fuentes reconocidas, la importancia que tiene el considerar diversos niveles de complejidad, y las implicaciones de las diferentes aristas del fenómeno de las interacciones génicas para los procesos de generación de variación fenotípica.

Capítulo 1

El concepto de interacción génica

Debido a la importancia que las ideas de “gen”, “genoma” e “información” tienen para los temas que se discuten y se analizan en este trabajo, empezaré primero por señalar en qué sentido utilizaré dichas ideas, y posteriormente delinearé de manera breve cómo utilizo la idea de interacción génica.

1.1. Genes, genoma e información

El material conceptual sobre el que se desarrolla este trabajo es la interacción entre elementos denominados genes, por lo que lógicamente se debe comenzar con una definición específica de lo que son estos elementos. Una conceptualización común del gen es “un fragmento de DNA que contiene una secuencia determinada de bases nucleotídicas, a partir del cual se construye una proteína.”² Los discípulos de Benjamin Lewin (Krebs *et al.*, 2011),

² Una revisión histórica sobre el concepto de gen y de genoma puede verse en Noguera, 2001.

coinciden en la naturaleza bioquímica del gen, aunque puntualizan que lo que codifica, además de polipéptidos puede ser también una molécula de RNA que no se traduce.³

Los genes, “la unidad física fundamental de la herencia” (Klug, 2006)⁴, son entonces secciones o zonas de una molécula específica, que se definen en función de lo que se puede construir a partir de su descodificación; pero esta molécula también incluye secuencias que no se descodifican. En conjunto, los genes y las secuencias no codificantes, sean reguladoras o intrónicas, forman parte de una totalidad de secuencias de nucleótidos que se encuentran en una o más moléculas de DNA (los cromosomas), y forman parte de la dotación genética de los organismos, o genoma⁵. Alternativamente, el genoma puede referirse a todas las secuencias funcionales, sean codificantes o reguladoras, y como distinción del concepto de genotipo, que también designa al conjunto total de genes en una célula⁶, adoptaré la definición de Hernández-Marroquín (2011), quien refiere que el genoma es “el conjunto de todos los genes y otras secuencias [...] presentes en un juego haploide de cromosomas de una célula”⁷.

Resumiendo, un gen es efectivamente un fragmento de una molécula de DNA a partir del cual se puede sintetizar una molécula con alguna función celular, que puede ser RNA o un polipéptido; por lo tanto, los genes representan unidades funcionales, que en conjunto con secuencias no traducibles, constituyen el genoma de una célula.

³ Krebs *et al.*, 2011: 4.

⁴ Klug *et al.*, 2006a: A7.

⁵ Podemos decir que un genoma es la fase de la conservación de las características de un ser vivo a través de las generaciones, bajo esta definición, se puede incluir a los genomas virales basados en RNA, así como a genomas de cualquier otro posible ser vivo cuyo genoma sea de una naturaleza bioquímica distinta.

⁶ Refiriéndose en procariontes al cromosoma único (no a plásmidos sin integrar) y en eucariontes al genoma nuclear, sin contar el DNA de los organelos adquiridos por simbiogénesis.

⁷ Hernández-Marroquín, 2011: 42-43.

Las nociones de que el DNA contiene información, o de que es el plano para construir una célula⁸ pueden ser confusas. Krebs *et al.*, (2011) mencionan: “Usamos el término información porque el genoma por sí mismo no lleva a cabo un papel activo en el desarrollo del organismo”⁹. Esto nos lleva a pensar en una aparente dualidad del gen, como entidad física (fragmento de DNA) y como agente portador de información potencial, datos que sólo se expresan en determinados momentos adecuados, y el resto del tiempo están en una especie de fase de almacenamiento informático.

De acuerdo con los planteamientos de Claude Shannon¹⁰, la información es “cualquier factor o suceso que afecte la probabilidad de que cualquier otro ocurra en un mismo sistema”¹¹, por lo tanto, no se puede hablar de que la sola existencia de la información codificada en el DNA no afecte la probabilidad de que cualquier otro suceso ocurra, pero en términos algo más laxos, se puede pensar a partir de la división entre somático y reproductor, o la división entre la fase vegetativa y la reproductora, en algo así como una fase funcional y una fase de conservación latente de los seres vivos, y entonces definir a un ser vivo como “la representación morfo-funcional de un sistema autosostenible de dos fases”.¹² A partir de este punto de vista, que en mi opinión no es inverosímil, puede pensarse en la expresión de los genes como un proceso de transducción entre códigos, que en capítulos siguientes se mostrará verdaderamente complejo, y muy significativo para la discusión sobre generación de variación que nos atañe ahora, pues es en esta fase de transición en la que el concepto de “interacción entre genes” puede enmarcarse y tomar importancia. ¿En qué otro contexto, si

⁸ Knight, n.d.

⁹ Krebs *et al.*, 2011: 3.

¹⁰ Shannon, 1948: 10-14.

¹¹ Ortiz R. & Keszthelyi, 2011: 45.

¹² Ángeles, F. Comunicación personal, 2010.

no, podría uno hablar de que interaccionen distintos factores que son inertes en la fase funcional de un ser vivo?

1.2. Interacciones génicas

Una interacción, en general, puede definirse como la acción o influencia que se establece entre dos o más elementos; en este escrito, se entenderá como una correlación perceptible que tenga como trasfondo la modificación real del comportamiento o caracterización general de un elemento debido a la acción de otro u otros. Tomando en cuenta tal idea, el objeto de estudio de esta tesis debe ser delimitado, puesto que los genes, como fragmentos moleculares y como cúmulos de información potencialmente relevante para la célula, interaccionan de diversas maneras con su medio.

De acuerdo con Patrick C. Phillips (1998)¹³, en el sentido más físico, una interacción génica es aquella que ocurre de manera directa entre productos génicos, formando máquinas y vías de señalización moleculares.

Desde esta perspectiva, las interacciones génicas son un fenómeno omnipresente en el tiempo y espacio en todo ser vivo, pero esa vastedad de relaciones físicas no sería cognoscible sin los avances en la ciencia genética moderna, los cuales comenzaron con la inferencia de formas de transmisión de características observadas en la progenie, derivados del estudio de la única consecuencia observable a simple vista de las interacciones, la variación fenotípica. El estudio de las mutaciones es lo que ha permitido tal avance, y por lo tanto, son comunes las definiciones de interacción génica en términos de sus consecuencias

¹³ Phillips,1998: 1168.

observables en el contexto de las modificaciones en el código genético, sean naturales o experimentalmente provocadas.

Alexander De Luna (2007) propone que “Cuando la consecuencia fenotípica de una perturbación genética (mutación) depende de la presencia o ausencia de otra mutación, o de un determinado contexto ambiental, nos encontramos frente a una interacción genética.” Tal como señala esta definición, las “interacciones genéticas” incluyen todas las interacciones en las que estén involucrados genes con cualquier factor, sean otros genes, elementos distintos intrínsecos al organismo o factores ambientales. Las “interacciones génicas” son un subconjunto de las interacciones genéticas, que solamente incluyen las interacciones entre genes (mediadas por sus productos). Aunque las interacciones de los genes con factores ambientales son cruciales para entender de manera completa los procesos por los que se genera el fenotipo, abarcar todos los mecanismos y las maneras en que influye el ambiente en interacción con los genes es un trabajo que se sale de los límites de tiempo y foco de exploración de esta tesis, por lo que se buscará utilizar una definición de “interacción génica” que excluya otros tipos de interacciones en los que puedan estar involucrados los genes.

En esta tónica más restringida, Mani *et al.*, (2008) señalan que la interacción génica se define como el fenómeno que ocurre cuando “mutaciones en dos genes producen un fenotipo que es sorprendente a la luz de los efectos individuales de cada mutación.”¹⁴

El término “epistasis”, asociado al fenómeno de interacción entre genes, frecuentemente describe lo mismo que estas dos definiciones, e incluso Alexander De Luna (2007) maneja como sinónimos “interacciones génicas” e “interacciones epistáticas”, pero la palabra “epistasis”, como veremos más adelante, es usada en sentidos ligeramente diferentes

¹⁴ Mani *et al.*, 2007: 3461.

dentro de distintas áreas y programas de investigación, lo que puede provocar una considerable confusión.

William Bateson (1909) sugirió primero el término epistasis “para describir las distorsiones de [...] las formas de segregación mendeliana cuando un gen oculta los efectos de otro.”¹⁵ Por su parte, Ronald Fisher (1918) utilizó el término “epistacy” (que podríamos traducir por epistacia o espistasia) para referirse a un fenómeno de desviación de la linealidad¹⁶ aditiva en la contribución de los factores mendelianos (alelos de genes) en diferentes *loci* a un rasgo fenotípico cuantitativo dado, según un modelo estadístico específico.¹⁷ Sintetizando las aseveraciones de Fisher en una definición, Heather Cordell (2002) y De Luna (2007) de manera independiente las explican como una desviación de la aditividad respecto al efecto contributivo de alelos en diferentes *loci* a un rasgo fenotípico cuantitativo, alejándose de un modelo estadístico lineal específico que describa la relación entre factores predictivos¹⁸. El término original de Fisher cayó en desuso, y el fenómeno descrito por él en genética cuantitativa también terminó denominándose “epistasis”. La demostración que llevó a cabo este autor de que los fenómenos de la genética cuantitativa eran compatibles con las explicaciones de segregación mendeliana dio lugar a la necesidad de una normalización conceptual entre la escuela biometricista, que se enfocaba en los caracteres de variación continua (los estudiados por la genética cuantitativa), y la mendelista, cuyo objeto de estudio era la herencia de caracteres con segregación binaria discreta. Con esta síntesis, la epistasis y sus diferentes acepciones comenzaron a ser una fuente de

¹⁵ DeLuna, 2007: 832.

¹⁶ Fisher, 1918: 408.

¹⁷ Para el modelo estadístico en cuestión, véase Fisher, 1918: 408.

¹⁸ Las paráfrasis de la definición matemática de Fisher en su modelo estadístico son tan similares entre estos autores que fue posible sintetizar una tercera definición a partir de retazos de sus definiciones. Para las definiciones originales, véase DeLuna, *op. cit.* y Cordell, 2002, p. 2464.

confusión. De acuerdo con Phillips (1998), para los autores mendelianos¹⁹ y para los biólogos moleculares, epistasis se suele referir a la forma específica de interacción en la que el efecto de un gen provoca que el efecto de otro no sea perceptible, y en contraste, para los que estudian genética evolutiva (*me parece que se refiere en concreto a genética de poblaciones*)²⁰ y cuantitativa, la epistasis se maneja como un término sinónimo con cualquier tipo de interacción entre genes.²¹

No toda desviación de las características fenotípicas desde un supuesto esperado implica necesariamente una interacción a nivel biológico/funcional²², y esta es la base para establecer la separación conceptual entre epistasis e interacción génica que se manejará en esta tesis. Ambas categorizaciones designan a “una situación en la que la naturaleza cualitativa del mecanismo de acción de un factor es afectado por la presencia o ausencia de otro”,²³ y más específicamente, son perspectivas diferentes del mismo fenómeno que constituyen “las relaciones en el efecto de genes no alélicos”. (Hayman, B.I. y Mather, K., 1955).²⁴ Aunque canónicamente no se considere a las relaciones alélicas como un tipo de interacción génica *sensu stricto* debido a que son versiones distintas del mismo gen, los mecanismos por los que se relacionan tienen implicaciones importantes al estudiar como un todo el sistema genómico, por lo que dicho tema se abordará en el primer apartado del próximo capítulo.

En términos generales, para los fines de esta tesis una interacción génica es la alteración de los efectos biológicos de un gen ocasionados por la acción de otro u otros genes, mientras

¹⁹ Se incluye aquí a quienes estudian la transmisión de caracteres discretos, aún en la actualidad.

²⁰ Cursivas del autor.

²¹ Phillips, 1998, p. 1167.

²² Cordell, 2002:2463.

²³ Cordell, *ibid.*, 2464.

²⁴ Hayman & Mather, 1955: 69.

que con el nombre de epistasis se designará al fenómeno de desviación (cualitativa o cuantitativa) en el efecto fenotípico respecto al efecto esperado del funcionamiento, normal o alterado, de dos genes evaluados simultáneamente.

Capítulo 2

Los tipos de interacciones y las Relaciones alélicas

Hacer una lista de los diferentes tipos de interacción génica que se conocen no es una tarea simple. La complicación del tema radica en que el fenómeno puede analizarse desde diferentes perspectivas, cada una con sus subtipos y distintos criterios de clasificación. En los próximos capítulos señalaré dos grandes tipos de interacción, la que se da entre alelos de un mismo gen, y la que ocurre entre genes distintos. Sobre el primer tipo, que se trata en este mismo capítulo, se menciona lo indispensable para ulterior discusión dentro de esta tesis. Los subsiguientes capítulos abordarán el segundo tipo, del cual se describirán dos grandes maneras de conceptualizar y percibir lo que puede ser la mayoría de las veces un mismo fenómeno. Por último se tratará una extensión conceptual que incluye aspectos de los distintos tipos de interacción.

2.1. Relaciones alélicas y competencia bioquímica: una breve mirada

Si bien las interacciones alélicas se descartan en un primer momento por ser versiones homólogas de secuencias que ocupan el mismo *locus* en las moléculas de las que forman

parte, cuyas reglas están muy estudiadas y forma ya parte de un canon sin discusión en la genética moderna, bien vale la pena puntualizar algunos detalles sobre ellos.

En sus experimentos con guisantes, Gregor Mendel introdujo la existencia de formas de dominancia y recesividad entre características heredables visibles en el fenotipo de sus sujetos de experimentación. Estos fenotipos alternativos (llamados *a posteriori* “alelos” por William Bateson)²⁵ representan la primera mención científica de consecuencias perceptibles de la interacción entre factores hereditarios distintos, mismos que ahora llamamos genes²⁶. El caso fundacional de estos factores interactuantes resalta un aspecto que puede ser confuso pero que no se debe omitir, esto es, que la genética de la transmisión²⁷ establecida por Mendel, explicada *a posteriori* con el conocimiento molecular de la actualidad, se basa en la interacción entre dos versiones de cada unidad informática, regida de principio por las relaciones de dominancia y recesividad que Mendel reportaba en sus plantas de *Pisum sativum*.

Bateson y Edith R. Saunders acuñaron el término “alelomorfo” (del griego *αλλελον*, a grandes rasgos “otro”; y *μορφη*, forma) en referencia a caracteres que son alternativos uno al otro en herencia mendeliana²⁸, o en palabras de ellos mismos, “caracteres de unidad existiendo en pares antagonistas”²⁹.

El hecho de que todo polipéptido y RNA que no se traduce provenga de la descodificación de pares de unidades heredables, implica intrínsecamente que existe interacción o algún tipo de relación que la aparenta entre estas unidades, lo cual da lugar a

²⁵ Schindwein, 2006.

²⁶ Desde que Johannsen acuñara el término, en 1909.

²⁷ Como se refieren a ella Klug *et al* (2006a: 40).

²⁸ Schindwein, *op. cit.*

²⁹ Bateson y Saunders, 1902:128

distintas versiones de los productos. La potencialidad de que se presenten estas moléculas con funciones relevantes para la célula se encuentra codificada en dichas unidades, que son los genes.

El uso moderno de la palabra ya acortada “alelo”, de acuerdo con Klug *et al.*, (2006), designa a “formas alternativas de un gen.”³⁰ Con el entendimiento moderno de lo que es un gen, podríamos decir que las interacciones alélicas son las que ocurren entre las distintas versiones del mismo sitio (*locus*) en el genoma, que dan lugar a versiones distintas de una misma clase de moléculas con un papel relevante para la célula (sea éste estructural, metabólico o regulador), lo que puede dar lugar a diferentes fenotipos.

Utilizando la terminología de Bateson, “al cigoto formado por la unión de un par de gametos opuestos le llamaremos heterocigoto. Similarmente, al cigoto formado por la unión de gametos que tengan alelomorfos similares, podrá referírsele como un homocigoto”³¹.

La interacción entre homocigotos no tiene un efecto visible debido a que el polipéptido producto de la descodificación de las secuencias complementarias tendrá exactamente las mismas características. Las características fenotípicas que manifieste un heterocigoto dependen de la relación entre los alelos del mismo gen, consecuencia de algún fenómeno molecular subyacente.³²

Los distintos alelos de un gen tienen diferencias en sus secuencias de nucleótidos que pueden o no dar lugar a proteínas con aminoácidos distintos y de diferentes tamaños. Hablando en términos mutacionales, en los casos de cambios efectivos en la composición de

³⁰ Klug *et al.*, 2006b: 4.

³¹ Bateson y Saunders, 1902:128.

³² Explicaciones extensas al respecto pueden encontrarse en libros de texto como Klug *et al.*, 2006, Griffiths, *et al.*, 2008 y Krebs *et al.*, 2011.

los polipéptidos (desde un hipotético tipo silvestre), sus estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria pueden verse modificadas. En otros casos, los cambios en el DNA no provocan cambios en la conformación molecular de las proteínas, sino alteraciones en su tasa de producción o las condiciones celulares que propician su síntesis.³³

Durante el funcionamiento normal de una célula, y de un organismo, diversos genes se van transcribiendo en diferentes etapas, de acuerdo a necesidades cambiantes de la entidad viviente. En los organismos diploides, la maquinaria de transcripción puede leer ambas copias del genoma en una célula, y cuando el *locus* en cuestión es heterocigoto, existen dos distintas versiones de la proteína que se pueden producir a partir de este proceso de descodificación.

Las diferentes versiones del polipéptido codificado por los distintos alelos de un gen (que son llamadas “morfos” de una proteína polimorfa) pueden tener distintos grados de funcionalidad, y esta puede ser la razón por la que se exprese un alelo en vez de otro. En numerosos casos, el alelo recesivo se denomina así porque su producto proteico tiene una conformación que carece completamente de la capacidad de unirse con su sustrato³⁴, o bien de unirse a elemento que regula o con el que se asocia para conformar una estructura. Esto se debe ya sea a cambios en las secuencias de nucleótidos (mutación), anomalías en la maquinaria de transcripción, de edición del mRNA, o de traducción, las cuales involucran interacción entre genes, como se discutirá en posteriores capítulos. Estas fuentes de variación proteica pueden causar plegamiento inusual de las proteínas por cambios en los tipos de aminoácidos, que resultan en conformaciones no funcionales, alteración de regiones de reconocimiento como los sitios alostéricos, entre otros factores. En resumen, la “dominancia”

³³ Griffiths *et al*, 2008:13.

³⁴ Klug, 2006b: 74

se puede deber a que existe un solo alelo funcional, y que a partir de otras versiones no se llega a sintetizar producto génico alguno. En estos casos, puede ser adecuado decir que la interacción en sí es nula, y producto únicamente de nuestra percepción desde un punto de vista externo. Consecuentemente, a las versiones que carecen completamente de funcionalidad se les denomina alelos nulos. Otras versiones pueden tener una funcionalidad reducida pero no nula, y en casos menos comunes, función aumentada, como ocurre con los protooncogenes que pasan a llamarse oncogenes cuando su regulación del ciclo celular es anulada por exceso de su producto génico³⁵. En el caso de las enzimas, la variación en funcionalidad de los distintos morfos se manifiesta como una afinidad diferente por sus sustratos, que puede producir fenotipos distintos.³⁶

En el caso del gen que codifica para tirosinasa, la enzima encargada de convertir el aminoácido tirosina en el pigmento melanina en los melanocitos, si se presentan dos copias de un alelo nulo, de entre los más de cien que existen³⁷, el polipéptido traducido no puede unirse a la tirosina, lo que resulta en un fenotipo albino, carente de pigmentación.³⁸

Cuando existen versiones de funcionalidad reducida o aumentada, sí existe cierta interacción, en la forma de una especie de competencia o selección química entre ellas por afinidad a sustratos o elementos con los que se complementan para llevar a cabo su función. Esto se da de manera análoga a lo que ocurre, por ejemplo, con la afinidad de la hemoglobina por distintos gases en el ambiente. La función de la hemoglobina es el suministro de oxígeno a las células de todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo, y el posterior transporte de

³⁵ Klug *et al*, *ibid*.

³⁶ Klug *et al*, *ibid*.

³⁷ Hoekstra, 2006:226.

³⁸ Griffiths *et al*, 2008:11.

dióxido de carbono (CO₂) para su desecho al ambiente exterior. El envenenamiento por monóxido de carbono (CO) ocurre porque la hemoglobina tiene mucha mayor afinidad química por el CO que por el oxígeno, por lo cual en cada caso en que haya una molécula de cada tipo, la que se unirá a la hemoglobina será la del gas tóxico para el ser humano.³⁹

Las diferencias en afinidad no sólo se deben a cambios en la composición, también pueden incluir funcionalidad condicional dependiente de factores ambientales. Como ejemplo puede mencionarse que entre la gran variedad de alelos que codifican para tirosinasa, los hay con funcionalidad catalítica igual a la del tipo silvestre, pero sensibles a la temperatura.⁴⁰ Estas diferencias son en realidad la base bioquímica de todo proceso en el que distintas moléculas compiten por el acoplamiento con otra, sin importar si hay en realidad dos competidores o no, o si las moléculas en competencia son codificadas a partir de alelos de un mismo o de distintos genes.

Tal factor de unificación nos muestra que las interacciones entre alelos en el mismo *locus* no se pueden despreciar, pues al analizar sistemas genómicos y celulares completos, la presencia de diferentes alelos constituye diferencias cualitativas que influyen directamente en nuestro análisis de los sistemas. A final de cuentas, la manera en que se empezaron a estudiar las interacciones entre los genes fue la detección de alteraciones respecto al modelo descriptivo y predictivo de las relaciones alélicas.

³⁹ Nelson & Cox, 2001: 205.

⁴⁰ Carden, 1998: 192.

Capítulo 3

Epistasis, o la consecuencia fenotípica de la interacción entre genes.

Habiendo establecido previamente que la epistasis es la consecuencia fenotípica de un suceso de interacción entre genes, se pueden distinguir dos grandes enfoques de clasificación de este fenómeno respecto al tipo de análisis.

3.1. Epistasis composicional o batesoniana

El primero, al que llamo epistasis batesoniana por ser el tipo de interacción descrita inicialmente por Bateson, se refiere a las alteraciones de las proporciones fenotípicas estándar en estudios de segregación mendeliana, es decir, cruces controlados de líneas genotípicas seleccionadas artificialmente, cuyos resultados se dan en términos discretos.

La definición original de epistasis de Bateson se refiere a este tipo de interacción, en la que alguna versión de un gen oculta o enmascara los efectos de otro.⁴¹ A esto Phillips le llama

⁴¹ Phillips, 1998: 1167.

“epistasis composicional”⁴² partiendo de la idea de que al evaluar al mismo tiempo distintos genes que se mutan de su alelo silvestre hacia alguno distinto (una “sustitución alélica simultánea”), cuando se conoce la influencia cualitativa independiente de la sustitución de cada alelo, se asume un “trasfondo genético” (*genetic background*) fijo en la evaluación de este suceso, en el que los únicos elementos cambiantes son los alelos que sobrellevan sustitución, como en un experimento con condiciones controladas. Dentro de este enfoque, la clasificación de las “epistasis” corresponde a los distintos tipos de alteración que ocurren respecto a las proporciones esperadas de fenotipos en la progenie.

Lo que se considere epistasis tanto en este contexto *mendeliano* o *batesoniano* como en el biometricista, dependerá de lo que se espera obtener en el modelo neutro (en ausencia de interacción). En el caso de la epistasis batesoniana o composicional, el modelo neutral son las proporciones 9:3:3:1 en la progenie de un cruce dihíbrido, pero a diferencia de la “epistasis” de la genética cuantitativa, no todo alejamiento de esas proporciones implica interacciones entre genes, pues se tienen muy bien caracterizadas otras causas para proporciones diferentes, como la letalidad de un alelo y las relaciones alélicas distintas de la dominancia completa. Ha de decirse que el término “interacción génica” también se ha aplicado históricamente a fenómenos de alteración del fenotipo que no son consecuencia de interacciones funcionales entre genes, y que conservan las proporciones mendelianas clásicas. El ejemplo más claro es el de la coloración del ojo de *Drosophila melanogaster*, que en el tipo silvestre es rojo ladrillo, y está determinado por la presencia en los omatidios de dos pigmentos sintetizados por vías funcionales totalmente diferentes.⁴³ Esto implica que la aparición de los colores alternativos podría considerarse una interacción genética, mas no una

⁴² Phillips, 2008: 856.

⁴³ Klug *et al*, 2006b: 88-89

interacción génica. Stansfield (1992)⁴⁴ presenta una clasificación de las alteraciones desde las proporciones típicas de cruces mendelianos dihíbridos que corresponden a alguna interacción epistática, aunque algunos tipos reciben otros nombres. De acuerdo a este autor, la epistasis se podrá reconocer cuando existan menos de cuatro fenotipos en la progenie para una característica evaluada, por lo que se pueden reconocer seis diferentes proporciones epistáticas.

La epistasis dominante consiste en que el alelo dominante en uno de los *loci* que interaccionan se manifiesta en el fenotipo, enmascarando la expresión del otro gen sin importar cual alelo se presente en ese *locus*. Las proporciones probabilistas en la progenie se modifican de la proporción clásica de un cruce dihíbrido, 9:3:3:1 (la probabilidad de que se den los cuatro distintos fenotipos posibles en un cruce dihíbrido, expresada en dieciseisavos) a 12:3:1. Los distintos colores de las calabazas son producto de epistasis dominante; el alelo dominante (“A”), de un gen da un color blanco, que es epistático a otro gen en sus formas dominante y recesiva (B y b).⁴⁵ La epistasis recesiva se reconoce en una F₂ con las proporciones 9:3:4, que son consecuencia de que el alelo recesivo del gen “A” suprime la expresión de cualquiera de los alelos en el *locus* B, que entonces se considera hipostático. La expresión del gen *agouti* es enmascarada por el alelo recesivo del gen *Mc1r*^e o *extension*. El mecanismo molecular, o mejor dicho, la ruta funcional detrás de estas formas de expresión fenotípica se muestra en siguiente capítulo, ilustrada gráficamente en la primera figura.

⁴⁴ Stansfield, 1991: 62-63.

⁴⁵ Klug *et al*, 2006b: 87

Estos dos tipos son los que se corresponden de manera más evidente con la descripción original de Bateson, pero hay algunos tipos más de interacción entre genes que dan lugar a proporciones distintas de la H_0 mendeliana.

Cuando dos *loci* influyen de manera equivalente (Klug, 2006)⁴⁶ sobre el mismo carácter fenotípico, la expresión de cada uno puede representar cierta dosis o carga de la sustancia que se sintetiza con su descodificación. Stansfield (1991)⁴⁷ lo ejemplifica con dosis de pigmentos, los alelos dominantes de cada gen dan lugar al mismo fenotipo, por lo que si en alguno de ellos no se presenta un alelo dominante, dosis incompletas del producto génico se presentarán en el fenotipo, el doble dominante tendrá la dosis doble o completa, los heterocigotos para cualquiera de los dos genes la dosis incompleta, y el doble recesivo será totalmente incoloro, dando lugar a la proporción 9 : 6 : 1. La forma de las calabazas es un caso de este tipo de epistasis (aunque no reciba ese nombre)⁴⁸.

También puede darse el caso de que los alelos dominantes de ambos genes analizados den lugar al mismo fenotipo pero sin que sean dosis o cargas, sino que la presencia de cualquiera de los alelos dominantes provoca que se exprese la misma versión del carácter fenotípico que influyen. Esto da una proporción de 15:1 en la progenie del cruce dihíbrido, como en el caso de la morfología de las vainas de la planta *Capsella bursa-pastoris*, en las que la forma dominante es la triangular (cuya abundancia en la naturaleza es ilustrada por su nombre común “bolsa de pastor”)⁴⁹, mientras que la ovoide es la recesiva. Stansfield llama a esto efecto de “genes dominantes duplicados”⁵⁰. En casos como el del color de la flor de la planta

⁴⁶ Klug, 2006b: 87-88

⁴⁷ Stansfield, 1991: 62-63.

⁴⁸ Klug, 2006: 87-88

⁴⁹ Klug, 2006: 86.

⁵⁰ Stansfield, 1991: 63.

de chícharo⁵¹, los alelos recesivos en ambos *loci* son los que dan lugar a fenotipos idénticos, lo que resulta en la proporción 9:7, “genes recesivos duplicados”.⁵²

Tipo de interacción	<i>A_B_</i>	<i>A_bb</i>	<i>aaB_</i>	<i>aabb</i>
Proporciones clásicas	9	3	3	1
Epistasis dominante	12		3	1
Epistasis Recesiva	9	3	4	
Genes duplicados con efecto acumulativo	9	6		1
Genes dominantes duplicados	15			1
Genes recesivos duplicados	9	7		
Interacción de dominante y recesivo	13		3	

Cuadro 1. Distintos tipos de interacción epistática y las proporciones que los representan, contrastadas con las proporciones clásicas, que corresponden a ausencia de epistasis Batesoniana.⁵³

Por último, se dice que la interacción de dominante y recesivo es ejemplificada por el caso de las hojas del arroz. El alelo dominante del gen representado como “P” produce hojas moradas, pero el alelo dominante del gen “I” inhibe la producción de antocianina y el resultado es la coloración verde más usual. Solamente cuando se da la combinación *P_ii*, las hojas son moradas, y en todas las demás combinaciones alélicas las hojas son verdes, por lo que la proporción es 13:3.⁵⁴ Los tipos de epistasis composicional clásica y las proporciones fenotípicas que los identifican se muestran en el **Cuadro 1**.

⁵¹ Klug, 2006: 86.

⁵² Stansfield, 1991: 63.

⁵³ Tomado de Phillips, 1998: 1168.

⁵⁴ Sahu et al, 2010: 20.

3.2. Epistasia, epistasis estadística o fisheriana

El elemento que impide la unificación de las visiones batesoniana y fisheriana es lo que las convierte en categorías efectivas, y esto es el hecho de que la primera maneja interacción de elementos cuyo papel específico en el fenómeno se puede reconocer, mientras que la segunda sólo puede medir efectos de alteración, pero no asignar responsabilidad causal directa a cada gen involucrado.

La epistasis estadística, epistasia⁵⁵, o epistasis fisheriana, es un tipo de análisis que también se contextualiza en la sustitución alélica simultánea⁵⁶ de dos o más genes, pero difiere en que el aporte individual de cada gen al fenotipo no se puede identificar claramente, por lo que, en términos de Phillips⁵⁷, el “trasfondo genético” no está fijo.

Los tipos de epistasis estadística que se pueden distinguir en términos de consecuencias cualitativas y cuantitativas genuinamente distintas son dos: la epistasis aumentadora de alteración y la disminuidora de alteración. Expliquemos: como se dijo antes, la definición de epistasis estadística, y en sí, de cualquier tipo de epistasis, se da en el contexto de experimentos o simplemente sucesos de sustitución simultánea de alelos en diferentes *loci*. Al cambiar los alelos presentes (que suelen ser los más comunes y probadamente funcionales) por alguna otra versión en el genoma evaluado, se espera que existan cambios en el fenotipo respecto al que se presentaba con la composición alélica original (generalmente se habla de cambios perjudiciales para el organismo). Bajo la H_0 de segregación independiente, se espera que el cambio corresponda cuantitativamente a una función de neutralidad determinada bajo un modelo previamente construido. Cuando el valor

55 A partir del término original “epistacy” de Fisher (1918).

56 Como se dijo antes, cambio del alelo silvestre hacia uno alterno de genes distintos, analizados al mismo tiempo.

57 Phillips, 2008: 856.

del cambio en el fenotipo es distinto del predicho por la función de neutralidad, se determina que existe epistasis; si este valor es menor que el esperado (se sitúa entre el valor original y el predicho para acción independiente de los *loci*), se puede hablar de epistasis disminuidora de alteración. Si, por el contrario, el valor de alteración desde la composición alélica original es más alto que el esperado para la acción independiente de las mutaciones, lo que ocurre puede llamarse epistasis aumentadora de alteración. El modelo utilizado por Segrè *et al.*,⁵⁸ nos es particularmente útil para ilustrar esta relación:

$$\varepsilon = W_{xy} - W_x W_y$$

, donde “ W_{xy} ” es la eficacia de una red metabólica con mutaciones en ambos genes x y y , W_x es la eficacia de la misma red pero solamente con una mutación en el gen x , y W_y es el mismo factor pero para el gen y mutado. Se asumirá que ocurre epistasis (ε) si el valor obtenido es diferente de 0. El signo del valor obtenido indicará el tipo de interacción, siendo una amortiguación del efecto de un gen por el otro si $\varepsilon > 0$, y una interacción agravante del efecto de un gen por el otro cuando $\varepsilon < 0$.

Pueden analizarse varias cosas sobre este modelo. Por ejemplo, como varios otros modelos, éste mide la alteración en el fenotipo en términos de la adecuación o eficacia evolutiva (W).⁵⁹ Esto constituye uno de los componentes básicos de todo modelo de interacción cuantitativa: la medida fenotípica a evaluar⁶⁰. He ahí un criterio de clasificación de la epistasis estadística. Como en este caso, la medida fenotípica es en muchos otros (si no es que en todos) la eficacia evolutiva, pero la clasificación parte de las diferentes maneras de

⁵⁸ Segrè *et al.*, 2005: 78.

⁵⁹ Lo que implica anidar un modelo en otro modelo, pero la elección funciona, pese a todo.

⁶⁰ Dicha medida debe ser, obviamente, cuantitativa. (Mani *et al.*, 2008: 3461).

medir la eficacia de un organismo individual, lo que destaca que la alteración se evalúa en términos de cómo afectan las sustituciones en *loci* específicos al producto fenotípico completo, que es producto de los *loci* alterados y de su trasfondo genético.

Tres de estas formas diferentes de medir la adecuación de los dobles mutantes son mencionadas por Mani *et al.*, (2008)⁶¹: la tasa de crecimiento exponencial de los mutantes respecto a los normales (que puede usarse exitosamente en colonias de levaduras, bacterias, etc.), la proporción de individuos mutantes en la población, y el tamaño relativo de la progenie de los mutantes comparado con el del resto de la población.

Un elemento indispensable más para estos modelos, y por lo tanto, otra forma de clasificarlos, es el tipo de función de neutralidad que utilizan. El modelo original de Fisher utilizaba una función aditiva para definir “epistasia”⁶², pero con el primer auge de la genética de poblaciones, los modelos con función de neutralidad multiplicativa se popularizaron debido a que los valores de eficacia evolutiva de cada *loci* pueden evaluarse independientemente.⁶³ El modelo que presentan Segrè *et al.*, (2005)⁶⁴ tiene este tipo de función, lo que significa que el fenotipo esperado para la ausencia de interacción es el producto de los valores de eficacia evolutiva de las versiones con mutación en un solo *locus* de un mismo tipo homólogo de red, genotipo o individuo.

Existen otras funciones de neutralidad, como la logarítmica (*log*) y la de mínimo (*min*)⁶⁵. En la primera sólo se cambia la escala de una función multiplicativa, mientras que la segunda

⁶¹ Mani *et al.*, 2008: 3461.

⁶² Véanse Fisher, 1918; Cordell, 2002; DeLuna, 2007; Phillips, 1998.

⁶³ Phillips, 2008: 858.

⁶⁴ Segrè *et al.*, 2005: 78

⁶⁵ Mani *et al.*, 2008: 3461.

toma en cuenta el valor de la eficacia del mutante simple más perjudicial como el valor esperado para la sustitución simultánea sin interacción⁶⁶.

Aun cuando la definición original de Fisher tiene precedencia histórica, el fondo conceptual de los modelos que utilizan otras funciones es el mismo, por lo que se tomará como definición general de interacción estadística la de Mani, que es más general y se representa como:

$$\varepsilon = W_{xy} - E(W_{xy})$$

, donde $E(W_{xy})$ es la eficacia esperada para sustitución simultánea (doble-mutación) sin interacción y W_{xy} la eficacia observada del doble mutante⁶⁷.

Toda referencia a interacción génica que se base en observaciones del fenotipo supone en general que lo perceptible es consecuencia de la acción de un producto génico que altera la expresión de otro, pero esto puede no resultar cierto en todos los casos.⁶⁸

En la anterior descripción de las funciones de neutralidad se encuentra uno de estos casos, pues una definición matemática de interacción génica que utilice la función de neutralidad *min* ignorará las interacciones enmascaradoras, que fueron las identificadas por Bateson en un primer momento como tales, ya que el efecto observable de una interacción en la que una mutación oculta la acción de otra, será lógicamente sólo el del gen epistático.⁶⁹ El fundamento lógico de esta función de neutralidad es que si en dos genes con segregación independiente que actúan en vías de expresión separadas ocurren mutaciones simultáneas

⁶⁶ *Íbid.*

⁶⁷ *Íbid.*:3462.

⁶⁸ Cordell, 2002: 2463; Moore, 2005: 640.

⁶⁹ Bateson, 1909: 79.

que limitan, por ejemplo, el crecimiento celular, y una de ellas es más limitante que la otra, entonces será posible cuantificar solamente la alteración más pronunciada.⁷⁰ Está claro entonces que, por los medios de observación de mutaciones, puede ser imposible dilucidar si existe o no interacción cuando ocurren estos casos.

Dicha paradoja arroja luces sobre un aspecto importante: la interacción estadística, en resumen, constituye la mera medida de alejamiento de un modelo neutral sin importar realmente si se conoce el proceso que la subyace, y esto también sucede en la epistasis composicional, pues las diferentes proporciones alternativas implican diferentes parámetros, uno distinto al usar de referencia cada alelo implicado. A final de cuentas, los dos tipos de epistasis son las ventanas fenotípicas hacia las interacciones funcionales del sistema genético y sus productos. La variedad de formas en que estas ocurren, y la inimaginable complejidad con la que se organizan, se aborda en el siguiente capítulo.

El **cuadro 2** resume los tipos de interacción estadística y varios sinónimos para cada uno que se pueden encontrar en la literatura, así como algunos subtipos.

⁷⁰ Mani *et al.*, 2008:3461.

Epistasis aumentadora (de alteración)	Epistasis disminuidora (de alteración)
<p>Sinónimos:</p> <p>Epistasis o interacción sinérgica, sintética, agravante, reforzante.</p>	<p>Sinónimos:</p> <p>Antagonista, aminorante, de rendimiento decreciente, compensatoria.</p>
<p>Subtipos:</p> <p>Letalidad sintética: La subyacente interacción entre los genes está implicada en algún proceso fundamental que provoca la muerte del organismo.</p>	<p>Subtipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enmascaradora: el efecto de un gen oculta totalmente el efecto de otro. - “Coequivalente”(<i>Coequal</i>): la adecuación del mutante doble es la misma que la de uno de los mutantes simples.

Cuadro 2. Tipos de epistasis estadística, también referida en esta tesis como epistasis fisheriana o epistasia.⁷¹

⁷¹ A partir de términos utilizados por Phillips (1998, 2008), Cordell (2002), DeLuna (2007), Klug, (2006), Griffiths, (2008).

Capítulo 4

Las interacciones funcionales

4.1. Los tipos y los mecanismos básicos de la interacción funcional

Subyacente a (casi) toda observación fenotípica catalogada como epistasis, se encuentra algún tipo de interacción funcional de los genes a nivel molecular. A este tipo de interacción también se le ha llamado “fisiológica”, “física” u “orgánica.”⁷²

Como se mencionó previamente, los genes son por sí mismos funcionalmente inertes, ya que el DNA es la fase de conservación de la información relevante⁷³ básica de un ser vivo. Tal naturaleza implica que cualquier interacción que esté relacionada a estas unidades

⁷² Frecuentemente acompañando al término “epistasis”. No hay que confundir con los modelos de la epistasis estadística con los mismos nombres (Phillips, 2008: 858).

⁷³ Hernández-Marroquín, 2011: 41

solamente se podrá dar en la forma de interacción entre sus productos génicos ya descodificados, o bien por intervención en alguna de las fases de transducción de los datos químicamente codificados que contienen⁷⁴ los genes, a las formas biológicamente funcionales para la célula.

En ambos contextos, las interacciones podrán darse con distintos grados de intimidad molecular por parte de las unidades que interaccionan, incluyendo que distintos genes codifiquen para partes de un mismo complejo molecular o máquina⁷⁵ funcional, desde proteínas con estructura cuaternaria hasta los mismos ribosomas⁷⁶; así como en el sentido de que la expresión de distintos genes intervenga en vías que influyan sobre la misma característica fenotípica.⁷⁷ La acción física que involucre a secuencias de DNA (elementos genómicos) ocurre solamente en los cruciales procesos de transcripción, las demás “interacciones génicas”, dependientes de lo que ocurra al nivel de la transcripción, se dan entre polipéptidos y moléculas de RNA.

Anthony J.F. Griffiths *et al.*, (2008)⁷⁸ mencionan que los genes trabajan en conjunto de una manera análoga a una línea de producción industrial, en la que a partir de distintos genes se sintetizan productos particulares que forman parte de una estructura funcional final. De esta manera, los genes se conjuntan en vías funcionales, que los mismos autores (Griffiths *et al.*, 2008) clasifican en tres tipos principales que se llegan a traslapar en distintos grados. En primer lugar están las vías biosintéticas, que pertenecerían completamente al segundo contexto, el de las interacciones entre productos ya descodificados (o en términos de

⁷⁴ (y por los que en sentido informático se conforman)

⁷⁵ Phillips, 1998:1168.

⁷⁶ Phillips, 2008: 856; Watkinson, *et al.*, 2008:2.

⁷⁷ Phillips, 2008:856.

⁷⁸ Griffiths, 2008: 221-222.

citología clásica, interacciones citoplásmicas), y consisten en la producción de moléculas esenciales como resultado de múltiples transformaciones químicas mediadas por enzimas. El segundo tipo son las vías de transducción de señal, que son las cascadas de señalización iniciadas por algún factor externo a la célula, como pueden ser hormonas y señales ambientales, que activan proteínas celulares que activan a otras hasta llegar a alguna que es un factor de transcripción, las proteínas que regulan justamente la transcripción de un conjunto de genes. Mediante la participación de los factores de transcripción se interconectan los dos contextos de interacción, las interacciones entre productos génicos y las interacciones en la regulación de la transducción entre fases informáticas.⁷⁹ Un tercer tipo de vía que también involucra a ambos contextos son las vías del desarrollo (*developmental pathways*), término que Griffiths usa para referirse al proceso del desarrollo en todo su conjunto y que involucra el control génico⁸⁰ de múltiples procesos. Fuera del esquema de Griffiths *et al.*, podemos considerar como un cuarto tipo exclusivamente a las vías de regulación de la expresión génica, que Eric H. Davidson (2006) considera el nivel núcleo de determinación de los procesos acoplados de evolución y desarrollo de los organismos.⁸¹

Estas vías del desarrollo son fundamentalmente vías de transducción de señales activadas en contextos espacio-temporales específicos, y son parte de tres funciones fundamentales, que propongo aquí: la regulación de la expresión génica, la función celular (lo que incluye la gran variedad de vías metabólicas), y en el caso de los multicelulares, las vías de señalización (y comunicación) intercelular.

⁷⁹ No hay que confundir la transducción de señales químicas, hormonales o ambientales, con el proceso de expresión génica, que en términos informáticos denomino aquí “regulación de la transducción”.

⁸⁰ Griffiths, 2008: 222.

⁸¹ Davidson, 2006: 2.

Las interacciones entre los productos génicos que no están involucrados en el cambio de fase informática que es la regulación de la expresión génica, y que conforman vías biosintéticas, son lo que se identifica más comúnmente con el fenómeno de la epistasis como observación fenotípica. Un ejemplo canónico es la vía que controla la síntesis de la melanina. Anteriormente se mencionó como la ausencia de un alelo funcional del gen que codifica la tirosinasa en los melanocitos provoca un fenotipo albino, pero dicho fenotipo puede ser causado por distintos cambios en una vía funcional, que en el caso de los ratones incluye más de sesenta y cinco genes identificados como causantes de la ausencia de pigmentación, los cuales están involucrados ya sea directamente en la biosíntesis de la melanina, o en la forma de distribución de los melanocitos durante el desarrollo⁸². De cualquier manera, entre todos estos genes involucrados existen algunos de mayor importancia en la biosíntesis de la melanina (**Figura 1**), de la cual hay dos tipos, la feomelanina, que da colores claros, café-rojizos, y la eumelanina, que es un pigmento oscuro, resultado de modificaciones químicas que conforman una ruta alternativa de la vía de síntesis de la feomelanina⁸³. En esta ruta, el paso limitante de la tasa de biosíntesis es la activación del gen de la tirosinasa, pero el complejo de producción de melanina tiene otros componentes indispensables; por ejemplo, la proteína relacionada a tirosinasa-1 (TYRP1) ayuda a estabilizar dicha enzima, coadyuvando a la transformación de tirosina a dopaquinona. La conversión de dopaquinona ocurre de manera supuestamente espontánea cuando los niveles de AMP cíclico sobrepasan cierto umbral gracias a que el receptor MC1R está activo, con lo que se obtiene dopacromo, el cual no puede obtener su conformación final de eumelanina si la dopacromo-tautomerasa se presenta

⁸² Oetting, p. 103.

⁸³ Griffiths, 2008: 222

en una conformación no funcional⁸⁴. De manera similar, para la producción de feomelanina es necesario que la dopaquinona se una con cistina, y para que este aminoácido esté disponible es necesaria la acción de xCT, un transportador de solutos (específicamente aminoácidos catiónicos)⁸⁵ cuya ausencia en forma funcional tendría variopintas consecuencias además de la incapacidad del melanocito para producir feomelanina, ya que otros aminoácidos como el glutamato también son transportados por esta proteína, y esta no es la única ruta que involucra a la cistina.⁸⁶

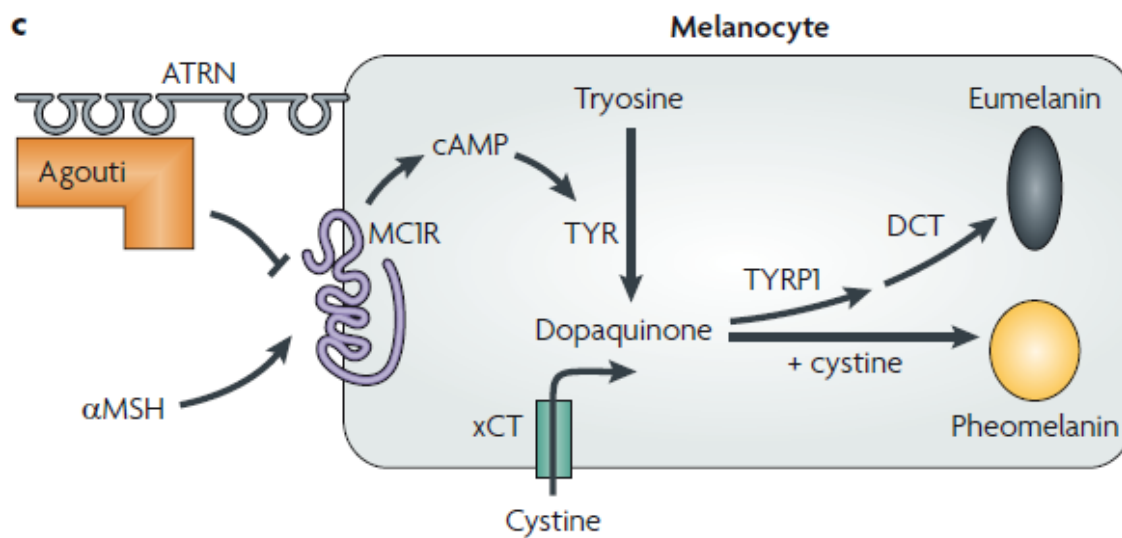


Figura 1. Ruta resumida de biosíntesis de los dos tipos de melanina. αMSH = Hormona estimulante de α-melanocitos, ATRN= atractina, cAMP= AMP cíclico, DCT= dopacromo tautomerasa, TYRP1= proteína relacionada a tirosinasa-1, xCT= Miembro 11 de la familia 7 de acarreadores de solutos (transportador de aminoácidos catiónicos, sistema y+), Agouti= Agutí, Tryosine [sic]= Tirosina, Dopaquinone= Dopaquinona,

⁸⁴ Carden, 1998: 190.

⁸⁵ Phillips, 2008: 857.

⁸⁶ NCBI: UniGene.

cystine=cistina, Eumelanin= eumelanina, Pheomelanin= feomelanina, Melanocyte= melanocito. Tomada de Phillips, 2008.⁸⁷

Las disrupciones en esta ruta biosintética no son el único factor que puede provocar un fenotipo albino; los pigmentos se encuentran en organelos específicos llamados melanosomas, y existen genes como *Rab27a*, *Myo5a* y *Mlph* que controlan su distribución y transporte, por lo que en sus versiones no funcionales pueden ocasionar que se diluya por completo la coloración⁸⁸. Por encima de todo esto en cuanto a importancia determinante, las características fenotípicas de formas normales de coloración de piel y ojos dependen de la activación de las vías por sus factores de transcripción, esto no solo funciona para las vías biosintéticas, sino también para la regulación posicional de los melanocitos durante el desarrollo, y el proceso mismo de diferenciación de este tipo de células.

Esto es una muestra de que al ampliar el enfoque de análisis, se puede apreciar que toda vía de biosíntesis depende de otras vías funcionales, y que estas no necesariamente pueden clasificarse completamente como pertenecientes totalmente a alguno de los tipos de vías que menciona Griffiths *et al.*, (como ellos mismos advierten)⁸⁹.

El metabolismo de una célula es la red sistémica que aglutina a las múltiples vías de señalización y procesamiento que implican cada función celular. Los componentes principales de dichas vías son proteínas. Como tal, se pueden esquematizar las interacciones entre las proteínas como redes metabólicas, y cada uno de los elementos (excepto los adquiridos del

⁸⁷ Phillips, 2008: 857.

⁸⁸ Hoekstra, 2006: 226.

⁸⁹ Griffiths *et al.*, 2008: 221-222.

medio que son los sujetos a procesamiento) que las integre será un producto génico. Estas redes metabólicas son en sí mismas parte del fenotipo⁹⁰, pues involucran exclusivamente elementos que han sido producto de procesos de traducción⁹¹, pero como se mencionó anteriormente, son este tipo de interacciones las que comúnmente dan lugar a alteraciones cuantificables en el fenotipo o la eficacia evolutiva del mismo. Estas redes son complejas en el sentido de que tienen propiedades que no se pueden derivar del estudio de sus componentes, y su conformación puede ser diferente si hay unos u otros alelos de los distintos genes.⁹²

La regulación de la expresión génica⁹³ es el proceso que permite que se presente cualquier elemento de estas redes metabólicas, el proceso por el que se da la transducción de la información de la fase de almacenamiento a la fase morfo-funcional de las entidades vivas. Por “transducción” se entiende el conjunto de los procesos que transforman las secuencias de datos de un código a otro y que, en este contexto, pueden incluir una subselección o la totalidad de los procesos de transcripción, edición y traducción por los que se sintetizan los polipéptidos y ácidos ribonucleicos que llegan a existir en las células.

En esta categoría se pueden distinguir distintos niveles jerárquicos en los que ocurre interacción, correspondientes en número a los distintos procesos involucrados en la transducción de la información genómica a las moléculas funcionales que se den en los diferentes grupos de seres vivos. Se habla de niveles jerárquicos en el sentido de que lo que ocurra a un nivel determina que cualquier otra cosa pueda ocurrir en los siguientes. El nivel más alto en dicha jerarquía es el dominio de la transcripción y su regulación, el único contexto

⁹⁰ Con base en la definición de Lewontin, podemos decir que el fenotipo de un individuo es la descripción del conjunto de propiedades físicas manifiestas de un individuo, su fisiología, morfología y desarrollo (Lewontin, 2011). Las interacciones entre las proteínas, que se sintetizan en la traducción, son parte de la fisiología de una célula, y por lo tanto, parte del fenotipo.

⁹¹ A partir de Hernández-Marroquín, 2011:84.

⁹² Phillips, 2008: 860.

⁹³ Hernández-Marroquín, 2011:84.

en el que interaccionan directamente secuencias de DNA. Dependiente de lo que ocurra en dicho nivel están todas las interacciones que se dan como parte de los procesos de la edición post-transcripcional; y en el siguiente nivel jerárquico de posibilidades de acción y restricción se encuentran los genes que codifican para elementos involucrados en la traducción. Por supuesto, las redes metabólicas y de función génica no-transduccional son el nivel más restringido, dado que la entrada en escena de los productos génicos que involucra, dependerá de lo que ocurra en los distintos niveles de restricción jerárquica que involucra la expresión génica, pero a su vez en todos estos niveles jerárquicos de determinación participan productos propiamente fenotípicos.⁹⁴

Las interacciones al nivel de la traducción también generan complejidad, en la intrincada conformación de los ribosomas, esos cuerpos indispensables para el cambio de fase informática formados por proteínas y RNA de distintos tipos. He ahí un muy representativo ejemplo de lo que es una compleja máquina molecular y de una entidad difícil de categorizar como perteneciente al fenotipo o al genotipo entendidos como categorías absolutas (que no se traslapan), debido a que su actividad define los límites de estas categorías, y lleva a cabo esta función siendo un complejo formado por componentes pretraduccionales y postraduccionales.

El nivel anterior a éste es la edición del mRNA, y ahí tenemos más ejemplos de asociaciones de genes que se podrían representar como redes dado el hecho de que sus transcritos conforman máquinas moleculares, como lo es el empalmosoma (*spliceosome*)⁹⁵, entre otros mecanismos.

Hablando de la transcripción, el nivel de restricción más alto en los procesos de

⁹⁴ Hernández-Marroquín, 2011: 84.

⁹⁵ Hernández-Marroquín, 2011: 91.

descodificación bioquímica de ácidos nucleicos a polipéptidos, los elementos que actúan a este nivel se clasifican en elementos que actúan en *cis* y elementos que actúan en *trans*.

Los que actúan en *cis* son secuencias cortas de DNA que no se transcriben, y que son reconocidas químicamente por las proteínas que conforman el complejo de transcripción, que tiene como componente principal alguna de las RNA polimerasas⁹⁶. Las secuencias reguladoras en *cis* también son reconocidas por los factores de transcripción, que precisamente son los elementos reguladores en *trans*, proteínas que se unen a sitios específicos en el DNA (elementos en *cis*) regulando la capacidad del complejo de la polimerasa para realizar la transcripción de los genes cuyo promotor (una secuencia en *cis*) reconoce.

No se puede decir que la RNA polimerasa y proteínas asociadas que llevan a cabo el proceso de transcripción sean elementos reguladores en *trans*, por la sencilla razón de que estas proteínas son las reguladas, en oposición a los factores de transcripción, que son las que regulan. Aún así, estas proteínas indispensables para el proceso podrían catalogarse como elementos que actúan en *trans* porque son moléculas que se unen a los elementos en *cis*, como los definen Klug *et al.* (2006).⁹⁷

Hay diferentes tipos de elementos en *cis*. Los llamados promotores son secuencias de DNA que básicamente son reconocidas bioquímicamente por el complejo de transcripción de la RNA polimerasa, lo que permite que el DNA se desnaturalice o “desespiralice” y de esta manera las secuencias reguladas por este promotor queden expuestas y listas para ser transcritas.⁹⁸ El grado de unión de la polimerasa a los promotores es variable, lo que provoca

⁹⁶ La RNA Polimerasa II es la que sintetiza mRNA.

⁹⁷ Klug, 2006, p. 365-366.

⁹⁸ Klug, 2006: 366.

variación en la expresión de los genes.⁹⁹ Los elementos en *trans* pueden bloquear o estabilizar esta unión de la polimerasa a los promotores por medio de unión a otros sitios *cis*, adyacentes espacialmente a los promotores, y la consecuencia de esto será que se active o reprima la transcripción de los genes que regulan. En procariontes, a muchas de las secuencias *cis*-regulatorias a las que se unen factores represores se les llama operadores.¹⁰⁰

Por otro lado, los potenciadores o intensificadores¹⁰¹ (*enhancers*) son sitios de unión de elementos *trans* (factores de transcripción), que al ser reconocidos por estos elementos provocan un incremento de la tasa de transcripción de los genes regulados por estas secuencias¹⁰². Los potenciadores sólo se encuentran en virus y eucariontes¹⁰³. Los seres vivos de ese último grupo, a diferencia de los procariontes, no tienen en sus hebras nucleotídicas un único sitio que sirva de promotor, sino que existen varios promotores pequeños, aunque también se encuentra un complejo promotor central o promotor nuclear.¹⁰⁴

Otros elementos regulatorios en *cis* son las llamadas “cajas”, secuencias de DNA que responden a estímulos por hormonas. Asimismo, Kauffman (1993) menciona que los dominios y asas de doblamiento de la cromatina, y la heterocromatina facultativa son otros elementos en *cis*.¹⁰⁵

Curiosamente, los elementos reguladores en *cis* no necesariamente se encuentran en *loci* cercanos al sitio de inicio de la transcripción, sino que pueden encontrarse muchos miles de pares de bases alejados en la secuencia, pero el arreglo geométrico de la molécula de

⁹⁹ Klug, 2006, p. 366.

¹⁰⁰ Griffiths, 2008: 354.

¹⁰¹ Klug, 2006: 367.

¹⁰² Davidson, 2006: 9.

¹⁰³ Kauffman, 1993: 414.

¹⁰⁴ Levine & Tjian, 2003: 148.

¹⁰⁵ Kauffman, 1993: 412.

DNA permite que espacialmente sean adyacentes a la secuencia que regulan.¹⁰⁶

Los elementos en *trans*, como ya se mencionó, son los factores de transcripción¹⁰⁷, proteínas con dominios de unión al DNA que regulan que este proceso ocurra o no de manera diferencial dependiendo del contexto espacio-temporal de la célula.¹⁰⁸ Además de los sitios de unión al DNA, los factores de transcripción pueden tener uno o más de los siguientes componentes con los que llevan a cabo su función reguladora:

- a) Dominio que se une a un complejo polimerasa.
- b) Dominio que se une a otros factores de transcripción, por medio de sitios alostéricos.¹⁰⁹
- c) Dominio que influye en la condensación de la cromatina.
- d) Dominio sensor de condiciones fisiológicas dentro de la célula.¹¹⁰

En concordancia, esta regulación se lleva a cabo de varias maneras. Los factores activadores estabilizan la unión de la RNA polimerasa al promotor, mientras que los represores bloquean (físicamente) dicha unión.¹¹¹ En los eucariontes, la particular asociación del DNA con histonas y otras proteínas que conforman la cromatina marca una distinción cualitativa entre las formas en que se lleva a cabo la transcripción en procariontes y eucariontes. Como se sabe, las hebras de DNA se encuentran compactadas a distintos niveles, y el nivel básico de empaquetamiento es el nucleosoma, conformado por la hebra de DNA enrollada alrededor de un núcleo de histonas.¹¹² Dicha conformación implica que el estado de disponibilidad para transcripción que los eucariontes tienen por *omisión* sea el “apagado” o “no disponible”, pues

¹⁰⁶ Davidson, 2006: 9.

¹⁰⁷ Cabe señalar que al menos Griffiths *et al.*, (2008) no llaman directamente “factores de transcripción” a las proteínas regulatorias de la transcripción en procariontes.

¹⁰⁸ Davidson, 2006: 2.

¹⁰⁹ Kauffman, 1993: 415.

¹¹⁰ Griffiths, 2008: 389.

¹¹¹ Griffiths, 2008, p. 354.

¹¹² Nelson y Cox, 2001: G10

para que el complejo de transcripción de la RNA polimerasa se asocie al promotor, algún factor tiene que desestabilizar la unión del DNA a las histonas. En esta forma de regulación se pueden mencionar tres formas fundamentales: acetilación, desacetilación y metilación,¹¹³ aunque debe decirse que las formas de interacción entre genes que involucran estos mecanismos de regulación son aún más indirectas que las vías funcionales que ya se mencionaron. A las histonas las codifican genes, por lo que en el sentido de interacción entre productos génicos, entra estrictamente en el objeto de discusión de esta tesis, aun cuando la marcación cromatínica como fenómeno epigenético se considere de los máximos bastiones de la herencia no genética¹¹⁴. Este es uno de los casos en los que un producto génico en específico regula una gran variedad de procesos, como parte de alguna instancia de maquinaria celular indispensable, por lo que en ausencia de alelos que codifiquen una versión funcional, que altere de manera significativa el funcionamiento de este subsistema de interacciones físicas entre productos génicos, nunca se pensará en llamarle al fenómeno con el término básicamente mutacional de “epistasis”. La transcripción se da en módulos. Cada secuencia de DNA que es un factor de regulación en *cis* controla a una serie de genes, y cada factor de transcripción (elemento en *trans*) puede influir en diversos elementos *cis*. Esto es cierto en general tanto para procariontes, en los que cúmulos de genes relacionados tanto funcional como espacialmente reciben el nombre de operones,¹¹⁵ como para los eucariontes, en los que tanto las secuencias reguladoras como las codificantes pueden encontrarse en lugares no necesariamente adyacentes unos a otros o ni siquiera cercanos en el genoma (además de que no suelen transcribirse juntos en un mRNA multigénico, como hacen los

¹¹³ Hernández-Marroquín, 2011: 86.

¹¹⁴ Jablonka y Lamb, 2005: 126.

¹¹⁵ Griffiths, 2008: 356.

operones procarióticos)¹¹⁶. En ambos casos, cada secuencia de DNA que es un factor de regulación en *cis* controla a una serie de genes, por lo que la acción de un factor de transcripción dado puede provocar que se exprese o no más de un gen. Esta característica de expresión en cúmulos constituye los módulos de regulación en *cis*,¹¹⁷ una especie de unidades básicas de interacción dentro de redes de interacción más amplias. Cambios en determinadas características que se abordarán en la próxima sección pueden mezclar e intercambiar los componentes y las características de los módulos¹¹⁸, lo que puede reflejarse en formas modificadas de correlación fenotípica entre caracteres, entre otras consecuencias.

4.2. Redes de regulación y sistemas complejos

Como ya se ha dicho, “para que un gen tenga cualquier influencia en un fenotipo, debe actuar en concierto con muchos otros genes y con el ambiente interno y externo”¹¹⁹. Tanto las vías metabólicas, sean causa o no de los fenotipos percibidos como epistasis, como los elementos (genes y secuencias genómicas no-génicas) involucrados en la regulación de la expresión génica, forman redes de interacción. Dichas conformaciones topológicas se pueden inferir a partir del reconocimiento de que cada elemento en las vías funcionales y las de regulación de la expresión tiene múltiples factores que influyen sobre él de diversas maneras (*entradas* informáticas), múltiples factores sobre los que influyen (*salidas* informáticas) y el hecho de que la mayoría de las veces, las formas en que interaccionan no son lineales.¹²⁰

¹¹⁶ Griffiths, 2008: 386.

¹¹⁷ Davidson, 2006: 8.

¹¹⁸ Kauffman, 1993:418.

¹¹⁹ Griffiths, 2008:186

¹²⁰ Davidson, 2006: 2-3.

Stuart Kauffman propone que la totalidad de los genes, tanto codificantes para proteínas como reguladores¹²¹, que conforman un genoma, se podría pensar como una computadora química cuyo funcionamiento se representa en diagramas en los que cada gen es un nodo, y cada interacción que tenga con cualquier otra secuencia de DNA, por ejemplo, que un gen codifique para una proteína represora que actúa sobre determinado operador, se representa como una conexión o nexo. Estas conexiones también pueden pensarse como flechas apuntando desde el elemento regulador hacia el regulado, pues no son en sí conexiones físicas.¹²² Las redes que se forman son una representación de las relaciones entre los genes, mas no una abstracción; los genomas de los seres vivos tienen en definitiva cierta arquitectura de interacciones.¹²³ Sin embargo, ninguna de las redes que se han modelado y estudiado hasta ahora incluye a todos los genes¹²⁴, todos son modelos que involucran selecciones particulares de lo ya investigado.

Aun tomando esto último en consideración, cabe señalar que en el planteamiento de Kauffman, el concepto de genoma busca reflejar totalidad de la información, por lo que en el caso de los organismos unicelulares una buena definición que le aplica es la dotación total haploide de genes y secuencias no codificantes de una célula¹²⁵; y en el caso de los multicelulares se referirá a la dotación total de DNA de todas las células que conforman un organismo.¹²⁶

¹²¹ Interesantemente, este autor considera genes propiamente a estas secuencias reguladoras.

¹²² Kauffman, 1993: 418.

¹²³ Kauffman, 1993: 418.

¹²⁴ Lo más cercano a esto parece ser el trabajo de Constanzo *et al* (2010), que abarca las relaciones funcionales de 75% del genoma de *Saccharomyces cerevisiae*.

¹²⁵ A partir de Hernández-Marroquín, 2011: 42-43.

¹²⁶ Noguera, 2001. Citado en Hernández-Marroquín, 2011: 42-43.

Las redes de interacción mencionadas tienen ciertas características básicas que se pueden estudiar. De acuerdo con Chaos (2010)¹²⁷, las redes genéticas son redes dinámicas dirigidas. Esto significa que por sus conexiones entre nodos fluye información de manera unidireccional (el tipo de conexión se llama arco), y además, significa que los nodos de la red tienen más de un estado, pueden cambiar su naturaleza¹²⁸ y por lo tanto su análisis no se limita a cómo se encuentran interconectados sus nodos.

Fundamentalmente puede hablarse de tres características que se pueden evaluar sobre estas redes:

1. La mencionada arquitectura de la red, que también puede llamarse topología de la red¹²⁹, y que básicamente es el diagrama de interconexiones¹³⁰; es decir, la definición de cuales genes están incluidos en la red y entre cuales existen relaciones funcionales de cualquier tipo. Alelos distintos de los mismos genes que participan en la red pueden generar topologías diferentes.¹³¹

2. Las reglas de interacción entre los componentes de la red. Estas reglas pueden deberse a múltiples factores, y en la construcción de modelos se procura que sean obtenidas de datos experimentales, que se recopilan haciendo pruebas con *mutantes* de pérdida de función y otras modificaciones controladas que permiten inferir las relaciones funcionales a partir de la observación de “epistasis” entre parejas de genes, y interrupciones de la regulación. Las formas

¹²⁷ Chaos, 2010: 13.

¹²⁸ Chaos, 2010: 13.

¹²⁹ Chaos, 2010: 13.

¹³⁰ Kauffman, 1993: 418.

¹³¹ Phillips, 2008: 860.

regulares de interacción se arman y de ellas se infieren las reglas lógicas que rigen la dinámica de interacción.¹³²

3. El estado de activación de los distintos genes conforma configuraciones particulares de activación de la red, si estas son estables, se llaman sumideros, y son el agente causal inmediato de la característica fenotípica que se exprese a partir de una determinada red reguladora. Una configuración¹³³ de activación está determinada por las reglas de interacción que gobiernan al sistema que se estudia.

Ahora bien, debemos darle algo de contexto a estas representaciones de características naturales de los organismos. Los modelos que se han desarrollado mayormente corresponden a procesos como la morfogénesis y en general el desarrollo embrionario en multicelulares, por lo que los genes involucrados son mayormente los de regulación de la expresión génica, que en distintas configuraciones dan lugar a formas de expresión distintivas de tipos celulares particulares. Kauffman incluso afirma que “la cantidad de sumideros calculados para una red hipotética que incluyese a todos los genes de una especie, sería la misma cantidad que sus tipos celulares”¹³⁴. Dado que estos son procesos de diversificación a través del tiempo, dicha dimensión forma una parte que no se puede obviar de los modelos que se hacen al respecto, pues debe haber una configuración inicial del modelo, y lo que se suele inferir o establecer que determinan las reglas de interacción, es el estado de activación en $t+1$ de los nodos adyacentes a aquellos con el estado dado. Esto implica que una unidad de tiempo discreto después, el estado de activación global de la red será distinto.

¹³² Álvarez-Buylla, 2011. Comunicación personal.

¹³³ Chaos, 2010: 14.

¹³⁴ Paráfrasis por Hernández-Marroquín, 2011: 100.

Los modelos de redes genéticas en principio pueden describir redes de interacción génica de organismos concretos cuyas reglas lógicas de interacción se derivan de lo observado en la naturaleza. Ejemplos de ello se pueden encontrar en diversos grupos de organismos.¹³⁵ Además, y a partir de estos, se elaboran modelos que pretenden describir tipos generales de comportamiento de las redes y predecir lo que puede ocurrir con ellas bajo determinados cambios. El fundamento es el siguiente: En una representación de las configuraciones posibles que podría tener una red genética, de acuerdo con la topología y sobre todo las reglas lógicas de interacción, se puede hacer un diagrama que represente los estados de activación posibles en el próximo punto de tiempo dado un estado inicial que se asume. La mayoría de las configuraciones de activación no serán estables, y tenderán a dar lugar a otras. Las pocas configuraciones estables que puede tener el sistema genético bajo análisis se denominan “sumideros”,¹³⁶ debido a que en la representación gráfica de la dinámica del sistema, que coincidentemente también es una red dirigida, todas las configuraciones posibles, representadas como nodos, tienden hacia un nodo central, y una vez que una red llega a esa configuración estable, no podrá salir de ella, si el sistema no sufre alteraciones.

Los mencionados sumideros corresponden al producto fenotípico de toda la red. En el modelo idealizado más simple, una red de interacción de genes tiene un solo sumidero, pero tanto en las redes naturales como en los modelos teóricos, la dinámica puede y suele tener múltiples configuraciones estables, habiendo incluso “sumideros cíclicos”, en los que la configuración de activación de la red fluctúa entre dos o más configuraciones estables, y por lo tanto, formas de expresión observables. Bajo el entendido de que una red genética da lugar

¹³⁵ Véase Balleza, 2008.

¹³⁶ Chaos, 2010:15.

a cierta característica fenotípica, los diferentes estados estables de una misma red darán lugar entonces a distintas versiones de un mismo carácter fenotípico, y esto es un *locus*¹³⁷ crucial de generación o de restricción de la variación fenotípica que se puede presentar en la naturaleza. En la **Figura 2** se ilustra una versión hipersimplificada de un modelo booleano¹³⁸ de interacción, y en la **Figura 3** lo que puede ocurrir al modificar las reglas lógicas del modelo.

Existen distintas maneras de lidiar con las redes genéticas y las formas de representar su dinámica. Además de que puede haber modelos circunscritos exclusivamente a redes formadas por alguno de los tipos de vías que menciona Griffiths,¹³⁹ la elección del modelo matemático a utilizar para estas representaciones también representa un papel importante.

En términos básicos, existen modelos discretos, como el modelo booleano en el que baso la explicación de las Figuras 2 y 3 sobre las dinámicas de sistema y los sumideros; y modelos continuos, que en vez de considerar estados de activación de los genes absolutamente binarios (apagado y encendido), establecen umbrales de expresión en intervalos continuos para representar los estados de cada componente, y pueden utilizar algoritmos con ecuaciones diferenciales acopladas para establecer sus reglas lógicas de interacción¹⁴⁰. Por supuesto que también existen modelos discretos no-binarios¹⁴¹, y hay múltiples maneras de construir los modelos continuos, pero en todo caso, las diferentes opciones responden a necesidades específicas de modelaje más adecuado para diferentes tipos de organismos, y sobre todo a lo que se quiere saber apoyándose en estos modelos.

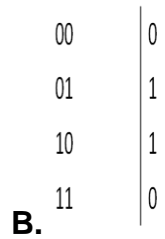
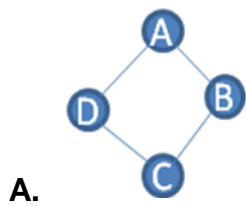
¹³⁷ Entendido como foco o sitio de acción, idea no relacionada en este caso con el *locus* genómico de una secuencia de DNA.

¹³⁸ Una red booleana es aquella en la que los valores siguen el álgebra de los valores de verdad 0 y 1, esto quiere decir que la red tiene un comportamiento que se denota en binario.

¹³⁹ Griffiths, 2008: 222.

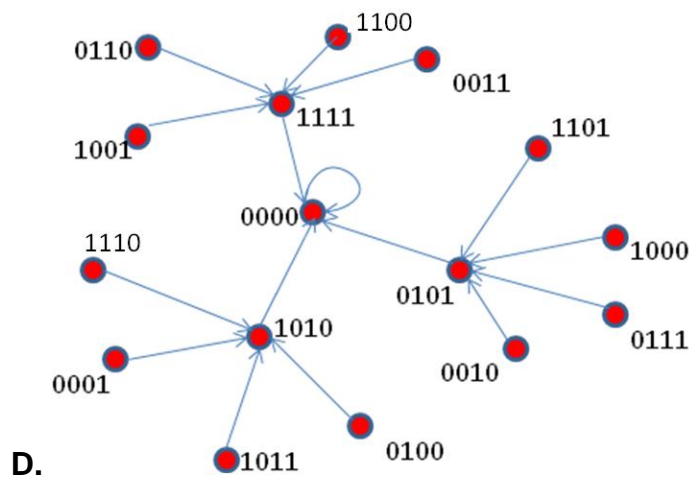
¹⁴⁰ Álvarez-Buylla et al, 2008: 7.

¹⁴¹ Dingel & Milenkovic, 2009:1687.



C.

t				t+1			
A	B	C	D	A	B	C	D
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1	1	0	1
0	0	1	0	0	0	1	0
0	0	1	1	1	1	1	1
0	1	0	0	0	1	0	1
0	1	0	1	1	0	0	0
0	1	1	1	1	0	1	0
0	1	1	0	0	1	1	1
1	0	0	0	0	0	1	0
1	0	0	1	1	1	1	1
1	0	1	0	0	0	0	0
1	0	1	1	1	1	0	1
1	1	0	0	0	1	1	1
1	1	0	1	1	0	1	0
1	1	1	0	0	1	1	1
1	1	1	0	1	0	1	0
1	1	1	1	0	1	0	1
1	1	1	1	1	0	0	0



Página anterior: Figura 2 - Red Mikel/Tetra¹⁴² La topología de la red genética hipotética que se presenta (A) consta de 4 nodos (genes) ($N=4$), cada uno interconectado con otros dos elementos ($K=2$). El total de posibles configuraciones, o combinaciones de estados, llamado espacio omega (Ω), es de 16 (2^4). Cada nodo puede estar en uno de 2 estados posibles: prendido (1) y apagado (0). Lo que determina en qué estado esté cada nodo es el estado de los nodos con los que está conectado y las reglas lógicas (B), es decir, la serie de condiciones que determinan un cierto estado del nodo objetivo dadas las distintas combinaciones posibles de estado de los nodos adyacentes (con los que está conectado). Dadas las reglas lógicas y el estado inicial de los nodos adyacentes para cada nodo, de todas las configuraciones, se puede construir una tabla (C) que indicará si en el siguiente paso de tiempo la configuración cambiará o se quedará estática, es decir, calculará los destinos inmediatos de cada configuración. Los sumideros son las configuraciones estables de la red, que tras la iteración, según las reglas lógicas y el estado de los nodos adyacentes, no cambia, o cambia hacia otras configuraciones que dan lugar de nuevo a esta original, lo que constituye un sumidero cíclico. Todas las configuraciones llevan finalmente a un sumidero, que en este caso es la configuración "0000" (todos los nodos apagados). Las iteraciones de cambio en las configuraciones hasta que todas llegan al sumidero constituyen la dinámica del sistema (D), que también se representa como una red, en la que los nodos son las configuraciones y las conexiones a cual destino llegan inmediatamente. Estas redes van en una sola dirección, y cada nodo en ellas solo tiene un destino en cada paso de tiempo.. El conjunto de configuraciones que llegan a un mismo sumidero es una "cuenca de atracción."

¹⁴²

A partir de Chaos, 2010: 15-18 y Chaos, 2009, Comunicación personal.

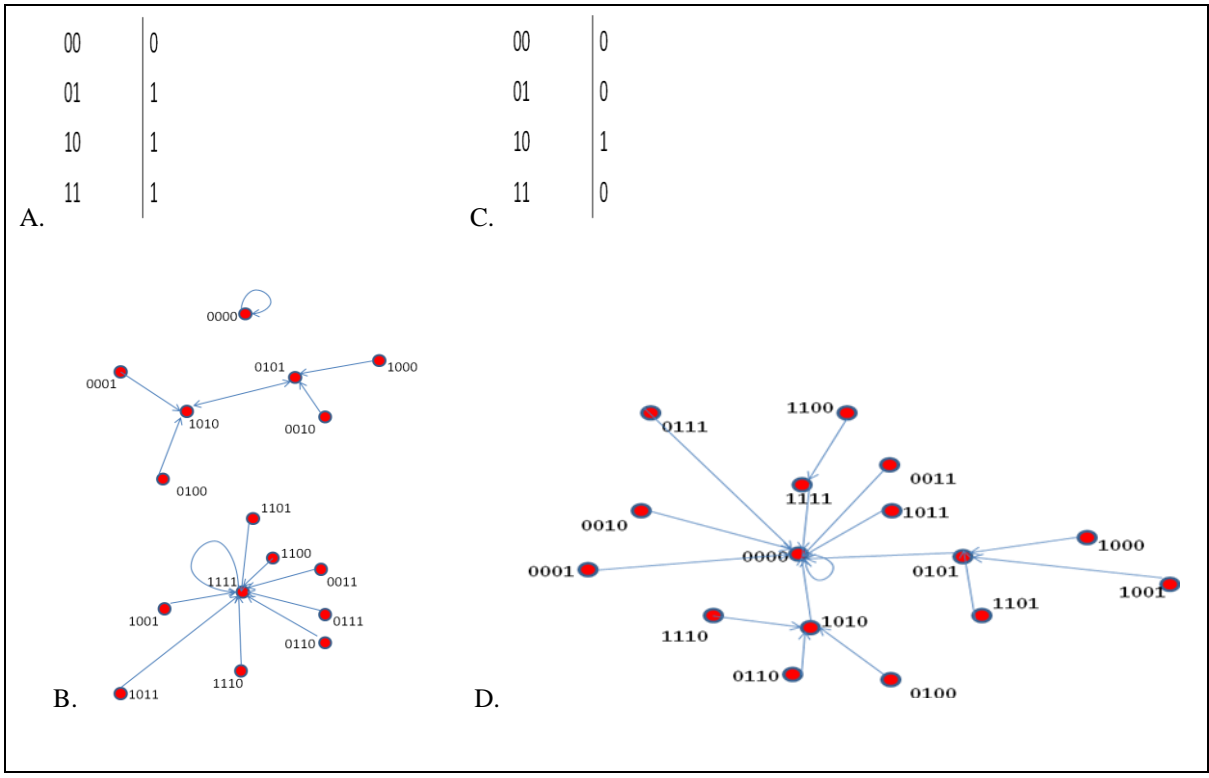


Figura 3. Las alteraciones en la dinámica del sistema de la **Figura 3** pueden tener o no consecuencias en el sumidero final. El cambio de reglas lógicas en (A) da lugar a una dinámica del sistema en la que además del sumidero original 0000, se dan dos nuevos sumideros, uno de ellos cíclico de periodo 2 (dos nodos conforman el ciclo) y una cuenca de atracción con varias configuraciones; y el otro puntual, con una cuenca de atracción que sólo incluye a la que es el sumidero. En contraste, el cambio (C) a las reglas lógicas no origina ningún sumidero nuevo.¹⁴³

La aproximación de los modelos continuos con ecuaciones diferenciales proviene de la aplicación de modelos similares a sistemas similares, esto es, a otros sistemas dinámicos complejos. Un sistema es a grandes rasgos una colección de elementos que interactúan¹⁴⁴, y los sistemas complejos son aquellos que presentan propiedades emergentes, las cuales son

¹⁴³ A partir de Chaos, 2010: 15-18 y Chaos, 2009, Comunicación personal.
¹⁴⁴ Williams, G.P., 1997: 14.

características de un sistema que no se pueden predecir a partir del estudio de sus componentes, y que surgen de la manera en que interaccionan estos componentes.

Las propiedades emergentes incluyen elementos medibles, como la estructura trófica de una comunidad, en un sistema ecológico¹⁴⁵, o la sincronización entre elementos que muestran periodicidad. Los modelos de osciladores acoplados que explican sincronización son justamente los que utilizan ecuaciones diferenciales acopladas para establecer los umbrales en los que un comportamiento colectivo emerge.¹⁴⁶ La autoorganización es el fenómeno que incluye tanto estos sucesos de sincronización como la organización del genoma en redes funcionales de interacción, entre muchos otros.

Dos propiedades emergentes vinculadas entre sí, también resultado de autoorganización, y muy importantes para los sistemas biológicos, son la robustez y la estructuración en conjuntos, a la que se ha llamado modularidad o compartimentación. La modularidad se mencionó anteriormente en la forma de los módulos de regulación en *cis*, y es efectivamente la propiedad que tienen los sistemas complejos de incluir conjuntos de elementos que están más interconectados entre sí que con otras partes del sistema. La robustez por otra parte es la capacidad del sistema de resistir cambios, y esto puede aumentarse gracias a que los conjuntos, aunque más interconectados entre sí, también están conectados de diversas maneras con otros módulos, por lo que es difícil que un cambio en un elemento cualquiera de la red de lugar a un cambio en la salida del sistema. Dicha salida sería el sumidero, una configuración estable de la red, que en turno da lugar a un fenotipo.

El sistema, sin embargo, debe ser suficientemente flexible como para poder reconocer e integrar señales externas específicas que le puedan ayudar al organismo a cambiar y

¹⁴⁵ Salt, 1979: 147.

¹⁴⁶ Strogatz, 2003: 24-30.

adaptarse a diferentes ambientes¹⁴⁷ El balance que debe tener un organismo entre la robustez y la adaptabilidad genera un estado denominado “criticidad”¹⁴⁸ en el que el sistema se encuentra en un estado de transición entre una fase estática (incapaz de evolucionar) y una fase de cambio hiper sensible a los cambios (caótica). Consecuentemente, Kauffman también le llama a este estado crítico “borde del caos.”¹⁴⁹

En términos generales, las investigaciones etiquetadas como biología de sistemas buscan estudiar a los seres vivos de una manera que sea manejable por las herramientas de las ciencias de la computación y cuya formalidad sea compatible con el sistema lógico de las ciencias físicas, que es la matemática; pero considerando siempre una visión de sistemas que puede adscribirse a algún tipo de holismo, e incluyen el hecho de que los seres vivos sean precisamente sistemas complejos.

En cada nivel de complejidad pueden surgir diferentes propiedades emergentes. El estudio de los seres vivos bajo este enfoque se ha denominado “biología de sistemas” y utiliza fundamentalmente modelos computacionales, que se pueden construir a partir de datos obtenidos experimentalmente, para correr simulaciones modeladas de los sistemas vivos que pretenden no solo describir el comportamiento sistémico de alguna unidad viva, desde una célula hasta un ecosistema, sino también hacer predicciones teóricas respecto a lo que puede ocurrir con estos sistemas bajo determinadas modificaciones hipotéticas.

Como se mencionó párrafos atrás, los modelos de interacción génica basados en el enfoque de la biología de sistemas complejos, pretenden, y hasta cierto punto han logrado, hacer predicciones generales sobre la dinámica de los sistemas que estudian. Un caso

¹⁴⁷ Balleza et al, 2008:1.

¹⁴⁸ Balleza et al, 2008:1.

¹⁴⁹ Kauffman, 1993: 174.

bastante contundente de esto es el estudio que realizaron Elena Álvarez-Buylla *et al.*, (2010) en el que modificaron ciertos componentes de las reglas lógicas de interacción de la red de regulación de la morfogénesis floral de *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh., y encontraron que con ciertas mutaciones en los genes homeóticos que controlan este proceso (incluidos los genes considerados por el modelo ABC de la diferenciación de verticilos), podían recuperar la forma invertida de la famosa *Lacandonia schismatica* E. Martínez & C.H. Ramos, única angiosperma en el mundo que en su forma silvestre usual presenta el androceo (los estambres) rodeado del gineceo (los carpelos)¹⁵⁰.

Kauffman propone que las modificaciones significativas a las redes genómicas pueden ocurrir principalmente por rearrreglos cromosómicos, a pesar de que Richard Goldschmidt propuso algo similar en 1940 como fundamento de su idea de “monstruo esperanzado”¹⁵¹ y fue refutado experimentalmente en reiteradas ocasiones.

Sin embargo, los genes homeóticos, como los mencionados en el ejemplo anterior, entran en la idea general de Kauffman, de que mutaciones en un solo gen regulador “pueden causar grandes alteraciones en las formas de expresión génica, por medio de alterar el comportamiento coordinatorio del sistema genómico regulador”¹⁵², y en su caso particular, las pequeñas modificaciones que sobrelleven pueden tener consecuencias de grandes magnitudes en términos de conspicuidad fenotípica. Durante el desarrollo de los organismos multicelulares, los genes homeóticos son los encargados de conferir una identidad posicional a las células como parte de órganos o estructuras específicas, y por lo tanto, propician la morfogénesis normal de dichas estructuras. Las proteínas codificadas a partir de los genes

¹⁵⁰ Álvarez-Buylla, et al, 2010: 3546.

¹⁵¹ Léase Goldschmidt, 1940.

¹⁵² Kauffman, 1993: 412.

homeóticos son factores de transcripción, por lo tanto, lo que hacen es regular las formas de expresión génica de las células, de acuerdo con información espaciotemporal que se determina en fases más tempranas del desarrollo.

En *Drosophila melanogaster*, por ejemplo, la expresión del gen *Antennapedia* en el segmento que da lugar a la cabeza propicia la formación de patas donde deberían presentarse antenas, y cuando en el segundo segmento, en el que normalmente se desarrollan patas, solo hay alelos nulos de este gen, se llegan a presentar antenas¹⁵³. Con esto puede apreciarse que la estructuración en conjuntos funcionales mencionada previamente, no es algo exclusivo de la organización de los genes, sino una propiedad emergente que se manifiesta de maneras diversas en distintos niveles de complejidad; en el caso contextual de la morfogénesis de los multicelulares, una forma en que se manifiesta es la organización en segmentos de animales como los artrópodos, y otra es la clara autonomía somática de los órganos y segmentos vegetales, que incluso tienen capacidad de regenerarse de manera independiente.

Este enfoque integrado de sistemas, con un sistema de regulación génica que conforma redes que restringen lo que puede ocurrir al nivel de las redes biosintéticas en distintos momentos del desarrollo de un organismo, activando vías específicas, puede verse en realidad como una macrorred que abarca todo el genoma en los distintos niveles jerárquicos. A este “conjunto completo de interacciones entre proteínas y segmentos de DNA, entre proteínas y segmentos de RNA, y entre proteínas y otras proteínas” (Griffiths, 2008) se le ha llamado el “interactoma” de una entidad viva¹⁵⁴; y puede apreciarse como el esquema de organización que subyace todo lo que ocurre a distintos niveles en un organismo, incluida la

¹⁵³ Brody, T.B., 1996.
¹⁵⁴ Griffiths, 2008: 475.

subselección de todo esto que se manifiesta explícitamente en el fenotipo. Pero a todo este esquema intrínseco le falta la incorporación compleja de los elementos que no son intrínsecos al organismo, pero que están entremezclados de múltiples maneras con estos a diferentes niveles, Tal como mencionan Jablonka y Lamb (2005),

“el sistema genético es la base de toda organización biológica, incluyendo la organización de los sistemas de herencia supragenéticos (herencia epigenética, conductual y simbólica)¹⁵⁵ [...], pero estos sistemas adicionales permiten variaciones en un tipo diferente de información a ser transmitida.”¹⁵⁶

De manera que si realmente se quiere asumir una postura holista, lo primero que se debe hacer es admitir que la representación morfofuncional del genoma por sí sola no basta en absoluto para dar lugar al fenotipo completo, y es este último aspecto la fuente de todas nuestras inferencias sobre los seres vivos y sus procesos de cambio.

¹⁵⁵ Paréntesis del autor.

¹⁵⁶ Jablonka & Lamb, 2005: 110.

Capítulo 5

La importancia de las interacciones génicas para la variación fenotípica

En este capítulo llevaré a cabo la síntesis conceptual de lo que en mi opinión representa el núcleo central de esta tesis y que consiste en establecer cuál es el papel de las interacciones génicas en los procesos de generación de variación fenotípica. En primer lugar establezco qué es la variación y remarco su ubicuidad en los procesos evolutivos. Posteriormente, resalto el hecho de que los niveles de complejidad tienen sus propias dinámicas características y que las redes genéticas y otros elementos forman parte de una causalidad compleja anidada que da lugar al fenotipo. Por último, considero las capacidades del interactoma como filtro facultativo de la variación posible, y las capacidades que tiene como una fuente genuina de variación.

5.1. Concepto de variación biológica

Una “patrón de diferencias entre entidades”, como se refiere Hernández-Marroquín (2011)¹⁵⁷ en primera instancia al concepto de variación, es un elemento inherente a la dinámica de cambio de los seres vivos.

Noguera y Hernández-Marroquín (2009)¹⁵⁸ manejan el concepto de variación en el contexto biológico básicamente como el conjunto de diferencias entre los individuos de una población que hacen único a cada uno de ellos. El mismo Hernández-Marroquín (2011) hace una síntesis de términos relacionados y concluye que la variación es la totalidad de diferencias entre los elementos de alguna entidad biológica a cualquier nivel¹⁵⁹, incluyendo así tanto variación dentro de la especie, como entre las especies, y abarcando al mismo tiempo una gama de conceptos que incluye desde polimorfismo hasta biodiversidad, como manifestaciones de un mismo fenómeno en distintos contextos y niveles.

El factor común de lo que designa como variación está en concordancia con la distinción que hace Wagner, quien define la variación como las diferencias efectivamente presentes entre los individuos de una población o una muestra (...) ¹⁶⁰. Wagner amplía esto al considerar que la variación puede ser una propiedad de cualquier colección de elementos, en los que incluye las diferencias entre las especies en un mismo *clado* o grupo monofilético. En contraposición, el término variabilidad, muchas veces usado de manera intercambiable con

¹⁵⁷ Hernández-Marroquín, 2011: 6.

¹⁵⁸ Noguera Solano y Hernández Marroquín, 2009: 4.

¹⁵⁹ Hernández-Marroquín, 2011: 11.

¹⁶⁰ Wagner & Altenberg, 2006: 6.

variación, es definido por el mismo autor como “el potencial o la propensión a variar” (agregaría yo, de un sistema).¹⁶¹

Es claro que en el esquema darwiniano de evolución por variación y selección natural, el proceso primario que restringe y moldea las características de las poblaciones en generaciones subsecuentes (la selección natural) no puede actuar si no existe variación en las características susceptibles de selección, más aún bajo esquemas explicativos de evolución que den una importancia menor a la selección natural, la variación es un elemento intrínsecamente inevitable.

Si determinada característica heredable surgiera por procesos de autoorganización, sin el concurso de alternativas distintas que puedan ser seleccionadas, al momento en que se presente la nueva propiedad, ésta pasaría a conformar una distinción en el conjunto de características que presenta el organismo, sistema o entidad en el que emerge, en oposición a otros del mismo tipo que no la presentan; y de esta manera, se habrá generado variación. Con esto se muestra cómo además de poderse conceptualizar en un papel de requisito previo o característica indispensable para que ocurra selección natural, la variación puede también presentarse en un momento posterior al proceso de cambio, e incluso puede considerarse a la generación de variación como un proceso de cambio en sí mismo, con lo que se hace evidente que así como las interacciones entre genes subyacen en algún grado todo proceso en un ser vivo, la variación puede pensarse como indispensable e inevitable en todo proceso evolutivo.

¹⁶¹ Wagner & Altenberg, 2006: 6.

5.2. Niveles de variación e importancia del fenotipo

Una frecuente crítica a la nueva síntesis evolutiva es el extremo reduccionismo de las premisas de uno de sus pilares teóricos. La genética de poblaciones es una disciplina que se basa en inferir y estudiar cambios evolutivos a partir del cambio en las frecuencias alélicas de las poblaciones a través de las generaciones. Ésta incluso se ha convertido en una definición típica del término evolución¹⁶².

Ha de decirse en favor de la genética de poblaciones que, por un lado, la historicidad de la ciencia, y por el otro, que su lógica de trabajo se basa justamente en modelos, son dos características frecuentemente olvidadas o pasadas por alto por sus críticos. El primer aspecto se refiere a que todo quehacer científico está influenciado por su contexto histórico-social, y ha de recordarse que la genética de poblaciones se desarrolló como idea contemporáneamente a los descubrimientos de frontera sobre la real naturaleza material de los genes, en una época en la que el auge del determinismo genético propiciaba que explicaciones en las que los genes ejercieran una influencia causal directa y lineal fueran consideradas perfectamente plausibles¹⁶³. El segundo punto, remarca que aun cuando la influencia del ambiente sea considerada una alteración del modelo ideal básico, que se resume en el complemento, a veces denotado como E^2 , del término *heredabilidad* (h^2)¹⁶⁴, tiene que recordarse que los modelos no son representaciones exactas de la naturaleza, sino aproximaciones funcionales a la dinámica real del fenómeno en cuestión, y hablando objetivamente, se puede ser empático con que la enorme cantidad y complejidad de factores ambientales que pueden influir en la transmisión de características se resumiera en ese único

¹⁶² En Scheinvar, E., 2011. Atribuida a Dobzhansky.

¹⁶³ Lewontin, R., 2000: 16.

¹⁶⁴ Vogel & Motulsky, 1997: 769

y simple término E^2 . Sí, es una simplificación burda y conspicua, que ignora muchos factores y representa muy agrestemente otros, pero, ¿es que no todos los modelos hacen lo mismo en algún punto?

De la misma manera en que no podemos vilipendiar totalmente la ciencia de la genética de poblaciones y sus supuestos de acuerdo con los argumentos anteriormente expuestos, tampoco podemos hacer como si no hubiera problemas por seguir estos modelos, y más problemas aún, por la literalización natural en la interpretación del modelo. A pesar de que sean cada vez menos quienes sostienen seriamente lo contrario, y de que es un aspecto de común acuerdo desde hace varias décadas, debe recalarse que de ninguna manera la composición génica determina completamente el fenotipo de un individuo, y por lo tanto las frecuencias génicas son insuficientes para describir la interacción de una población con su ambiente. Puede, como dije antes, ser ya algo superado, pero la filosofía del determinismo genético permea todavía en mucha de la práctica actual de la biología (particularmente en el terreno molecular y genético). Basta con recordar el tipo de expectativa que creó el Proyecto Genoma Humano en la última década del siglo XX, cuando investigadores serios llegaron a proclamar que los resultados obtenidos de dicha investigación podrían equivaler a saber realmente “lo que es un ser humano.”¹⁶⁵

Se puede decir que distintos niveles de complejidad tienen su propia dinámica de cambio, y todos los que están en el terreno de la biología, desde los genes hasta las comunidades ecológicas, tienen variación intrínseca, en oposición a fases idénticas de un proceso iterativo sin variantes¹⁶⁶ como parte de su dinámica evolutiva. Pero si nos remitimos

¹⁶⁵ Gilbert, W. Citado en Lewontin, , 2000: 11.

¹⁶⁶ Lewontin, R., 2000: 8.

al pensamiento de poblaciones, puede ser bastante más fácil elegir, de entre todos los niveles en los que se presenta, qué elementos de la variación debemos considerar primordialmente para explicar las posibilidades de cambio y la historia evolutiva de los seres vivos.

La frase “no hay distinción fundamental entre especies y variedades”¹⁶⁷ refleja la consabida importancia de la obra de Darwin para la efectiva abolición del esencialismo. Desde el nacimiento del paradigma evolucionista derivado de la obra de este autor, se acepta en general que la evolución ocurre en poblaciones, y los individuos que las componen son el foco de acción de la selección natural, pues para Darwin, en palabras de Gould, “la selección natural actúa sobre organismos que se encuentran enfrascados en una lucha por el éxito personal.”¹⁶⁸ Las características de los organismos individuales que sobrellevan el proceso de selección son obviamente las que tienen interacción con el ambiente, es decir, las características fenotípicas.

Pero también hay quienes afirman que los genes son las unidades de selección, y para esta corriente los individuos son un amasijo de importancia no necesariamente crucial. Sin embargo, la importancia central del fenotipo para el proceso evolutivo es irremisiblemente acreditada, y el mismo Richard Dawkins (1982), afirma que la selección de los duplicadores (los genes) se da vía la mediación del fenotipo; de acuerdo a su visión, los individuos y su fenotipo extendido son vehículos de presentación a través de los cuales los genes sobrellevan a la selección natural.¹⁶⁹

La selección natural puede ser vista entonces como la manera en que se presenta en el terreno biológico un principio universal de persistencia de las formas estables, como Lotka

¹⁶⁷ Darwin, 1859 [2004]: 225.

¹⁶⁸ Gould, 2002: 126.

¹⁶⁹ Dawkins, 1982: 4.

postulara en 1922¹⁷⁰, pero ha de remarcarse una vez más que la forma en que esto ocurre, en el contexto en el que sucede, que es el de los seres vivos, depende completamente de la variación en las formas vivas, con fenotipos que son más o menos adecuados para sobrevivir y reproducirse.

La gama de caracteres fenotípicos que se presenta en la naturaleza en cada población depende de una compleja interacción entre diversos factores; de entre ellos, los que son intrínsecos al organismo pueden pensarse como elementos con influencia anidada en esta causalidad compleja, en el sentido en que una constitución génica construye buena parte de la constitución genómica (constituida también por secuencias no-génicas), que a su vez se expresa parcialmente, de manera diferenciada por la variación en la expresión génica, en el fenotipo, siempre con factores ambientales y azarosos¹⁷¹ que influyen en diversos niveles.

Es importante mencionar que el hecho de que exista o no generación de variación en algún nivel de complejidad, no implica que se genere o no a otros niveles, inferiores o superiores. Como ejemplo, a la recombinación génica se le equipara con la mutación y la transferencia horizontal de genes como una de las tres (o cuatro, si se cuentan la transposición de elementos genómicos, que tiene una problemática similar) reconocidas fuentes clásicas de variación génica.¹⁷² Aunque es efectivamente un contexto en el que pueden ocurrir fallas de las funciones normales, y se puede generar variación génica absoluta *de novo* por medio de estas ocasionales mutaciones (que se pueden dar en procesos tan

¹⁷⁰ Lotka, 1922: 151.

¹⁷¹ Por ejemplo, el ruido en el desarrollo, y otros sucesos contingentes que también se pueden interpretar como factores estocásticos (Hernández-Marroquín, 2011: 112, 113) bajo suposición de caos determinista como esquema subyacente e incognoscible de la lógica natural.

¹⁷² Gogarten et al, 2002: 2226; Hernández-Marroquín, 2011: 82-83

complicados como el barajeo de exones¹⁷³), lo cierto es que si por recombinación solo se refiere uno a su función normal, que sería el intercambio de genes completos entre moléculas de DNA, no se genera variación génica alguna en una población por este mecanismo. Sin embargo, este intercambio de secuencias sí genera variantes nunca antes vistas de conjuntos haploides de DNA, lo que significa que se genera variación a nivel genómico.

En los distintos niveles de dicha causalidad anidada, se encuentra toda la dinámica de interacción entre genes de la que hemos hablado en los capítulos anteriores. La variación en la expresión génica es la manifestación de la dinámica del nivel de complejidad del interactoma regulador. Como se manejó antes, la regulación de la expresión no es el único contexto en el que se pueden estudiar redes de elementos, y con esto quiero referirme a las redes funcionales de los productos génicos, que, como dijimos antes, son estrictamente parte del fenotipo, pero en conjunto con los elementos involucrados en otros niveles de determinación de la forma biológica, pueden formar una macrorred orgánica, que por ahora tendrá que quedarse en idea ya que los modelos para representar distintos aspectos de los seres vivos pueden ser incompatibles.

Resumiendo, el tránsito entre genotipo y fenotipo está mediado por todo un nivel de complejidad en el que la autoorganización representa un papel de regulación de lo que puede llegar a aparecer en el fenotipo.

¹⁷³ Hernández-Marroquín, 2011: 60.

5.3. Lo que es y lo que “nunca” puede ser

David M. Raup (1966)¹⁷⁴ estableció que de acuerdo a ciertas medidas que describen la forma de una concha, uno podría construir el universo de todas las conchas posibles, y la representación del mismo sería la gráfica tridimensional derivada de tres parámetros en consideración. A esta representación gráfica es a lo que se le denomina un morfoespacio¹⁷⁵ (**Figura 4**). Expandiendo esto a una generalización, se puede definir que un morfoespacio es una representación de todas las formas posibles de algún elemento de acuerdo con determinados parámetros.¹⁷⁶ De todo el morfoespacio de conchas posibles, la totalidad de las conchas que se han descrito en la naturaleza sólo ocupan selectas zonas de ese morfoespacio, e interesantemente, los distintos grupos monofiléticos de organismos que presentan esta estructura ocupan zonas continuas¹⁷⁷.

¹⁷⁴ Raup, 1965:1.

¹⁷⁵ Raup, 1965. Citado en Rivera *et al*, 2009: 808.

¹⁷⁶ Alberch, 1989. Citado en Rivera *et al*, 2009: 807, 808.

¹⁷⁷ Chaos, 2010:9

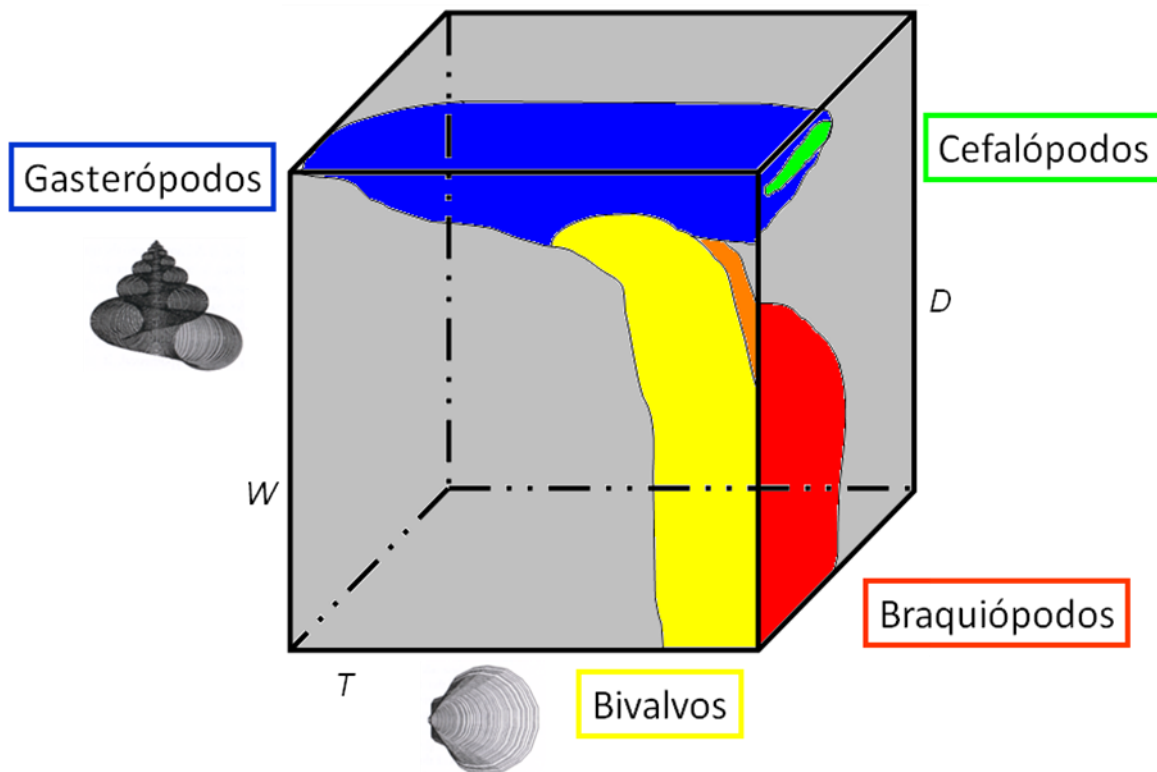


Figura. 4: Morfoespacio de las conchas de Raup (1966). Los parámetros utilizados para definir el espacio son: W (tasa de expansión), T (tasa de traslación), y D (Posición de la curva generadora relativa al eje de enrollamiento). Los espacios sombreados corresponden a todas las conchas existentes en la naturaleza de acuerdo con Raup; los distintos grupos de organismos con concha conforman zonas definidas.¹⁷⁸

En teoría de sistemas dinámicos, un espacio de estados es la representación gráfica de un sistema de elementos variables en el que la tasa de cambio de cada variable se define en términos del estado actual de cada otra variable que la influencia.¹⁷⁹ Kauffman ejemplifica esto con un conjunto de tres compuestos que reaccionan químicamente y se influyen mutuamente en este proceso, y que también pueden ser influenciados por factores externos. Los ejes representan la concentración de cada compuesto, y por lo tanto cada punto en el espacio está definido por la concentración de todos los compuestos en un punto de tiempo.

¹⁷⁸ Tomado de Chaos, 2010: 9.

¹⁷⁹ Kauffman (1993:175) se refiere a la definición de Newton, en la que estos elementos variables son ecuaciones diferenciales.

Cada punto en este espacio está entonces definido por el estado de cada uno de los elementos involucrados en un instante (o unidad de tiempo discreto). De acuerdo con las condiciones iniciales, el sistema seguirá una serie sucesiva de estados establecidos de forma determinista, y terminará alcanzando un estado que no se modifica a través del tiempo, y es llamado sumidero. Efectivamente, se está hablando de los mismos sumideros de las redes de regulación génica de los que se habló antes, ya que estos son sistemas dinámicos. Así como la dinámica del sistema alterada de la red Mikel/Tetra (**figura 4**) mostraba tres distintas cuencas de atracción con sus sumideros, la **figura 5** muestra un espacio de estados con dos cuencas de atracción.

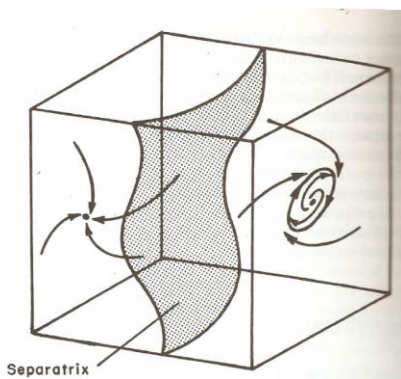


Figura 5. Espacio de estados tridimensional con dos cuencas de atracción separadas por una barrera (etiquetada como *separatrix*). Dentro de cada cuenca, todos los estados fluyen hacia un sumidero, en el que permanecen a menos que haya una perturbación externa. El sumidero de la izquierda es puntual, el de la derecha, oscilatorio.¹⁸¹

Como se mencionó anteriormente, el morfoespacio de un carácter fenotípico tiene solamente ciertas zonas que corresponden a las formas naturales; paralelamente, una red dinámica tiene un espacio de estados, y ese espacio tiene ciertos sumideros. Aunque los fundamentos desde los que se construyen estas representaciones sean cualitativamente disímiles, las configuraciones de activación posibles de una red genómica de regulación (que conforman el espacio de estados de dicho sistema dinámico), y la colección de formas posibles que constituyen un morfoespacio tienen en común que constituyen un espacio de

¹⁸⁰

Tomado de Kauffman, 1993: 176

posibilidades. En este esquema, podría aventurarse que el espacio de estados (que es un “espacio de configuraciones” en los sistemas genéticos) de las redes reguladoras subyace, o al menos se puede equiparar con el morfoespacio de la característica fenotípica a la que da lugar.

Los fenotipos presentes en la naturaleza son producto y representación de la dinámica compleja de interacción entre genes, que, como los sistemas dinámicos de Newton, son sensibles también a modificaciones de su dinámica por factores externos y fortuitos. Podría recurrirse a un reduccionismo explicativo momentáneo y decir que una configuración estable, que sea un sumidero de la red, corresponderá en la naturaleza a un sistema con cierta forma de expresión, y si se habla de organismos multicelulares, esto puede representar una característica fenotípica. Entonces, puede establecerse que, dado que de todas las configuraciones de activación posibles, por las reglas de interacción de los sistemas genómicos, sólo una subselección se constituye como sumideros y por lo tanto se presenta en la naturaleza como fenotipos (caracteres fenotípicos), se puede considerar que en este sentido las interacciones entre genes, cuando forman redes complejas de interacción reguladora (que es siempre), constituyen un filtro de la variación fenotípica posible respecto a la variación que se encuentra codificada en las secuencias de nucleótidos como tales, en la constitución genómica lineal del organismo.

Aún aceptando que las interacciones génicas en su fase de organización compleja tengan este papel, su importancia para el estudio de la variación y la evolución puede ser cuestionada, en el sentido de que aunque restrinja la amplitud de lo que puede existir en la naturaleza, a un biólogo le interesa estudiar los procesos que están dentro de ese marco restringido que es la variación real, ya que ésta ha surgido, por más limitado que esté dicho

marco, debido al factor de restricción a nivel interactoma. En otras palabras, el argumento sería que a un biólogo le interesa estudiar “lo que es”, y no lo que “no puede ser”.

En contestación a esta crítica, solamente hay que recordar la totalmente aceptada susceptibilidad de evolución¹⁸¹ de los sistemas genómicos. La robustez de una red implica que no cualquier cambio podrá alterar el que una red de lugar a cierto fenotipo. Pero si acaso ocurre una modificación a la topología de la red, o un cambio de las reglas lógicas de interacción, los cambios en la dinámica del sistema pueden dar lugar a nuevos sumideros, y al corresponder estos a rasgos fenotípicos, esto implica una modificación del espacio ocupado por las formas reales en el morfoespacio de todas las posibles. Como se mencionó en el capítulo anterior, los modelos de estas redes genéticas pueden hacer diligentemente descripciones predictivas de datos experimentales. Entonces, se puede decir que esta aproximación es capaz de llegar a predecir lo que puede pasar a formar parte de “lo que es”, es decir, de la realidad que estudian los biólogos.

Por otro lado, se puede decir sin mucha controversia que las diferentes configuraciones de red con consecuencias fenotípicas distintas son variaciones generadas por la interacción entre genes, por lo tanto, las interacciones entre genes, en las diferentes formas en que pueden ocurrir y configurarse funcionalmente, constituyen una verdadera fuente causal de variación fenotípica.

La importancia de las redes genéticas para el estudio de la variación fenotípica queda patente en ambos papeles.

¹⁸¹ Este sería uno de los pocos casos en los que dentro del contexto de los seres vivos el término “evolucionabilidad” no resulta tan poco agraciado epistemológicamente como lo es estéticamente, pero de cualquier manera se prefiere utilizar su sinónimo conceptual, que es inmediatamente claro.

Conclusiones

A grandes rasgos, a lo largo de este trabajo hemos abordado qué son los genes y sus cualidades informáticas, qué se entiende cuando decimos que estas unidades funcionales interactúan; cuáles son los tipos de interacción que se perciben y cuáles los que ocurren y subyacen esas observaciones. También que a partir de esas interacciones se pueden ir reconociendo las redes sistémicas que están detrás del funcionamiento de todo el organismo, y que las vías funcionales están restringidas y determinadas diferencialmente por los distintos niveles de regulación de la expresión génica, que de manera más significativa se lleva a cabo al nivel de la transcripción. A esto le siguieron las consideraciones generales sobre la ubicuidad de la variación y el papel central que representa el fenotipo tanto como unidad de selección como unidad funcional de emergencia, posteriormente se ahondó en la compleja dinámica del interactoma, y que al establecer modelos para describir lo que pasa a este nivel se encuentran capacidades interesantes en sus propiedades emergentes. Al final, quedan algunos puntos que remarcar como lo más significativo que se extrae de esta exploración:

1. Nos guste o no, el enfoque mutacional ha sido fundamental para obtener el conocimiento que hoy tenemos del sistema genético, nunca se habría llegado a la noción de un interactoma sin haber empezado a estudiar las formas de segregación de características y las desviaciones respecto a modelos establecidos de cómo actúan mutaciones individuales.
2. Todo el funcionamiento de los seres vivos está subyacente por interacciones entre elementos integrantes de secuencias de DNA o codificados por ellas, ya que todo es un

sistema. Este incluye los componentes, espacios y formas de interacción que permiten y promueven la actuación de los factores extrínsecos y los no determinados explícitamente.

3. Las interacciones funcionales entre genes pueden o no tener consecuencias fenotípicas realmente discernibles, hay muchos casos en los que no se acreditará como epistasis un proceso biológico dado, simplemente por el hecho de que esa interacción permite que el sistema funcione de manera normal, y solamente se le reconocerá a nivel fenotípico como evidencia de la interacción, si existe una afectación suficiente para interrumpir la función. Siempre hay interacciones, entre elementos, génicos o no, que lo subyacen todo en un ser vivo.

4. Depende del criterio del investigador considerar más o menos niveles de complejidad de un sistema en su estudio del mismo, y es aquí donde a pesar de poder autoadscribirse como holistas y/o científicos de la complejidad, quienes llevan a cabo estas investigaciones recurrirán al reduccionismo metodológico, pues tomando en cuenta que en cada nivel de organización de los seres vivos se presentan propiedades emergentes, la única manera humanamente manejable de estudiar este universo parece ser dividirlo en partes suficientemente pequeñas como para ser entendidas y después tratar de integrar lo que se infiere a partir del comportamiento de cada parte, aún a sabiendas de que con ese proceder quedarán inaccesibles las características de interacción del sistema a niveles superiores de organización compleja respecto al de nuestro estudio. Por lo tanto, las investigaciones nunca pueden llegar a ser completamente holistas, pero es bueno tener presente que siempre falta algo.

5. Las interacciones funcionales entre genes, perceptibles o no en el fenotipo, en su organización en macrorredes celulares de regulación y expresión de características, pueden considerarse tanto fuente como filtro de variación fenotípica. Lo primero es fundamental para comprender las distintas fuentes de variación y lo segundo se muestra como una instancia de restricción distinta y jerárquicamente previa a la selección natural, que hace pensar en que ambas sean manifestaciones diferentes de un principio universal de conservación de las formas estables.

6. La biología en general y la biología molecular en particular han estado dominadas por una visión mecanicista y reduccionista, tanto en términos metodológicos como explicativos. Interpretar los fenómenos y procesos biológicos en términos holistas, tal como se ha analizado en este trabajo, sí ha representado un cambio sustancial en el discurso y la explicación teórica general, aunque en el terreno metodológico apenas en la década pasada su importancia se ha desarrollado más allá de la fase incipiente. La consideración de las interacciones como elementos explicativos importantes puede entrar en más de un marco de interpretación, como pueden ser el determinismo caótico o la existencia del azar ontológico alternativamente siendo las causas de los elementos contingentes que influyen en su organización, aunque la biología de sistemas tiene como trasfondo filosófico el holismo sistémico. Una pregunta que queda abierta y que puede resultar interesante es si podríamos abordar esta clase de procesos biológicos bajo otros marcos de interpretación, por ejemplo, bajo una interpretación primordialmente historicista, donde los elementos contingentes se consideren más importantes que las formas conservadas y mecanismos iterantes. La visión de sistemas implica mecanismos de interacción, por lo que podría considerarse “mecanicismo interaccionista” pero al hablar de sistemas biológicos siempre se le da un gran valor a la

contingencia, por lo que se puede considerar una interpretación dialéctica. Hay toda una diversidad de posturas epistémicas que se pueden adoptar sobre la interpretación de los fenómenos moleculares y genómicos, pero queda la duda sobre la viabilidad real de las alternativas al canon reduccionista en el terreno práctico-metodológico.

7. Un enfoque como el de los sistemas complejos, que pueda abordar en algún grado “lo que puede ser” y describa adecuadamente varios aspectos de “lo que es” resulta valioso para una ciencia cuyo objeto de estudio incluye intrínsecamente elementos históricos y contingentes, pero que también tiene regularidades que se repiten y esquemas subyacentes a gran escala, los cuales, con excepción del omnipresente esquema de la evolución, han estado históricamente relegados a ser aproximaciones alternativas y marginales en distintos grados. Queda por ver si este enfoque termina por establecer un cuerpo teórico coherente, si se continua apreciando por su poder explicativo y no solo por la moda que es ahora, y si la nueva síntesis tendrá nuevos apartados y enmiendas, o por el contrario el canon reflejado en los libros dentro de veinte años será radicalmente diferente debido a una “nueva - nueva síntesis” que se esté gestando ahora. Mi opinión es que esa síntesis ya se tardó, pero al sistema complejo de los procesos sociales inherentes a la producción de ciencia no se le puede predecir con toda certidumbre, por lo que habrá que sobrellevar el paso del tiempo dado este universo de condiciones iniciales para saber qué ocurrirá.

Referencias

- Álvarez-Buylla, E.R., *et al.*, 2008. “Floral Morphogenesis: Stochastic Explorations of a Gene Network Epigenetic Landscape”. *PLoS ONE*, 3(11): e3626.
- Álvarez-Buylla, E.R., *et al.*, 2010. “B-Function Expression in the Flower Center Underlies the Homeotic Phenotype of *Lacandonia schismatica* (Triuridaceae)”. *The Plant Cell*, 22: 3543–3559.
- Balleza E., *et al.*, 2008. “Critical Dynamics in Genetic Regulatory Networks: Examples from Four Kingdoms”. *PLoS ONE* 3(6): e2456.
- Bateson, W., 1909. *Mendel's Principles of Heredity*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Bateson, W. & Saunders, E.R., 1902. “The Facts of Heredity in the Light of Mendel's Discovery”. *Reports to the Evolution Committee of the Royal Society*, I: 125-160.
- Brody, T.B., 1996. “Antennapedia”. En: *The Interactive Fly* [Online]. Society for Developmental Biology. Disponible en: <http://www.sdbonline.org/fly/segments/antenap1.htm> [Accesado el 28/06/2011]]
- Carden, S.M., Boissy, R.E., Schoettker, P.J., Good, W.V., (1998). “Albinism: Modern Molecular Diagnosis”. *British Journal of Ophthalmology*, 82: 189– 195
- Chaos Cador, Á., 2010. *Importancia biológica y evolutiva de la estructura y de la dinámica de redes genéticas pequeñas: modelos de simulación inspirados en redes reales*. Tesis de Doctorado en Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Costanzo, M., *et al.*, 2010. “The Genetic Landscape of a Cell”. *Science* 327 (425): 425-431.
- Cordell, H.J., 2002. “Epistasis: what it means, what it doesn't mean, and statistical methods to detect it in humans”. *Human Molecular Genetics*, 11 (20): 2463–2468.
- Davidson, E. H., 2006. *The Regulatory Genome: Gene Regulatory Networks in Development and Evolution*. Elsevier Academic Press.
- Darwin, C., 2004 [1859]. *The Origin of Species by Means of Natural Selection*. New York: Barnes & Noble Classics.

- Dawkins, R., 1989. *The Extended Phenotype: The Long Reach of the Gene*. Oxford: Oxford University Press.
- De Luna, A., 2007. "Interacciones genéticas y reconstrucción sistemática de procesos biológicos". *Ide@s CONCYTEG 2* (29): 832-842.
- Dingel, J & Milenkovic, O., 2009. "List-Decoding Methods for Inferring Gene Networks". *Bioinformatics*, 25 (13): 1686–1693
- Fisher, R.A., 1918. "The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance". *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 52: 399-433.
- Gogarten, J.P., Doolittle, W.F. & Lawrence, J.G., 2002. "Prokaryotic Evolution in Light of Gene Transfer". *Molecular Biology and Evolution*, 19(12):2226– 2238.
- Goldschmidt, R., 1940. *The Material Basis of Evolution*, New Haven: Yale University Press.
- Gould, S.J., 2002. *The structure of evolutionary theory*. Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press.
- Griffiths, A.J., Wessler, S.R., Lewontin, R.C. & Carroll, S.B., 2008. *Introduction to Genetic Analysis*. 9a Ed. New York: W.H. Freeman and Company.
- Hernández Marroquín, V. R., 2011). *Tipos y causas de variación biológica: Un análisis conceptual*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Hayman, B.I. & Mather, K., 1955. "The Description of Genic Interactions in Continuous Variation". *Biometrics*, 11 (1): 69-82.
- Hoekstra, H.E., 2006. "Genetics, Development and Evolution of Adaptive Pigmentation in Vertebrates." *Heredity*, 97: 222–234
- Jablonka, E. & Lamb, M.J., 2005. *Evolution in Four Dimensions: Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life*. Cambridge: Bradford - MIT Press.
- Kauffman, S. A., 1993. *The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*. Oxford: Oxford University Press.
- Klug, W.S., Cummings, M.R. & Spencer, C.A., 2006 (a). *Principles of Genetics*. 8^a Ed. New Jersey: Pearson-Prentice Hall.

- Klug, W.S., Cummings, M.R. & Spencer, C.A., 2006 (b). *Conceptos de Genética*. 8ª Ed. Madrid: Pearson Educación.
- Knight, Richard, (n.d.). "DNA: The Blueprint for Life". En: *The Infinite Variety: The Beginning of Life*. University of the Western Cape" [Online] Disponible en: http://planet.uwc.ac.za/nisl/biodiversity/loe/page_08.htm Accesado el 28/06/2011.
- Krebs, J.E., Goldstein, E.S. & Kilpatrick, S.T., 2011. *Lewin's Genes X*. 10 ed., Sudbury: Jones & Bartlett Publishers.
- Levine, M. y Tjian, R., 2003. "Transcription Regulation and Animal Diversity". *Nature*, 424: 147-151.
- Lewontin, R., 2000. *The Triple Helix: Gene, Organism and Environment*. Cambridge: Harvard University Press.
- Lewontin, R., 2011. "The Genotype/Phenotype Distinction." En E. N. Zalta (ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* [Online]. Disponible en: <http://plato.stanford.edu/archives/sum2011/entries/genotype-phenotype/>
- Lotka, A.J., 1922. "Natural Selection as a Physical Principle". *PNAS*, 8 (6): 151-154.
- Mani, R., et al, 2008. "Defining Genetic Interaction". *PNAS*, 105 (9): 3461-3466.
- Moore, J.H. y S.M. Williams, 2005. "Traversing the Conceptual Divide Between Biological and Statistical Epistasis: Systems Biology and a More Modern Synthesis". *BioEssays*, 27:637-646.
- NCBI: UniGene: "Organized View Of the Transcriptome. Solute carrier family 7, (cationic amino acid transporter, y+ system) member 11 (SLC7A11)" [Online] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene/clust.cgi?ORG=Hs&CID=390594>. [Accesado el 15/06/2011].
- Nelson, D. L. y Cox, M.L., 2001. *Lehninger: Principios de Bioquímica*. 3ª Ed., Barcelona: Omega.
- Noguera Solano, R., 2001, *Genoma: historia de un concepto*, Tesis de Maestría, Facultad de Ciencias, UNAM.
- Noguera Solano, R. & Hernández Marroquín, V.R., 2009. "Variación: El Universo Infinito de las Entidades Biológicas". *Revista Digital Universitaria*, 10 (6).

- Ortiz R., D. & Keszthelyi, Z., 2010. "Life As We Know It ... and As We Don't Know It". En: *Report of the International Astronomical Youth Camp 2010*, Bochum: IWA, e.V., pp. 44-52.
- Oetting, W.S. & King, R.A., 1999. "Molecular Basis of Albinism: Mutations and Polymorphisms of Pigmentation Genes Associated With Albinism". *Human Mutation*, 13:99-115.
- Phillips, Patrick C., 1998. "The Language of Gene Interaction". *Genetics*, 149: 1167–1171.
- Phillips, P.C., 2008. "Epistasis - The Essential Role of Gene Interactions in the Structure and Evolution of Genetic Systems". *Nature Reviews Genetics*, 9: 855-867.
- Raup, D.M., 1966. "Geometric Analysis of Shell Coiling: General Problems". *Journal of Paleontology*, 40(5): 1178-1190.
- Rivera, J., Miramontes, P., Méndez, F. & Piñero, D., 2009. "¿Es posible caracterizar el espacio fenotípico a partir de las relaciones entre elementos de un plan corporal? Un análisis sistémico en la lagartija *Uta stansburiana*". *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 80: 807- 816.
- Sahu, G.R., Sarawgi, A. K., Sharma, B. & Parikh M., 2010. "Inheritance of Anthocyanin Pigmentation in Rice". *Journal of Rice Research*, 3(1): 19-23
- Salt, G.W., 1979. "A Comment on the Use of the Term Emergent Properties". *The American Naturalist*, 113(1): 145-148.
- Scheinvar, E., 2011. *Curso Obligatorio Evolución 1: Facultad de Ciencias, Biología, UNAM. Semestre 2011-2*. [Online: Presentación de Diapositivas]. Disponible en: http://www.ecologia.unam.mx/laboratorios/evolucionmolecular/images/file/CIaseEvolucion1/Enrique/2011-2/02-00_Variaci%C3%B3n1.pdf
- Schindwein , B., 2006. *Birgid Schindwein's Hypermedia Glossary of Genetic Terms*. [Online] Disponible en: <http://hal.wzw.tum.de/genqlos/asp/genreq.asp?nr=4> [Accesado el 22/09/2010].
- Segrè, D., DeLuna, A., Church, G.M. & Kishony, R., 2005. "Modular Epistasis in Yeast Metabolism". *Nature Genetics*, 37 (1): 77-83.
- Shannon, C. E., 1948. "A Mathematical Theory of Communication". *The Bell System Technical Journal*, 27: 379–423, 623–656

- Stansfield, W.D., 1991. *Schaum's Outline of Theory and Problems of Genetics*. 3a Ed., McGraw Hill.
- Strogatz, S., 2003. *Sync: How Order Emerges from Chaos in the Universe, Nature, and Daily Life*. New York: Hyperion
- Vogel, F. & Motulsky, A.G., 1997. *Human Genetics: Problems and Approaches*. 3^a ed., Berlin: Springer-Verlag.
- Wagner, G.P. & Altenberg, L., 1996. "Perspective: Complex Adaptations and the Evolution of Evolvability". *Evolution*, 50 (3): 967-976.
- Watkinson, J., Wang, X., Zheng, T., & Anastassiou, D., 2008. "Identification of gene interactions associated with disease from gene expression data using synergy networks". *BMC Systems Biology*, 2:10
- Williams, G.P., 1997. *Chaos Theory Tamed*. Washington, D.C.: Joseph Henry Press.

Diccionarios:

Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española* [Online]. Disponible en: <http://www.rae.es/rae.html>

Oxford Dictionaries: The World's Most Trusted Dictionaries [Online]. Disponible en: <http://oxforddictionaries.com/>