



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS
BIOLOGÍA EVOLUTIVA

TÍTULO DEL PROYECTO

**El efecto de la epigenesis en las reversiones
evolutivas: desde una perspectiva basada en agentes**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

Sergio Javier Martínez García

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr. Pablo Padilla Longoria

Instituto de Investigaciones Matemáticas Aplicadas a Sistemas, UNAM

COMITÉ TUTOR: Dr. Carlos Gershenson García

Instituto de Investigaciones Matemáticas Aplicadas a Sistemas, UNAM

COMITÉ TUTOR: Dr. Pedro Eduardo Miramontes Vidal

Facultad de Ciencias, UNAM

CD. MX. , JUNIO 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS
BIOLOGÍA EVOLUTIVA

TÍTULO DEL PROYECTO

**El efecto de la epigenesis en las reversiones
evolutivas: desde una perspectiva basada en agentes**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

Sergio Javier Martínez García

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr. Pablo Padilla Longoria

Instituto de Investigaciones Matemáticas Aplicadas a Sistemas, UNAM

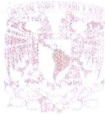
COMITÉ TUTOR: Dr. Carlos Gershenson García

Instituto de Investigaciones Matemáticas Aplicadas a Sistemas, UNAM

COMITÉ TUTOR: Dr. Pedro Eduardo Miramontes Vidal

Facultad de Ciencias, UNAM

MÉXICO, CD. MX. 6, 2019



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
FACULTAD DE CIENCIAS
DIVISIÓN ACADÉMICA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

OFICIO FCIE/DAIP/0524/2019

ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C. Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **08 de abril de 2019**, se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **Biología Evolutiva** del alumno **MARTÍNEZ GARCÍA SERGIO JAVIER** con número de cuenta **307125163** con la tesis titulada **"El efecto de la epigénesis en las reversiones evolutivas: desde una perspectiva basada en agentes"**, realizada bajo la dirección del **DR. PABLO PADILLA LONGORIA**:

Presidente: DR. ARTURO CARLOS II BECERRA BRACHO
Vocal: DR. FRANCISCO ROBERTO VERGARA SILVA
Secretario: DR. PEDRO EDUARDO MIRAMONTES VIDAL
Suplente: DR. ALESSIO FRANCI
Suplente: DR. CARLOS GERSHENSON GARCÍA

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 20 de junio de 2019

DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA
COORDINADOR DEL PROGRAMA



AGNS/MMVA/ASR/ipp

Agradecimientos Institucionales

Agradezco al Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM y la Facultad de Ciencias, UNAM, por brindarme el espacio donde continuar mi formación como persona y científico.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico, necesario para concluir la tesis.

Agradezco a mi tutor, el Dr. Pablo Padilla Longoria por dirigir este trabajo y confiar en las ideas que se plasmaron al concretar este trabajo.

Finalmente agradezco a los miembros de mi comité: el Dr. Pedro Miramontes y el Dr. Carlos Gershenson por su tiempo y comentarios que ayudaron a concluir este trabajo; y a los miembros de mi jurado: el Dr. Arturo Becerra, el Dr. Francisco Vergara y el Dr. Alessio Franci.

Agradecimientos Personales

Agradezco a mi Madre y Padre por continuar con su apoyo y seguir confiando en todo lo que hago, aún sin cansarse.

Agradezco a mi Hermano por todas las pláticas que me motivan a seguir buscando más allá de lo normal, además de ser una gran enseñanza.

Agradezco a Fernando Ángeles Uribe por todos los comentarios sobre este trabajo y en general sobre el universo; además de su apoyo en la programación.

Agradezco a Sus por *estar*; y por continuar buscando los misterios del universo que impulsan mi camino hacia la verdad, un camino lleno de música y poderes.

Agradezco a mis *amigos* que continúan viviendo estas aventuras que llenan de gozo y completan las experiencias para seguir avanzando.

“La idea religiosa ha pasado una gran crisis en nuestro siglo. Se olvidan muchas cosas; y es bien hecho, con tal que al olvidarlas se aprendan otras nuevas. El corazón humano repugna el vacío. Es bueno hacer unas demoliciones, pero a condición de que las sigan nuevas construcciones.”

“Sabemos que hay una filosofía que niega el infinito; pero también hay una filosofía clasificada patológicamente, que niega el sol. Esta filosofía se llama ceguera. Tomar un sentido de que carecemos por criterio de verdad, es ciertamente una salida de ciego.”

Victor Hugo, Los Miserables

Índice

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Capítulo 1. Fundamentos biológicos.....	7
1.1 Epigénesis.....	7
1.2 Regulación Genética por epigénesis.....	10
1.2.1 Metilación del DNA.....	10
1.2.2 Modificaciones covalentes de histonas.....	11
1.2.3 Otros procesos epigenéticos.....	12
1.3 Redes de Regulación genética.....	13
1.4 Homoplasias. Reversiones evolutivas.....	14
1.5 Evolución y Epigénesis.....	18
Capítulo 2. Modelo teórico.....	21
2.1 Modelo basado en agentes.....	22
2.1.1 Especificaciones del modelo.....	24
2.1.2 Funcionamiento del programa.....	27
2.1.3 Aspectos no considerados en el modelo.....	29
Capítulo 3. Resultados.....	30
Capítulo 4. Acercamiento matemático a las reversiones evolutivas.....	37
4.1 Presencia de histéresis en procesos biológicos.....	37
4.2 Homoplasias e histéresis.....	38
Capítulo 5. Discusión y conclusiones.....	41
6. Referencias.....	48

Resumen

En este proyecto se plantea abordar el problema de las *reversiones* evolutivas y la recurrencia de los caracteres. Se intentó resolverlo entablando un diálogo entre herramientas matemáticas y computacionales junto con los procesos y observaciones empíricas biológicas. Se inicia con una breve discusión en torno a como se entiende la epigénesis y sus transformaciones conceptuales desde que Waddington la define como: las interacciones causales entre genes y sus productos, las cuales llevan a la realización del fenotipo; hasta su reducción conceptual, en torno a los procesos moleculares que engloban los cambios en la regulación transcripcional(Waddington, 1960). Posteriormente se pone en tela de juicio las explicaciones que se le han dado a las reversiones evolutivas. Para indagar en el tema, se realizó un modelo computacional basado en agentes con fundamentos en las redes de regulación genética en módulos y niveles de regulación. Para lo cual cada agente cuenta con su propio genoma, que es traducido a través de un proceso de ontogénesis. Este proceso de ontogénesis puede ser alterado por medio de mecanismos epigenéticos generando variantes fenotípicas que no son debidas a cambios en el genoma. Además cada agente está sometido a estrés ambiental. El propósito del modelo fue buscar las diferencias en comportamiento de los cambios epigenéticos y genéticos con el fin de conocer si es verdad que la epigénesis tiene un aporte evolutivo. Los resultados obtenidos en cuanto a los cambios genéticos son consistentes con lo esperado desde el punto de vista de la genética de poblaciones, es decir, el pico de estrés ambiental dirige la evolución y la recombinación uniformisa la población. Por otra parte, en cuanto a los cambio epigenéticos, se observó que están restringidos a cierta región fenotípica y cuando el estrés ambiental se aleja de la región la población se extingue. En cuanto a las reversiones evolutivas debidas a cambios genéticos son convergencias, por lo cual se consideraron irreversibles, debido a que el regreso del valor anterior del fenotipo presenta un camino distinto para reponerse en términos fenotípicos y poblacionales. Mientras que cuando es por la vía de epigénesis la población presenta una variación menor en sus valores. Por tal motivo, se propone un modelo de histéresis para describir en cierta medida las reversiones. Sumando ambos modelos con una perspectiva biológica se pudo concluir que: la epigénesis modifica de manera aleatoria las vías del desarrollo, lo que produce un cambio en la topología de las redes genéticas reguladoras, ocasionando un barrido de fenotipos con genotipos similares; además se propone que los cambio genéticos no presentan memoria, mientras que los cambio epigenéticos presentan memoria; y por último que la funcionalidad de la epigénesis es el amortiguamiento genético en contra de las perturbaciones ambientales, de esta manera puede existir variación fenotípica sin comprometer el genoma.

Abstract

The aim of this work is to handle the problem about the “reversions”, a kind of homoplasies. We try to solve this problem using mathematical and computational tools, bearing in mind the processes and empirical observations from biology. Beginning with a discussion around what is the meaning of epigenetic and its conceptual changes following Waddington, we define it as: “the branch of biology which studies the causal interactions between genes and their products which bring the phenotype into being”(Waddington, 1960); until its current conceptual reduction in the molecular way, that include the changes in a transcriptional regulation. Subsequently, the explanations of evolutionary reversions are questioned. Finally, we made a computational model base on agents, the modular genetic regulatory networks and their hierarchical organization. Thus, each agent has its own genome, that is translated in a modular way through one ontogenetic pathway. This ontogenetic pathway can be changed through epigenesis, leading to different phenotypes, which are not due to genome changes. In addition each agent is subject to environmental stress. The model aim was to look for the differences of performance between epigenetic and genetic changes, and with this to verify whether evolution has an epigenetic origin. The genetic results agree with those expected from populations genetics, that means, the environmental stress drives evolution and recombination providing homogeneity to the population. On the other hand, from the epigenetic perspective, the results show a constraint in one phenotypic space and if the environmental stress drives away the population then it becomes extinct. Regarding evolutionary reversions, convergences return to a previous phenotypic state via a different path due to genetic changes; while the epigenetic pathways show less variability with the previous state. For this reason, we propose one model based on hysteresis, to describe, in some way, the reversions. Combining both models with a biological base, we can conclude that: the epigenetic role is to modify in a random way the ontogenetic pathways, thus producing a change in the topology of the genetics regulatory networks, leading to the possibility of many phenotypes with similar genotypes; and the genetic changes don't have memory while the epigenetic changes do. As a consequence, we can think that epigenetics works as one genomic buffer in the presence of environmental changes, thus there be phenotypic variability without compromising the genome.

Introducción

Los seres vivos están sujetos a una serie de problemas hasta alcanzar su reproducción. La generación de adaptaciones a través del tiempo evolutivo es lo que ha permitido que diversos taxa tengan un éxito ecológico sobre otros. Es ampliamente aceptado que la selección natural afecta a los fenotipos de forma directa, lo cual, visto desde la síntesis moderna de la biología evolutiva implica que las características fenotípicas tienen una relación directa con el genotipo. No obstante, esta visión está en duda, ya que no toma en cuenta la totalidad de los procesos biológicos que ocurren en los seres vivos, como el desarrollo ontogenético de las características. Se ha visto con numerosa evidencia empírica que los fenotipos pueden variar más allá de la presencia de ciertos alelos, por lo tanto no se puede considerar la traducción del genotipo como lineal. Esto se ha corroborado en poblaciones con genotipos muy similares, por lo que se han generado distintos enfoques sobre la cuestión del desarrollo de las características. Algunos de estos enfoques se centran en la investigación de los procesos del desarrollo a nivel molecular, otros por medio de la modelación, etcétera. Aun así, quedan interrogantes sin respuesta: ¿cómo estos procesos contribuyen a las novedades evolutivas? y ¿cómo influye el ambiente en el desarrollo?

El proceso que está ocasionando las variantes fenotípicas con genotipos similares continua sin una explicación satisfactoria, por parte de los biólogos. Se cree que el ambiente interviene durante la ontogenia, pero no se ha planteado una explicación del efecto directo del ambiental más allá de la descripción de las observaciones empíricas (Laland et al., 2015; Müller, 2007; Sultan, 2007). Esta discusión se ha comparado con la propuesta evolutiva de Lamarck en diferentes contextos, debido a la discusión de la herencia de las características adquiridas. Además, se han desarrollado conceptos con la intención de explicar lo que está sucediendo, tal es el caso de la epigénesis realizado por Conrad Hal Waddington (Jamniczky et al., 2010). Actualmente sabemos que la relación entre genes y fenotipo no es uno a uno, sino que dependen de la regulación genética y de otros factores. Con el fin de indagar entre los factores que generan al fenotipo a partir del genotipo se han realizado numerosos estudios sobre la evolución de redes genéticas y su regulación con modelos basados en redes booleanas y autómatas (Torres-Sosa, Huang, & Aldana, 2012). Cabe mencionar que hay un incremento en el desarrollo de las redes genéticas en áreas como la medicina, la biología molecular, etcétera (Spirov & Holloway, 2013a). Sin embargo, el conocimiento que tenemos sobre la forma en que se regulan la redes genéticas no es concluyente. Quedan aspectos sin explicación en cuanto a la influencia ambiental sobre

el estado final de los organismos, tampoco está claro como ocurren variaciones fenotípicas que parecen depender de un ambiente específico. En este sentido se han realizado intentos que integran la epigénesis junto con las redes genéticas, donde se observa que la epigénesis acelera el proceso de desarrollo de las variantes fenotípicas más adecuadas en la población (Turner et al., 2013). Sin embargo, no queda muy claro como la epigénesis genera ese comportamiento.

El rompimiento del paradigma en la biología evolutiva está ocasionando una transición en la manera de interpretar las observaciones empíricas, con el fin de proponer explicaciones en la comprensión del proceso evolutivo. La discusión actual está encaminada a poner en tela de juicio, si la perspectiva de la síntesis moderna es suficiente para explicar los problemas de la biología evolutiva, es decir, si la visión poblacional y genocéntrica explican la aparición de nuevos caracteres y su continuidad. En su contraparte la unificación de la teoría de construcción de nichos, la herencia inclusiva, la evolución del desarrollo y la plasticidad fenotípica y del desarrollo fundamentan la síntesis extendida de la biología. Esta teoría ofrece una visión alternativa, proponiendo principalmente las interacciones entre el genotipo y el ambiente, lo que da direccionalidad a la formación del fenotipo y por ende a los procesos evolutivos. Dentro de la nombrada síntesis extendida se encuentra la epigénesis y la evolución del desarrollo como proposiciones conceptuales para explicar la evolución. (Kevin Laland, Tobias Uller, Marc Feldman, Kim Sterelny, Gerd B. Müller, Armin Moczek, Eva Jablonka, John Odling-Smee, Gregory A Wray, Hopi E Hoekstra, Douglas J. Futuyma, Richard E. Lenski, Trudy F. C. Mackay, Dolph Schluter, 2014; Müller, 2007; Sultan, 2007). Dentro de la síntesis extendida, una propuesta para el estudio de la evolución del desarrollo propone cuatro programas de investigación, el de biología comparada, genética del desarrollo, epigenética y el programa de investigación teórico. Este último programa intenta un enfoque integrador entre los datos empíricos y experimentales para proponer modelos y explicaciones, las cuales alcancen a satisfacer a los problemas evolutivos actuales (Müller, 2007). Por lo cual, la síntesis extendida provee el marco teórico con el que se intentó integrar los conceptos y evidencias para la explicación realizada en este trabajo. Además de manera metodológica y teórica se centra en el programa de investigación teórico propuesto por Müller, para el estudio del evo-devo. Cabe destacar que el enfoque en este proyecto no es puramente evo-devoista.

La síntesis moderna define la evolución como la variación de las frecuencias alélicas en las poblaciones de cuyos cambios se generan los procesos de especiación, a partir de mecanismos como: selección natural y deriva génica (Amundson, 2007; Carroll, 2008; Laland et al., 2015; Rose & Oakley, 2007). Sin embargo, estas propuestas presentan dificultades para explicar en su totalidad el proceso de

evolución de los seres vivos. Por tal motivo, se han agregado conceptos con el fin de complementar la solución al problema, como la selección sinérgica, selección compleja, entre otros.(M. W. Ho & Saunders, 1979; Pál & Miklós, 1999). Por su parte, la síntesis extendida observa desde una perspectiva distinta los procesos y con el uso de los conocimientos de los mecanismos moleculares complementa el panorama de los mecanismos evolutivos. Por ejemplo, las modificaciones epigenéticas y las redes de regulación genética como herramientas para explicar la formación del fenotipo, visión que va más allá del papel totalitario del genoma (Amundson, 2007; Carroll, 2008; Laland et al., 2015). Los avances en ésta área han mostrado que la regulación epigenética es capaz de alterar en forma espacio temporal la estructura y expresión de los genes teniendo consecuencias en la morfogénesis, los procesos fisiológicos e interacciones ecológicas (Diez, Roessler, & Gaut, 2014). Actualmente la epigénesis toma relevancia en el ámbito de la biología evolutiva. Se han diseñado diversos estudios sobre la intervención de la epigenética en la evolución, tanto en la reproducción sexual como la asexual (Verhoeven & Preite, 2014), en sus distintas maneras de heredarse y en sus interacciones ecológicas (Dang-Nguyen y Torres-Padilla, 2015; Pál y Miklós, 1999; Szyf, 2015). Por ejemplo, se conoce que la dieta influye como un factor epigenético, capaz de heredarse hasta la tercera generación, creando una predisposición al cáncer de mama. Lo anterior se puede observar como un fenotipo específico, y es evidencia de datos experimentales sobre la heredabilidad de los procesos epigenéticos (Andrade et al., 2015; de Assis et al., 2012; de Oliveira Andrade et al., 2014). Retomando los datos mencionados más las inconsistencias en los árboles filogenéticos es que se plantea el problema del presente proyecto. Para resolverlo se hace uso de diversas herramientas tanto matemáticas como computacionales con el objetivo de poder desarrollar simulaciones de los factores que interactúan en los procesos evolutivos.

En este proyecto se propone un primer acercamiento a explicar la interacción de los factores epigenéticos y genéticos en los procesos evolutivos, posicionándose bajo la perspectiva de reversibilidad. Dentro de la biología evolutiva el problema de las homoplasias, o de las inconsistencias filogenéticas, no tiene solución ni una explicación satisfactoria. Principalmente este proyecto va encaminado a explicar un tipo de homoplasias: “las reversiones”. Para lo cual se plantea como hipótesis un modelo explicativo de no reversión de los cambios genéticos que pueden ser entendidos bajo el esquema de histéresis, mientras que los cambios y herencia epigenética presentan reversibilidad, la cual se enuncia de la siguiente manera: “si se presentan cambios fenotípicos en una población biológica, estos cambios se ajustan a un modelos de histéresis, tomando en cuenta lo siguiente: 1) no hay reversibilidad si el cambio es a nivel genético, 2) si existe reversibilidad se trata de una regulación por

medio de mecanismos epigenéticos y 3) los puntos donde se encuentran las curvas son convergencias evolutivas.

Para resolver este problema, se propone un enfoque de modelación basado en agentes, donde se espera obtener un comportamiento de histéresis con relación a los cambios genéticos; mientras que se espera que los cambios epigenéticos sean reversibles. Para ello se programó el efecto de la epigénesis sobre la regulación genética, para cada agente.

Por último, vale la pena dejar claro que el objetivo de este trabajo es responder dos preguntas, en primer lugar ¿cuál es el papel de la epigénesis en la evolución de los seres vivos? Para ello es el modelo teórico basado en agentes. Este modelo se fundamenta en evidencia empírica y experimental que se apega a los procesos biológicos. La segunda pregunta es sobre las reversiones en los tiempos evolutivos, es decir, ¿cómo se explica la aparición y desaparición de los estados de carácter en los linajes de los grupos taxonómicos? Esta pregunta se pretende responder por medio de simulaciones con el modelo basados en agentes y complementarse con modelos de *NetLogo*, con el propósito de comprender el cambio en los estados de carácter.

La primera parte se centra en los fundamentos biológicos, se definen los conceptos claves para el entendimiento total del modelo. Abarca desde los orígenes de la epigénesis hasta la nueva perspectiva de los procesos a nivel molecular y celular. También se hace referencia a las generalidades de las redes de regulación genética. Posteriormente el énfasis es en el problema de las homoplasias, las reversiones evolutivas y los problemas que las circundan desde la biología evolutiva. Al final del capítulo se presenta una discusión de estos fenómenos biológicos para enunciar las preguntas y las posibles respuestas que llevaron a la construcción del modelo. El siguiente capítulo se centra en los modelos computacionales, en primer lugar se discute y menciona la importancia de la realización de este tipo de modelos. Posteriormente se expone el planteamiento y la programación del mismo y se discuten las simulaciones. A continuación se presentan unas simulaciones de un modelo de *NetLogo* y se reportan los resultados. Para el siguiente capítulo se toman estos últimos datos de las simulaciones y se describen de una manera matemática dentro de un modelo de reversibilidad, para lo cual se define lo que es la histéresis en términos conceptuales y matemáticos. Por último, se hace una discusión de todo el trabajo con el fin de concretar y dar explicaciones a las preguntas que se plantearon en un principio.

Capítulo 1. Fundamentos biológicos

1.1 Epigénesis

El término *epigenética* fue propuesto por Waddington en la década de 1940 basado en el pensamiento Aristotélico de “epigénesis”, el cual se refiere a los cambios graduales y cualitativos de la embriogénesis. Waddington lo define como las interacciones causales entre genes y sus productos, las cuales llevan a la realización del fenotipo. Es decir, el proceso más allá de la genética, que permite el desarrollo, centrándose en las interacciones causales entre los genes y sus productos (Waddington, 1960). Posteriormente el término se ha transformado varias veces; en los 90’s, de forma común se entendía como un proceso de interacciones causales, concretamente las modificaciones cromosómicas, que tienen la capacidad de cambiar la expresión de los genes durante el desarrollo. Actualmente la epigenética se considera como el estudio de los cambios hereditarios mitóticos y meióticos que no pueden ser explicados con la variación de la secuencia de DNA, principalmente a las variaciones de histonas y metilaciones en el DNA que tienen un efecto en la expresión de genes durante el desarrollo y en condiciones de estrés (Diez et al., 2014).

En su comienzo la epigénesis tenía dos campos principales, el de la morfogénesis y el de las interacciones entre los genes y sus productos. El primero se centra en la forma geométrica de los organismos y sus causas; mientras que el segundo en los procesos de diferenciación celular y los cambios histológicos. De una u otra manera la perspectiva que engloba la epigénesis se ciñe en un pensamiento donde el DNA no contiene la información suficiente para la construcción total del fenotipo. Más bien, existen interacciones desde el contexto celular intrínseco y extrínseco en conjunto con el medio, el cual produce estrés que dirige al fenotipo y mediante la selección natural se van seleccionando aquellos organismos con las interacciones más adecuadas (Waddington, 1960). Además Waddington propone que diferentes fenotipos surgen de un genotipo común, considerando que el medio induce cambios en la expresión de los genes, llamándolo epigenotipo, el cual define como la entidad que reconcilia las variaciones del fenotipo que surgen de un genotipo acomodado (D. H. Ho, 2014). Por ello, también expresó que el medio aporta información que dirige el destino final del fenotipo. Dentro de este marco desarrolló otros conceptos, para describir la culminación del proceso que provee la inducción durante el desarrollo (D. H. Ho, 2014). Con este fin propuso una lista de términos de los cuales destacan los siguientes (S. F. Gilbert, 2000; Thom, 1989):

- Canalización: implica que el desarrollo lleva un camino determinado, sin importar las perturbaciones genéticas u ambientales; y se refiere a un proceso cuyo tiempo evolutivo es amortiguado en contra de las perturbaciones externas.
- Creodos: describen un patrón obligado para un proceso de desarrollo, es decir, son los caminos que se pueden seguir durante la ontogenia.
- Individuación: se refiere a las propiedades de una célula u organismo diferenciado.
- Evocación: es el efecto en conjunto de los conductores en el proceso de diferenciación de los tejidos.
- Ortogénesis: hace referencia al desarrollo de un carácter u organismo predefinido de forma evolutiva, debido a una direccionalidad como consecuencia de las propiedades físicas del sistema.
- Paisajes epigenéticos: son un espacio de posibilidades dadas por la interacción del organismo con el medio sostenidos por un proceso de canalización.
- Epigenotipo: hace referencia a las interacciones que se tienen entre proteínas y ácidos nucleicos.
- Normas de reacción: implican que a partir de un organismo *tipo*, que se conoce morfológicamente, se intenta modelar cómo será el fenotipo de un organismo de la misma especie, bajo condiciones iguales o distintas.

Este panorama se encuentra en una disputa fuerte en biología. Se pone en duda la visión de una relación uno a uno entre el genotipo y el fenotipo. La respuesta que da la epigénesis a este planteamiento, en principio, es negativa. Más bien asegura que las características no están determinadas por sólo un gen o grupo de genes, a lo cual argumenta con evidencia empírica y experimental en procesos como la pleiotropía y la epistasis en la regulación genética. Dichos procesos son llevados a nivel molecular, como consecuencia, debido a los mecanismos epigenéticos (Laland et al., 2015). Con el paso del tiempo y el avance de las técnicas en biología molecular el enfoque y panorama de la epigénesis cambio. Se comenzó a enfocar en el descubrimiento de los mecanismos que engloban los cambios en la regulación genética, llegando al reduccionismo de sus procesos moleculares, dejando de lado los ánimos teóricos en los que nació.

Actualmente al referirse a los procesos epigenéticos se alude a la relación directa entre las condiciones del medio que provocan estrés y el efecto que tiene éste en los organismos. Estos mecanismos están fuertemente relacionados con la expresión de los genes, por procesos como la reorganización de la cromatina por medio de la acetilación y desacetilación de histonas; el encendido y apagado de genes debido a la metilación de las citocinas en la secuencia de DNA (D. H. Ho, 2014; Klironomos, Berg, & Collins, 2013). Por otra parte, también se han reportado importantes cambios epigenéticos en enfermedades como el cáncer, donde se puede presentar una hipometilación global y una hipermetilación local.(Swanton & Beck, 2014). Además se ha observado que durante el desarrollo los cambios epigenéticos también juegan un papel determinante en los patrones morfogénicos (Borsos, 2016; Burton et al., 2013).

Los mecanismos por los cuales ocurre la epigénesis son las modificaciones que se engloban en el epigenoma, que consiste en el estado de cromatina, determinado por las modificaciones covalentes postraduccionales de histonas; y la metilación del DNA. El epigenoma determina la posibilidad de transcripción de genes. Los genes inaccesibles para la maquinaria transcripcional están silenciados (Junk, 2012). Como consecuencia de estos descubrimientos el desarrollo conceptual sigue floreciendo, dando resultado en términos que describen los cambios en el epigenoma. Por ejemplo, las paramutaciones, las cuales se refieren al cambio en la interacción de alelos homólogos de un fenotipo a otro y se ha visto que pueden crear variabilidad fenotípica (Geoghegan & Spencer, 2013b). Por último, la poliploidía somática también se puede considerar como un mecanismo epigenético al no generar cambios en la secuencia de DNA, el cual determina endoploidía y politenia, que ocasionan un incremento en la cantidad de DNA en las células somáticas. Esto se ha observado en procesos de aclimatización a diferentes niveles del desarrollo (Carolín Weiss, Laforsh, & Tollrian, 2014). Por otra parte, se han desarrollado modelos sobre el efecto de Baldwin, el cual fue propuesto por Baldwin en 1986, quien señaló que “aunque no es posible que haya un efecto directo sobre los genes en el tiempo de vida, debe haber una influencia indirecta sobre ellos en el curso de la evolución” (Mills & Watson, 2005). Esta perspectiva establece que, debe existir un efecto del medio sobre las características fenotípicas, así como un proceso de aprendizaje fenotípico que se da durante el tiempo de vida de los organismos, siendo que la variación entre las generaciones es poca y dentro de la misma generación es alta. Esto concuerda con otros estudios sobre la epigénesis, donde la variación fenotípica es más alta entre generaciones. Las simulaciones basadas en el efecto Baldwin sugieren que la canalización no es necesaria para que haya éste efecto, es decir, que la variación fenotípica puede ser nula entre

generaciones, esto debido a que no hay un éxito reproductivo por individuo. Los autores concluyen que la canalización da la variación fenotípica y que la asimilación genética, entendida como un amortiguamiento del genoma, mueve la media poblacional de los fenotipos (Mills & Watson, 2005). En relación al modelo propuesto en este trabajo, no se da énfasis al efecto Baldwin, ya que se refiere más a características que tienen un “aprendizaje” posterior a la embriogénesis de los organismos. En este trabajo se entienden los cambios fenotípicos posteriores a la embriogénesis como plasticidad fenotípica, la cual, del mismo modo que el efecto Baldwin, son características fenotípicas heredables intrínsecamente por la plasticidad propia del organismo. Esto último explica porque en las simulaciones la variación fenotípica entre las generaciones debidas al efecto es muy poca. A diferencia de los trabajos anteriores, en este proyecto se busca entender como los mecanismos epigenéticos llegan a ser heredables y contribuyen en la evolución de los organismos o si se desvanecen con el transcurso del tiempo, al perderse el estímulo ambiental. Con este propósito es importante dar una breve descripción de los mecanismos moleculares por los cuales la epigénesis funciona. En primer lugar se presenta los efectos de la metilación del DNA, posteriormente se hace referencia a las modificaciones covalentes de histonas y por último a la maquinaria molecular de los RNA no codificantes que regulan la transcripción.

1.2 Regulación Genética por epigénesis

1.2.1 Metilación del DNA

La metilación del DNA ocurre en la posición 5 de la citosina en motivos CXG, CXX, (donde la X es cualquier base) (Ito, 2014), a lo largo del genoma en plantas y en islas CpG en animales. Esta modificación se asocia al prendido y apagado de genes, donde la metilación significa gen inactivo y las secuencias promotoras sin metilación indican los genes activos. Se han documentado numerosas causas que promueven la metilación del DNA que son inducidas por el medio lo que desencadena una variación fenotípica en animales y plantas (Hagmann et al., 2015; Liu, Sun, Jiang, & Feng, 2015; McCarthy & Rissman, 2015; Rapp & Wendel, 2005). Un ejemplo de ello es la cantidad de vitamina B12 o folato en la dieta, moléculas involucradas en el metabolismo de la enzima s-adenosilmetionina, principal donadora de grupos metilo. En cáncer, se ha visto que los niveles de metilación están asociados al prendido y apagado de vías de transducción de señales completas.

La metilación se ha documentado que ocurre al menos de dos formas, por la DNA metil-transferasa-1 (DNMT1) que mantiene los patrones de metilación posterior a la replicación celular y la DNA metil

transferasa 3 A y B (DNMT3A y 3B), la cual metila regiones que previamente no estaban metiladas (Saksouk et al., 2014).

Los mecanismos que determinan su heredabilidad no están determinados aún, ya que se ha observado que hay un estado global de desmetilación del DNA en las células germinales primordiales. Sin embargo, hay evidencia de que la metilación del DNA genera plasticidad fenotípica dentro de una sola generación y entre generaciones (Verhoeven & Preite, 2014), causando controversia.

1.2.2 Modificaciones covalentes de histonas

Las histonas son proteínas de eucariontes que aportan estabilidad al empaquetamiento del DNA a nivel de nucleosoma, el cual corresponde a una envoltura de alrededor de 147 pares de bases en un complejo de 8 histonas. Una consecuencia directa del empaquetamiento del DNA es la condensación y compactación de la cromatina (Diez et al., 2014). Los niveles de la transcripción de genes están gobernados no sólo por la secuencia de DNA, sino también por los mecanismos que regulan su acceso a la secuencia determinada por el estado de compactación de la cromatina. Se han descubierto varias modificaciones de histonas que son catalizadas por una pequeña fracción de enzimas, las cuales se catalogan como escritoras, lectoras y borradoras (Vellore & Baron, 2014). Dentro de las modificaciones de histonas conocidas están la acetilación de las lisinas y serinas que generan de forma indirecta el encendido y apagado de genes al impedir la interacción entre histona y DNA, ocasionando su desempaquetamiento. Otra modificación de histonas es la metilación, la cual, dependiendo del contexto, genera el encendido y apagado de genes. También se han visto diversas modificaciones, pero faltan estudios para determinar si tienen algún efecto sobre la expresión de los genes como la ubiquitinación, sumoilación, fosforilación, entre otras (Mccarthy & Rissman, 2015). Con el conocimiento de estas modificaciones se planteó un modelo llamado código de histonas, donde se pensó que el conocimiento completo de las modificaciones que existen y sus posibles variantes son suficientes para la predicción del fenotipo (Ito, 2014).

Se ha visto que los cambios en los patrones de las modificaciones de histonas más importantes y con mayor efecto en el fenotipo ocurren durante el desarrollo embrionario y que los niveles de cromatina abierta permiten una plasticidad fenotípica mayor (Dang-Nguyen & Torres-Padilla, 2015). Evidencia experimental demuestra que gradientes de expresión de enzimas, modificadoras de histonas, como la PRDM14, promueven el incremento de H3R26me2 durante el desarrollo embrionario e induce pluripotencialidad y determina el destino celular. La dieta alta en grasa en ratas gestantes incrementa

los niveles de H3K9me3 en la descendencia y se asocia a procesos celulares fisiológicos (de Oliveira Andrade et al., 2014). Por este tipo de evidencias, se ha propuesto que existe una expresión combinatoria de los modificadores de la cromatina que definen el estado de diferenciación y la transición en la potencialidad celular (Burton et al., 2013). El estudio de las modificaciones de histonas ha llevado a la realización de teorías que explican como se dan los estados de la cromatina a partir de las modificaciones. Se propone principalmente un mecanismo de cooperación, es decir, el reclutamiento de múltiples marcadores que generan los estados y las diferentes barreras de represión y activación. Todos estos marcadores permiten la estabilidad de las perturbaciones en las interacciones célula-célula (David-Rus, Mukhopadhyay, Lebowitz, & Sengupta, 2009). Por último, se ha observado que las modificaciones de histonas proveen defensa al genoma durante la preimplantación en mamíferos por medio de la arginina metil-ttransferasa PRMT5, la cual cataliza la desmetilación de residuos de arginina de la histona H2A y H4 reprimiendo la transcripción (Kim et al., 2014).

1.2.3 Otros procesos epigenéticos.

Otros mecanismos que se consideran epigenéticos son los efectuados por los RNAs no codificantes, como los microRNA (miRNA) los piwi-interactin RNA (piRNA) y los RNA no codificantes de cadena larga (lncRNA). Los miRNA regulan la cantidad de mRNA que se traduce a proteína, mientras que los lncRNA, se ha visto que regulan la actividad de los miRNAs. Otras funciones de los lncRNA que se han encontrado es la represión del cromosoma X en mamíferos por interactuar con proteínas del grupo polcomb; remodelar la cromatina vía Hox; se involucran en la metástasis como el lncRNA Malati; y son importante para la transcripción al ser reguladores de los reguladores de los transcritos (Johnsson, Lipovich, Grandér, & Morris, 2014). Los piRNAs actúan en la defensa del genoma en la pre-implantación por medio de su interacción con PRMT5 promoviendo la metilación de transposones (Kim et al., 2014). De forma sustancial las modificaciones epigenéticas, en especial, las alteraciones de histonas y la metilación del DNA son reguladas por los RNA no codificantes (Verhoeven & Preite, 2014).

1.3 Redes de Regulación genética

El paso del genoma al fenotipo no es una relación lineal. No siempre la relación entre gen proteína es uno a uno, existen variantes debidas a la edición alternativa durante la maduración del mRNA en eucariontes (*splicing alternativo*). Además las interacciones entre las proteínas complican el resultado final, es decir, la formación del fenotipo. Con el crecimiento de las descripciones sobre las rutas de transducción de señales y la regulación genética, se hace aún más claro, la cantidad de complejidad que tiene cada embriogénesis, ruta metabólica o proceso fisiológico. Pero también sale a la luz que existe una forma de regulación de cada proceso, la cual se puede describir como módulos de regulación. Este funcionamiento modular de los procesos celulares está encaminado al funcionamiento de las redes de regulación genética. Donde una red de regulación genética corresponde a un módulo. En cada módulo existen genes reguladores de la expresión de otros genes en varios niveles. En cuanto al funcionamiento celular se han encontrado redes de regulación genética, para los procesos fisiológicos y celulares, así como para los procesos ontogenéticos, como las redes de regulación de identidad de carácter.

Uno de los problemas de la biología actual es conocer cómo se establecen los caracteres en los organismos, para lo cual se plantea que los sistemas en desarrollo cuentan con una red de elementos de regulación jerárquicos en cuatro niveles. Los niveles corresponden al núcleo central de regulación (*kernels*), redes de identidad de establecimiento de carácter (*plug-ins*), interruptores genéticos (*switchs*) y baterías de genes (*genes battery*), donde cada nivel tiene un efecto directo sobre el próximo (Willmore, 2012). En este modelo, la regulación de los diferentes niveles es lo que establece el destino de las características fenotípicas. En el establecimiento evolutivo de los planes corporales (*bauplan*) de los diferentes *phyla* se puede observar que existen genes altamente conservados. Los genes más conservados son los que establecen el núcleo de la red de regulación, seguidos de los módulos de identidad de carácter y por último las baterías de genes. Por otra parte, se encuentran los interruptores de los genes en cada nivel. Una de las propiedades más importantes bajo este esquema es la robustez que posee cada nivel, siendo los más profundos los más robustos; de esta forma, la evolución de las estructuras morfológicas está en función directa de los cambios sobre los elementos reguladores de esta red (Davidson & Erwin, 2006; Willmore, 2012).

Una metodología conceptual aplicable a esta teoría es la caja de herramienta genética, la cual se refiere a los genes que participan durante la ontogenia y están ampliamente conservados en el reino animal y

en otros organismos, donde pueden desempeñar otras funciones. Sin embargo, esta visión actualmente está puesta en duda, con la evidencia de que no sólo participan los factores genéticos durante el desarrollo del fenotipo (Wilkins, 2014), sino, que también factores en el medio definen la expresión combinatoria de los marcadores epigenéticos en la diferenciación celular, por ejemplo, la metilación de la arginina 26 en la histona H3 que regula el destino celular. Por lo tanto, se plantea que las modificaciones de la cromatina juegan un papel crucial en el desarrollo embrionario (Burton et al., 2013).

Se han realizado diversos modelos de redes de regulación genética basados en redes booleanas, donde se han encontrado características importantes de las redes como la criticalidad (Torres-Sosa et al., 2012), una velocidad de variación mayor que las características que regulan (Dufour & Donohue, 2012), robustez y variabilidad diferencial dependiendo del nivel de la red (Spirov & Holloway, 2013b).

En este proyecto se propone para el modelo basado en agentes, que la regulación ontogenética tome en cuenta los niveles de regulación, desde el núcleo central de regulación, las redes de identidad y establecimiento de los caracteres y las batería de genes.

1.4 Homoplasias. Reversiones evolutivas

Los mecanismos por los cuales los organismos evolucionan, es decir, la dinámica evolutiva, aparentemente no dan oportunidad a que haya reversiones en las características cuando éstas han evolucionado. Sin embargo, es casi una regla general, que durante la realización de una filogenia, la hipótesis propuesta lleve ciertos caracteres que aparentan haber regresado a un estado anterior, tal como en un ancestro o que surgen de forma independiente en distintos taxa. Un ejemplo de ello es las alas de los murciélagos en comparación a las alas de las aves, ya que cada tipo de ala surge de forma independiente entre los grupos. Este fenómeno es conocido como homoplasia y ha sido un tema fuertemente debatido entre los biólogos evolutivos y los taxónomos. A continuación doy un panorama de lo que son las homoplasias.

El termino *homoplasia* fue propuesto por primera vez por Sir Edwin Ray Lankester en 1870 para referirse a la ganancia de caracteres similares en diferentes miembros de un taxón, es decir, a fenotipos similares de una evolución independiente (Butler, 2010; Hall, 2007). No obstante, la manera en que se entiende homoplasia ha cambiado con el tiempo. Es importante antes de exponer el significado del término homoplasia, entender una homología en biológica.

Entender las relaciones de parentesco entre las especies no es un tema trivial, por lo cual se busca encontrar las semejanzas dentro de los grupos. Es por tal motivo, que se busca lo que son las homologías y en su defecto las analogías. Owen en 1843 define homología como el mismo órgano en diferente animal bajo la variación de forma y función; mientras que define analogía como parte de una estructura o animal, la cual tiene la misma función que otra estructura de otro animal (Bolker & Raff, 1996; Butler, 2010; Hall, 2007). Al igual que muchos conceptos, con el tiempo ha ido cambiando para unir las brechas y lagunas que pasaron desapercibidas durante su surgimiento. Así, en este momento entendemos homología histórica como las similitudes entre los caracteres que provienen del mismo origen, es decir, cuando dentro de un grupo taxonómico dos taxa comparten un carácter por descendencia del ancestro en común, se considera un carácter homólogo. Por otra parte, la homología profunda se refiere a la similitud de un módulo de regulación genética o una vía de desarrollo embrionario. Por ejemplo, los ojos de los vertebrados con los ojos de los artrópodos no se consideran una homología histórica, ya que no comparten el mismo ancestro en común, ni las mismas estructuras ni funciones; sin embargo, a nivel de regulación genética, se ha reportado que hay genes homólogos que regulan el desarrollo de ambas estructuras (Shubin, Tabin, & Carroll, 2009). Por lo tanto, se puede decir que el significado de homología depende del nivel de organización biológica al que se esté refiriendo, aplicando desde genes, módulos de redes de regulación genética hasta llegar a las estructuras formadas.

Desde un punto de vista taxonómico una homología se define como un estado derivado compartido entre grupos monofiléticos (Chang & Kim, 1996). Cuando dentro de la historia evolutiva los caracteres difieren en su origen dentro de un mismo grupo, entonces se presenta el problema de las homoplasias, las cuales han sido vistas como un error en la filogenia. Una definición de homoplasia desde una perspectiva evolutiva es “la identidad de partes o estructuras entre organismos que es debida al azar y no a la heredabilidad” (Chang & Kim, 1996). Existen al menos tres tipos de homoplasias los paralelismos, las convergencias, comúnmente presentes en grupos polifiléticos, y las reversiones (Wake, 1996). Las reversiones son el retorno dentro de un linaje de una trayectoria de desarrollo o una estructura morfológica a su condición ancestral. Los paralelismos son la evolución independiente, en dos o más linajes de trayectorias de desarrollo o morfologías empezando desde un punto de inicio similar o igual en morfología o en las rutas del desarrollo, como el desarrollo de los ojos en invertebrados y vertebrados. Mientras que las convergencias son la producción de trayectorias de

desarrollo o caracteres en dos o más linajes, pero empezando desde distintos puntos de partida (Hall, 2007; McShea, 1996), como el regreso de los mamíferos a los ambientes marinos.

Los mecanismos por los cuales se originan las homoplasias han sido un tema de constante investigación en diferentes campos. Aunque no existe un mecanismo canónico que explique la ocurrencia de homoplasias a ningún nivel, se han planteado los procesos ontogenéticos durante el desarrollo embrionario y la selección natural como responsables, además de la intervención de transferencia horizontal entre distintos loci (Wake, 1996). Al principio se pensó que eran resultado de la selección natural, sin embargo, la biología evolutiva del desarrollo ha incrementado el panorama de la discusión. Se contrasta una perspectiva funcionalista, definida como adaptacionista y externalista, contra una estructuralista, internalista y generativa. En primer lugar la variación es un aspecto fundamental de la diversificación, tal y como lo menciona Darwin en el Origen de las Especies. Él reconoce que la variación es responsable de caracteres similares en paralelo en los descendientes. Con este tipo de ideas se asoció a las homoplasias como parte de la diversificación de clados (Hufford, 1996). Por otra parte, también hay que considerar el efecto de la selección natural durante el desarrollo y a los organismos que ya interactúan con el medio. Además de la selección natural, se han discutido otros dos mecanismos por los cuales las homoplasias pueden surgir: Las restricciones de los procesos fisiológicos y el desarrollo, ya sea por adición, pérdida o cambio del proceso de desarrollo; y por último el potencial evolutivo canalizado (McShea, 1996; Wake, 1996). Las bases del desarrollo que pueden dar explicaciones a la formación de homoplasias son: para el caso de convergencias, la existencia y creación de diferentes vías del desarrollo que generan estructuras similares en función o forma; las mismas rutas de desarrollo explican la aparición de paralelismos; mientras que en el caso de las reversiones a nivel de carácter, puede ser por mecanismos similares, lo cual se podría considerar un paralelismo, si se comparte la ruta, o una nueva ruta siendo una convergencia (Hall, 2007). Hay dos modelos de desarrollo para intentar explicar la recurrencia de caracteres desde una perspectiva del desarrollo. Los modelos basados en el cambio temporal de los procesos del desarrollo o modelos heterocrónicos y los modelos basados en la secuencia que enfatizan los cambios de las redes de regulación genética. Dentro de los procesos heterocrónicos se encuentra la paedomorfosis y la peramorfosis. La paedomorfosis es la presencia de caracteres juveniles en el adulto y se ha posicionado como una fuerte creadora de homoplasias; y la peramorfosis se refiere a un crecimiento exagerado de características adultas del ancestro anterior, resultado de un retraso en el desarrollo ontogenético. Por otra parte, biólogos evolutivos han desarrollado un modelo basado en los cambios del desarrollo

temporales como generadores de homoplasias, donde α es el inicio del crecimiento, β el final del crecimiento, κ la tasa de crecimiento y σ el tamaño en el tiempo (Wake, 1996).

Los procesos secuenciales se refieren a los cambios en los módulos que generan los caracteres. En estos modelos los cambios genéticos como el silenciamiento podrían dar lugar a la generación de homoplasias. Se ha observado en un modelo de floración que los cambios secuenciales en los módulos del desarrollo son generadores de homoplasias. De esta forma se puede decir que hay dos mecanismos importantes generadores de homoplasias. Uno dirigido hacia la inclinación de determinado patrón ontogenético por la evolución; y una diversificación de los caracteres cuando la paedomorfosis y la peramorfosis son seguidas, dando un efecto de ida y vuelta, aparentando reversiones. En este sentido los caracteres homoplásicos pueden aparecer como exaptaciones de momentos del desarrollo juvenil. Por lo tanto, se planteó que hay trayectorias de desarrollo fijas y los cambios en ellas son los que permiten la aparición de homoplasias (Hufford, 1996).

El último mecanismo generador de homoplasias, es el potencial evolutivo canalizado. El cual, es la capacidad de un desarrollo similarmente paralelo. Esto implica que dentro de un grupo y dentro de un clado, sólo es posible que ocurran ciertos cambios de forma similar o repetida, por lo cual, la aparición de los caracteres recurrentes es resultado de estos cambios, produciendo un patrón de homoplasia (Wake, 1996).

Sobre la irreversibilidad de los caracteres en los organismos, se planteó una suposición conocida como la ley de Dollo o ley de la irreversibilidad, la cual menciona que, “un organismo o una estructura compleja que haya sido modificada significativamente por la evolución no regresará a su estado ancestral, debido a la improbabilidad de que se regeneren las vías que le dan origen”. El enunciado de Dollo se fundamenta en que la probabilidad baja de recurrencia es consecuencia de la integración de un gran número de partes (McShea, 1996; Wake, 2015), las cuales pueden ser los genes o la topología de las redes de regulación genética. Hay numerosas evidencias que contrastan con el enunciado de Dollo, no obstante, hay que tener cuidado ya que en varios casos se puede tratar de un convergencia, lo cual no sería una reversión (Wake, 2015).

Actualmente es evidente la ubicuidad de las homoplasias. Por lo tanto surgen las preguntas que circundan el tema. En relación a su ocurrencia, ¿qué tan fácil es que sucedan? Siguiendo la lógica del enunciado de Dollo, las reversiones serían muy poco probables que sucedan, por la poca probabilidad de la integración de todas las partes. Mientras los paralelismos son un poco más probables. Y las

convergencias serían las más fáciles de encontrar en el mundo natural, como resultado de la dinámica evolutiva (McShea, 1996; Wake, 2015).

Un problema común al trabajar con el concepto de homoplasia, es que en varias ocasiones depende del enfoque de la investigación y varía conjuntamente de la definición de homología que se plantea para la investigación. Por ejemplo, la perspectiva más común es el contexto filogenético donde una homología es la presencia de un carácter derivado del ancestro más reciente y una homoplasia es la presencia de características por convergencia o evolución en paralelo (Hall, 2007) es decir, la ocurrencia de similaridad (McShea, 1996). Sin embargo, tanto las homologías como las homoplasias son debidas a descendencia con modificaciones, es decir, son resultado del proceso evolutivo. En este sentido las homologías son la continuidad de un carácter y las homoplasias la interrupción del carácter. De esta manera las convergencias llegan a entenderse como la evolución independiente basada en diferentes vías de desarrollo. Los paralelismos se entienden como la presencia discontinua de un carácter. Y las reversiones surgen por el uso de un mecanismo similar durante el desarrollo embrionario (Hall, 2007).

Como parte del proceso evolutivo las homoplasias ocurren en todas las ramas del árbol de la vida en diferentes niveles, genético, fisiológico, morfológico, conductual etcétera. Por ejemplo, la salida de los animales del agua a la vida terrestre, es una convergencia que al menos sucede 9 veces de forma independiente. Por lo tanto, quedan muchas preguntas abiertas en relación al tema de las homoplasias. ¿El origen de las homoplasias es debido a las mutaciones de genes existentes, a la aparición de nuevos genes o a las variaciones debidas a la epigénesis? ¿Existe un mecanismo o un conjunto de mecanismos que expliquen la aparición de los caracteres o es que hay genes que podrían ser parte del potencial evolutivo canalizado que permiten la diferenciación de cierta forma en los grupos taxonómicos? (Gordon & Notar, 2015).

1.5 Evolución y Epigénesis

La pregunta que se plantea es ¿cuál es la contribución evolutiva de la epigénesis en los linajes filogenéticos? Para responder esta pregunta en este trabajo se toman aspectos de heredabilidad y la dinámica evolutiva a nivel poblacional, además de considerar la participación en la ontogenia desde la embriogénesis.

La herencia de los marcadores epigenéticos sean modificaciones covalentes de histonas o metilación del DNA se ha visto que está fuertemente inducida por las condiciones parentales durante el desarrollo

(periodo de concepción). Estos cambios epigenéticos repercuten en los gametos tanto femeninos como masculinos que desencadenan cambios en los perfiles de expresión genética en el embrión. La interacción del genoma y el epigenoma, principalmente el estado de la cromatina, es crucial en el desarrollo del fenotipo final, produciendo cambios en la adecuación ya sea mayor o menor (Schlichting & Wund, 2014; Soubry, 2015; Szyf, 2015), además de la herencia materna determinada por las condiciones del medio durante la gestación (M. W. Ho & Saunders, 1979). De esta forma se plantea que, la herencia epigenética puede determinar la expresión del genotipo si se dirige hacia un óptimo adaptativo. Se piensa que un sistema de herencia epigenética se mueve entre picos del paisaje adaptativo por cambios inducidos por el medio o deriva génica, controlando la variabilidad genética (Pál & Miklós, 1999; Verhoeven & Preite, 2014).

Sin embargo, a falta de una explicación satisfactoria, un aspecto que continúa generando discusión y permanece sin respuesta es establecer la contribución evolutiva de la epigénesis. Por una parte, en la reproducción asexual la transmisión de los marcadores epigenéticos es lineal a través de la división celular. Mientras que en la reproducción sexual hay evidencia de un reinicio del estado epigenético, aparentemente, ocasionando la pérdida de la memoria epigenética en los primeros estados del desarrollo. Por otra parte, también se ha observado que los cambios epigenéticos que modifican la expresión de los genes pueden heredarse a generaciones futuras cuando el cambio ocurrió durante la embriogénesis (de Oliveira Andrade et al., 2014; Verhoeven & Preite, 2014). Por lo cual, en este trabajo se propone que las estructuras deben ser el resultado de una selección epigenética, la cual debe ocurrir durante los eventos del desarrollo embrionario, ya que estos cambios suman las posibilidades que sólo se darían con el material genético. Entonces el fenotipo debe ser especificado por los genes y los procesos del desarrollo, como los cambios en las redes de regulación genética (Sachs, 1988).

La contribución de la epigénesis en la dinámica evolutiva es muy debatida y es el propósito principal de la tesis, no obstante hay postulados sobre su acción. Un ejemplo importante está en la propuesta de que no es aleatorio el camino del desarrollo del linaje, sino que está determinado por el medio y por mecanismos epigenéticos que se seleccionan (M. W. Ho & Saunders, 1979). Los mecanismos epigenéticos promueven variación fenotípica, dentro del mismo grupo. Los parámetros cruciales son el reinicio durante la ontogenia y la frecuencia de los cambios en el ambiente (Geoghegan & Spencer, 2013a). De esta forma los cambios epigenéticos en la población pueden afectar las tasas de adecuación tanto del genotipo como del fenotipo durante la selección, acelerando la tasa de adecuación (Klironomos et al., 2013). Esto a su vez plantea que puede haber evolución sin cambios genéticos,

como proponen en un modelo de genética de poblaciones con ponderaciones a la adecuación epigenética. Además dichos cambios convergen con las vías genéticas por sí mismas (Geoghegan & Spencer, 2012). Por otra parte, postulan que la dinámica del tamaño poblacional se da por un sinergismo fuerte entre la tasa de la variación fenotípica y la frecuencia de las oscilaciones ambientales e identifican los cambios en las condiciones ecológicas como los promotores de la maximización del tamaño de la población. (Lorenzi, Chisholm, Desvilletes, & Hughes, 2015).

En el trabajo de Newman y Müller en 2010 se plantean tres pasos en el establecimiento de la homología morfológica: la generación, la fijación y la autonomización de elementos constructivos individualizados (Newman & Müller, 2010). Estos pasos en términos de evolucionabilidad se pueden pensar como elementos resultantes de redes de regulación genética en función de la generación. Bajo estos términos es que la epigénesis puede contribuir a la variación fenotípica: al cambiar las rutas del desarrollo por medio de cambios en la regulación de las redes genéticas. Por lo cual la evolución se puede pensar en términos de saber que cambios son permitidos en los elementos de las redes de regulación (Salazar-Ciudad y Jernvall, 2013).

Capítulo 2. Modelo teórico

Entender los procesos y fenómenos biológicos es realmente complicado, ya que la biología encuentra gran parte de su belleza en la complejidad y riqueza que la circundan (Ghani, 2016). Una de las estrategias que se utilizan para encontrar la relación del universo físico con los fenómenos biológicos es la creación de modelos ya sean matemáticos o computacionales (Honey, 1988). Sin embargo, la biología presenta diversas complicaciones, por ejemplo, las diferentes escalas desde lo microscópico hasta las interacciones ecológicas; y los tiempos de procesos celulares hasta las escalas evolutivas. Por tal motivo, las aproximaciones matemáticas muchas veces presentan dificultades, no obstante, una estrategia de modelación para intentar sobrepasar estas complicaciones recae en los modelos computacionales (Ghani, 2016; Honey, 1988; Qu et al., 2011; Gunawardena, 2014).

La biología de sistemas hace uso de la computación, matemática y física para realizar modelos frente a fenómenos cuyas causalidades son desconocidas y además, entender el proceso se vuelve complicado al tener un gran número de variables e interacciones (Gunawardena, 2014). Existe una gran variedad de estrategias de modelación, como la construcción de modelos de arriba-abajo, los cuales son fáciles de implementar, consideran el fenómeno completo, pero fallan al discriminar variables. Por otra parte, los modelos abajo-arriba consideran desde los elementos más profundos del sistema y como las interacciones producen las propiedades emergentes. Estos tipos de modelos pueden ser deterministas, estocásticos o discretos. Dentro de los modelos discretos se encuentran los basados en agentes, los cuales pueden estar diseñados a partir de autómatas celulares, como el realizado en este proyecto. Los autómatas celulares ayudan a comprender y estudiar los comportamientos complejos, ya que cada autómata presenta estados discretos, los cuales cambian en consideración al entorno de acuerdo a las reglas programadas. De esta forma un modelo basado en agentes hace referencia a un conjunto de agentes, que van reaccionando al medio y resolviendo los problemas a partir de las reglas establecidas, por lo cual, cada agente va aprendiendo o evolucionando (Qu et al., 2011).

La construcción de modelos computacionales se basa en premisas construidas a partir de evidencias empíricas y experimentales, con el fin de llegar a conclusiones (Gunawardena, 2014). Estas conclusiones son fundamentadas en las distintas perspectivas observadas, además de discriminar entre variables del mundo físico que de otra manera sería imposible. De esta manera los modelos computacionales ayudan a apreciar otras perspectivas, discriminar y desmenuzar las interacciones entre variables, así como inspirar a nuevos experimentos. Por lo cual se puede decir que el propósito final es

acercarse a una visión lo más completa posible de la biología (Ghani, 2016 ;Honey, 1988; Qu et al., 2011; Brodland, 2015).

El objetivo del modelo propuesto es medir el efecto del medio en función de la variación fenotípica en las poblaciones. Actualmente no hay ningún modelo que explique de qué manera los cambios epigenéticos inducidos por el ambiente contribuyen a la evolución, y si estos cambios considerados en tiempo evolutivo son reversibles. De hecho podrían estar “escondiendo” los estados de carácter y de esta forma se podría explicar un mecanismo por el cual suceden las reversiones evolutivas de manera más detallada, además de contribuir al entendimiento de la modulación fenotípica por parte del ambiente. Con este fin se implementó un modelo basado en agentes que simula el comportamiento de los cambios fenotípicos expuestos a estrés ambiental. El estrés ambiental se propuso como causa de las alteraciones epigenéticas que actúan sobre la regulación genética, además, también es responsable de la selección natural. Para esto se programó conforme a lo que se conoce sobre epigénesis y como son reguladas las redes genéticas reguladoras durante el proceso de embriogénesis.

2.1 Modelo basado en agentes

El eje central del modelo se posicionó sobre el problema de alcanzar la madurez reproductiva, para lo cual, existe un camino intrínseco determinado por el núcleo central de regulación genética. El papel de la epigénesis se presenta cuando los estímulos del medio cambian la regulación genética en determinados módulos, por lo cual se siguen distintos caminos de regulación que desencadenan variantes fenotípicas, que a su vez generan fenotipos más adecuados. Se han observado fenómenos como el mencionado, los cuales aún carecen de una explicación completa. Un ejemplo de ello es el efecto del depredador sobre los embriones de los rotíferos *Brachionus quadridentus*. Este organismo al estar en presencia del depredador muestra una variación específica causada por comunicación hormonal secretada por los depredadores. Esto tiene como consecuencia que las crías muestren un fenotipo diferente. Las crías recién eclosionadas de *B. quadridentus* presentan espinas como consecuencia de la señal ambiental, en este caso la presencia de kairomonas secretadas por el depredador. Sin embargo, el resultado es un barrido de tamaños y formas de espinas (J. J. Gilbert, 2001). Este fenómeno no cuenta con una explicación detallada, con el presente trabajo se pretende esbozar una explicación basada en los niveles de regulación y los cambios en las redes genéticas reguladoras. No obstante, se debe discutir también la posibilidad de que el barrido sea debido a diferencia en los alelos dentro de la población.

El modelo está inspirado en la interacción de depredador-presa en organismos planctónicos. Ya que con un estímulo de kairomonas se induce cambios fenotípicos que afectan la adecuación. Además se hace énfasis en que los cambios que permiten la variante fenotípica deben ocurrir durante la ontogenia y son debidos a mecanismos epigenéticos (J. J. Gilbert, 2013, 2014; Kats & Dill, 1998; Stemberger & Gilbert, 1984). Sin embargo, el modelo puede ser aplicado a cualquier proceso epigenético que cumpla con los supuestos.

Anteriormente, ya se ha introducido la epigénesis en simulaciones, al menos para comprobar su efecto sobre la regulación de las redes genéticas. Donde se ha documentado que la presencia de mecanismos epigenéticos incrementa la eficiencia de encontrar soluciones evolutivas sin comprometer al DNA (Turner et al., 2013). Por otra parte, se propuso un código binario de encendido y apagado de genes que originan alternativas donde el encendido y apagado repercute sobre el siguiente nivel de activación de genes con marcadores epigenéticos (Stein, 1980). Otra propuesta sobre el efecto de la epigénesis es la del código de control genético binario común, donde hay una codificación de reglas uno a uno, donde debe haber una asignación simple de anulación que genera la identidad en el programa de regulación (Elder, 1984). Sin embargo, aún con estas simulaciones no queda claro cuál es la contribución evolutiva de la epigénesis. Más bien, concuerdan en que la funcionalidad de la epigénesis es otro nivel de control genético, es decir, contribuye a parte de la regulación de las redes genéticas. Tomando estos ejemplos como punto de partida se enmarca el efecto de la epigénesis dentro de un modelo de redes de regulación genética y, a partir de ahí, se intenta buscar su efecto sobre la dinámica evolutiva en las poblaciones. El modelo de redes sugerido es el que establece que los sistemas en desarrollo cuentan con una red de elementos de regulación jerárquicos con tres niveles. Tal como se mencionó los niveles corresponden: al núcleo central de regulación, redes de identidad de carácter y baterías de genes, donde cada nivel tiene un efecto directo sobre el próximo (Willmore, 2012).

Bajo este esquema de regulación, se plantea que los cambios en las redes genéticas, promovidos por el ambiente, por mecanismos epigenéticos durante la ontogenia, generan cambios fenotípicos aparentemente heredables, incluso después de la desaparición del estímulo del medio. Dichos cambios se heredan si y sólo si, existe una modificación en el mensaje genético que pueda prevalecer por medio de la maquinaria celular y que el cambio haya ocurrido estrictamente durante la embriogénesis. Por lo tanto, los cambios epigenéticos que varían las vías de regulación son reversibles, mientras que los cambios genéticos son irreversibles, siendo que estímulos del medio similares ocasionan variantes similares determinadas por las propiedades de las enzimas escritoras, lectoras y borradoras de histonas

y la metilación del DNA. En conclusión, el medio cambia la probabilidad de suceder de un estado, mediante mecanismos epigenéticos. Las interacciones en el sistema DNA-maquinaria transcripcional y traduccional, modifican la cantidad de información entrante y como consecuencia, generan distintos estados (soluciones). Si esto sucede durante el desarrollo embrionario la probabilidad de que ocurra una mutación que favorezca ese nuevo camino se incrementa mientras el estímulo permanece.

De esta forma, se propone que los cambios epigenéticos que modifican el camino de regulación son reversibles, mientras que los cambios genéticos referidos como mutaciones son irreversibles. Siendo que estímulos del medio similares ocasionen variantes similares determinadas por las propiedades de las enzimas escritoras, lectoras y borradoras de histonas y la metilación del DNA.

2.1.1 Especificaciones del modelo

Al ser un fenómeno carente de explicación la manera en que los organismos varían su fenotipo en respuesta al ambiente con genotipos similares, propongo un modelo basado en agentes, donde implemento los procesos fundamentales de los organismos. Con el fin de intentar identificar con más detalle los procesos epigenéticos desde el nivel molecular hasta su repercusión evolutiva en las poblaciones. Los puntos a considerar son los que producen un comportamiento evolutivo, los cuales son: una relación genotipo/fenotipo, el efecto del medio sobre el fenotipo, la reproducción, la densodependencia, la recombinación, mutaciones y muerte de los agentes (Ángeles Uribe, 2012). Además en el modelo se integraron los procesos epigenéticos pensando en la metilación del DNA y la acetilación de histonas por medio de su funcionalidad, es decir, cambios en la manera en que se regulan los módulos genéticos como respuesta a un estímulo ambiental. Para esto, cada agente presenta una ontogenia desarrollada a partir de una red de regulación genética. Esto es con el propósito de entender la dinámica de la herencia de las características que aparentemente son epigenéticas debidas a un estímulo ambiental y como la variación fenotípica se puede presentar de diversas formas.

El programa se construyó en Lazarus 1.8.2 en Linux Mint. El modelo, en un principio se basó en la propuesta de (Chen & Weng, 2011) quienes plantean el funcionamiento de autómatas para las interacciones entre genes. Sin embargo, se modificó por la constitución de los genes, para considerar el estado epigenético. Para simular la ontogenia se suman los genes. Se considera que la suma total de los genes es cercana a un valor que se establece por medio del núcleo central de regulación. Esto ya que el valor de los genes es distinto dependiendo del nivel de regulación genética en que se encuentre. Se

implementó para cada agente un genoma, que a partir de un proceso ontogenético desarrolla un fenotipo y por último una población de agentes con el fin de diferenciar los cambios fenotípicos debido a cambios en el genoma, de las modificaciones epigenéticas a partir de los estímulos ambientales.

Genes y replicantes

Por replicante se debe entender el sistema gen-proteína, esta parte contempla el funcionamiento de traducción, y la parte de la ontogenia. que se establece por la relación que tiene cada gen con su correspondiente proteína, además del efecto que tiene sobre otro gen apegado al modelo de reclutamiento de la transcripción (Hahn & Young, 2011).

Los genes fueron implementados con dos estados correspondientes a prendido y apagado 0 y 1 respectivamente. El estado de activación presenta diversos valores que pueden ser modificados por mutaciones o variaciones epigenéticas. En cuanto a las modificaciones epigenéticas las metilaciones se consideraron sólo en la región promotora lo que ocasiona el apagado automático del gen al no reconocer la región promotora del mismo. Por último, las mutaciones en los genes pueden cambiar el valor del gen sumando o restando 1, este modelo sólo considera mutaciones puntuales como la transversión o la transición de bases. Los genes se implementaron como máquinas de estado, de la siguiente manera (Figura 1):

- El estado cero se refiere al estado potencial de activación. Biológicamente es un estado sin metilación en el DNA ni condensación de la cromatina, el cual es receptivo para la maquinaria transcripcional y los factores de transcripción.
- Del estado cero se puede pasar al estado uno, lo que corresponde al inicio de la transcripción.
- En el estado uno, si existe epigénesis el valor del gen puede variar, lo cual corresponde a la regulación por epigénesis.
- Las redes de regulación están constituidas por genes y se consideran igualmente como máquinas de estados que dependen de los valores de los genes.
- La suma total de los estados de las redes de regulación es la que establece el valor del fenotipo, esto con el fin simular la ontogenia.

Para hacer la diferencia entre la jerarquización de los módulos de las redes genéticas reguladoras, los valores iniciales de los genes para cada módulo son distintos. Los de mayor valor corresponden al

núcleo central de regulación y van disminuyendo su valor conforme a los niveles. Este razonamiento se fundamenta en la robustez de los niveles jerárquicos. Así mismo, un cambio en los genes del núcleo tendrá mayor variación que uno en la batería de genes. De tal forma si por medio de mutaciones o de variantes debidas a epigénesis se sale del rango de fenotipos posibles se produciría un fenotipo letal.

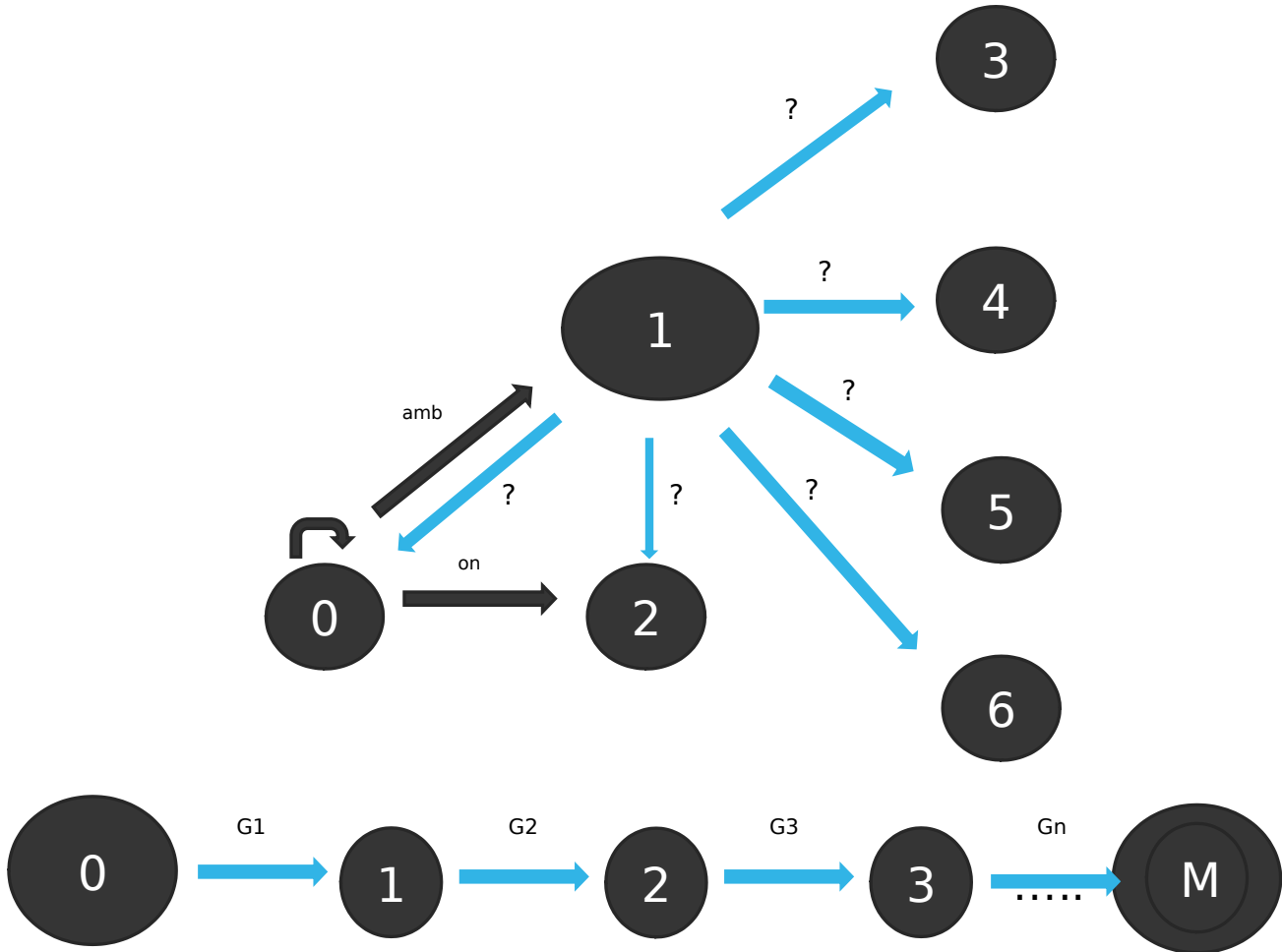


Figura 1. Representación de los autómatas. Arriba. Se considera el funcionamiento del autómata replicante, el cual es el sistema gen-proteína. En presencia de epigénesis pasa al estado uno desde donde puede modificar su valor. Sin epigénesis se obtiene el valor establecido del gen dentro del módulo de la red. Abajo. Es el autómata de los módulos, se considera la suma de los valores de los genes lo que produce el estado final.

Agentes

Cada agente cuenta con su propio genotipo, que es un arreglo de genes y su fenotipo que se genera a partir de un proceso ontogénico llevado a cabo por la red de regulación genética, la cual está compuesta de módulos. La red genética se establece por los valores iniciales del genoma de cada agente. Los módulos considerados en el modelo de regulación son: el núcleo central de regulación, redes de identidad de carácter, y batería de genes (Davidson & Erwin, 2006). Por lo cual, se

implementa un módulo de inicio del desarrollo y dos módulos de redes genéticas de identidad de carácter que finalmente establecen los caracteres (Figura 2).

La red genética reguladora de la ontogenia de cada agente está sujeta a alteraciones por medio de los estímulos ambientales, lo que genera cambios aleatorios simulando el efecto de las metilaciones en los promotores o el empaquetamiento de los genes. Por otra parte, cada agente se ve afectado por el ambiente dependiendo de su fenotipo, lo cual se establece por la probabilidad de reproducirse ya sea de forma sexual o asexual. La probabilidad de reproducirse está establecida por la función de estrés ambiental considerando la cantidad máxima de descendientes y el valor del fenotipo.

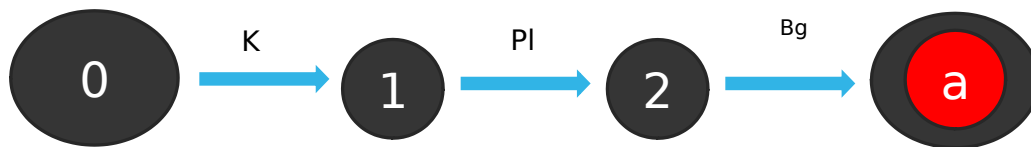


Figura 2. Autómata de ontogenia. EL valor total de cada módulo establece un cambio de estado los cuales en última instancia dan el valor total del fenotipo a.

Población

El modelo funciona a nivel poblacional, se cuantifica el número de individuos en la población con un fenotipo determinado en respuesta a los cambios de los estímulos ambientales y el estrés ambiental. Cada agente o pareja de agentes tiene una tasa de reproducción por período reproductivo. La reproducción sexual en la población implica el proceso de recombinación.

2.1.2 Funcionamiento del programa.

El objetivo del programa es realizar simulaciones con el fin de responder y entender como las modificaciones epigenéticas pueden contribuir a la evolución de los caracteres. Por otra parte, con los datos obtenidos se realizó un modelo matemático de la dinámica evolutiva de los agentes. El fin del modelos es describir la aparición de los caracteres en el tiempo, para entender como es posible y de que depende la probabilidad de que las homoplasias sean convergencias o paralelismos. Se espera que la reaparición de un carácter pueda ser explicada por una conformación diferente dentro del módulo de establecimiento del carácter, debido a modificaciones epigenéticas. Para lo cual en el programa se pueden modificar los valores de la tasa de mutación, estrés ambiental, el efecto de la epigénesis sobre las características y el número de períodos reproductivos. Por último, al inicio el valor de fenotipo está

determinado por sólo el genotipo y la población abarca todo el espacio fenotípico posible. A partir de ahí comienza la dinámica evolutiva.

La tasa de efecto epigenético se establece al inicio de las simulaciones. El valor dado para cada tasa implica el número total de genes que se modificarán de forma aleatoria por agente por ciclo, siempre y cuando sea posible. La mutación cambia el valor del gen en cada ciclo. Cabe destacar que la variación debida a la epigénesis se ejecuta durante el tiempo de la ontogénesis de los agentes, mientras que las mutaciones se llevan a cabo terminado el proceso, antes del ciclo de reproducción. Por lo tanto, se hace posible que se establezcan diferentes redes de regulación genética.

El valor de la probabilidad reproductiva se establece mediante una función gaussiana donde

$$Pr = \frac{e^{-(a-a_0)^2}}{s^2}$$

Pr: Probabilidad de reproducción

a: Fenotipo

El valor de estrés ambiental se establece con el de número máximo de hijos.

$$Se = 1 - N_h Pr$$

Se: Estrés ambientales

N_h: Número de hijos por agente

Finalmente, la selección se simula moviendo los picos de estrés ambiental, esto con el fin de determinar si las modificaciones epigenéticas pueden contribuir de forma evolutiva al desarrollo filogenético de las características y cuantificar de la manera más precisa posible las reversiones evolutivas. También es importante mencionar que se están concibiendo a los genes como máquinas de estado, donde la actividad reguladora que ejerce uno sobre otro crea módulos. De esta misma manera las redes reguladoras se piensan como autómatas realizados de genes. Dentro de este modelo una mutación estaría creando un estado nuevo en el autómata y dicho estado podría solucionar el problema de la reproducción ante el estrés ambiental.

2.1.3 Aspectos no considerados en el modelo

De forma preliminar el modelo en agentes no considera algunas características biológicas, por lo cual quedan problemas que no se pueden responder, a continuación enumero dichas características.

1. La ploidía, No se considera el número de copias de cromosomas, lo cual también puede estar afectando los estados posibles al tener más de un alelo igual o diferente. Por ejemplo, se ha visto que cambios epigenéticos como las metilaciones diferenciales en genes supresores de tumores u oncogenes pueden contribuir al desarrollo del cáncer.
2. No se considera un proceso de morfogénesis. La ontogenia realizada en el modelo sólo establece los valores para fenotipos, ya que el propósito del modelo es observar los cambios fenotípicos por las alteraciones epigenéticas y su contribución evolutiva limitada a la transmisión de las características.
3. La conceptualización del modelo sólo considera las metilaciones en los promotores simulando la regulación de cierto tipo de genes en animales que corresponden a los que tienen islas CpG en los promotores. Cabe mencionar que la regulación genética en los animales no es igual para todos los genes ya que algunos se regulan por regiones propias de reconocimiento a la polimeraza como la caja TATA (Sandelin et al., 2007). Por otra parte, las plantas también se regulan por medio de las metilaciones en los interruptores genéticos. Sin embargo, las metilaciones en las plantas no son específicas en citocinas de las regiones CpG sino que también pueden ocurrir en secuencias de CXG, CXX, donde la X es cualquier base (Ito, 2014). Actualmente no existe una explicación de por qué en plantas se metilan otras regiones además de las islas CpG. Podría ser por la presencia de una metil-transferasa específica para esas regiones. Sin embargo, otra posible explicación, es a causa de la ploidía, lo que deja la regulación genética a otro nivel, es decir, que al ser el número de juegos alélicos en plantas mayor que dos, no se presentó una presión de selección directa sobre el reconocimiento de las regiones promotoras como ocurre con la especificidad de las metilaciones en animales. Además la estabilidad morfológica en animales es muy susceptible a perturbaciones, por lo cual, se seleccionó un dominio de reconocimiento más estricto que en plantas. De esta forma se podría decir que la estabilidad morfológica en animales podría estar en parte dada por la regulación genética por metilaciones.

Capítulo 3. Resultados

Caso 1. Mutaciones y evolución

Movimiento fenotípico. En esta parte se comprobó si el modelo presenta la dinámica evolutiva, en la cual la variación es aportada por los cambios genéticos. Se realizaron simulaciones donde el estrés ambiental es desplazado, con tasas de mutación distintas (5, 10, 20, 40 y 60) para cada simulación y con tasa de cambio epigenético de 0. Los resultados concuerdan con la dinámica evolutiva esperada, hay un desplazamiento de la población hacia donde se dirige el pico de estrés ambiental, concordando el valor de estrés ambiental, con la frecuencia fenotípica dentro de la población (Figura 3). Como se esperaba si la tasa de mutación es muy alta (desde 40) la población se extingue.

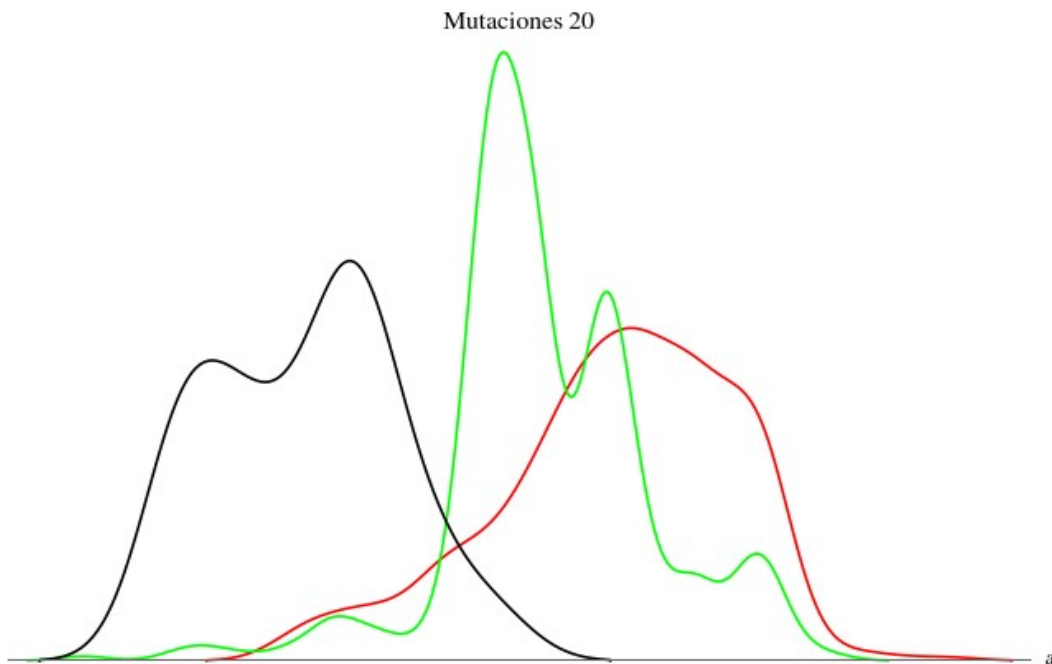


Figura 3. Representación de las frecuencias fenotípicas con tasa de mutación de 20. Representación del histograma suavizado. Se observa como hay un desplazamiento de la curva hacia donde se mueve el pico de estrés ambiental, el cual concuerda con la mayor probabilidad de reproducción.

Reversiones: En esta sección se probó si existe un comportamiento reversible de las frecuencias fenotípicas hacia un mismo valor debido a la variación genética. Se realizaron simulaciones con una tasa de mutación fija de 5, 10 y 20 con tasa de cambio epigenético de 0 para cada simulación. Para buscar las reversiones se movió el estrés ambiental a diferentes áreas donde se estabilizara la población y posteriormente se regreso al valor original de estrés ambiental. Los resultados que se esperaban es que no hubiera reversión, es decir, que la población no tuviera una forma similar. Se observó que el comportamiento de la población para reingresar al pico previo de estrés ambiental es por una ruta

fenotípica diferente. Por lo tanto, se puede decir que no existe reversibilidad en las mutaciones, lo que implica que las convergencias evolutivas son dirigidas por el medio y las mutaciones son estocásticas.

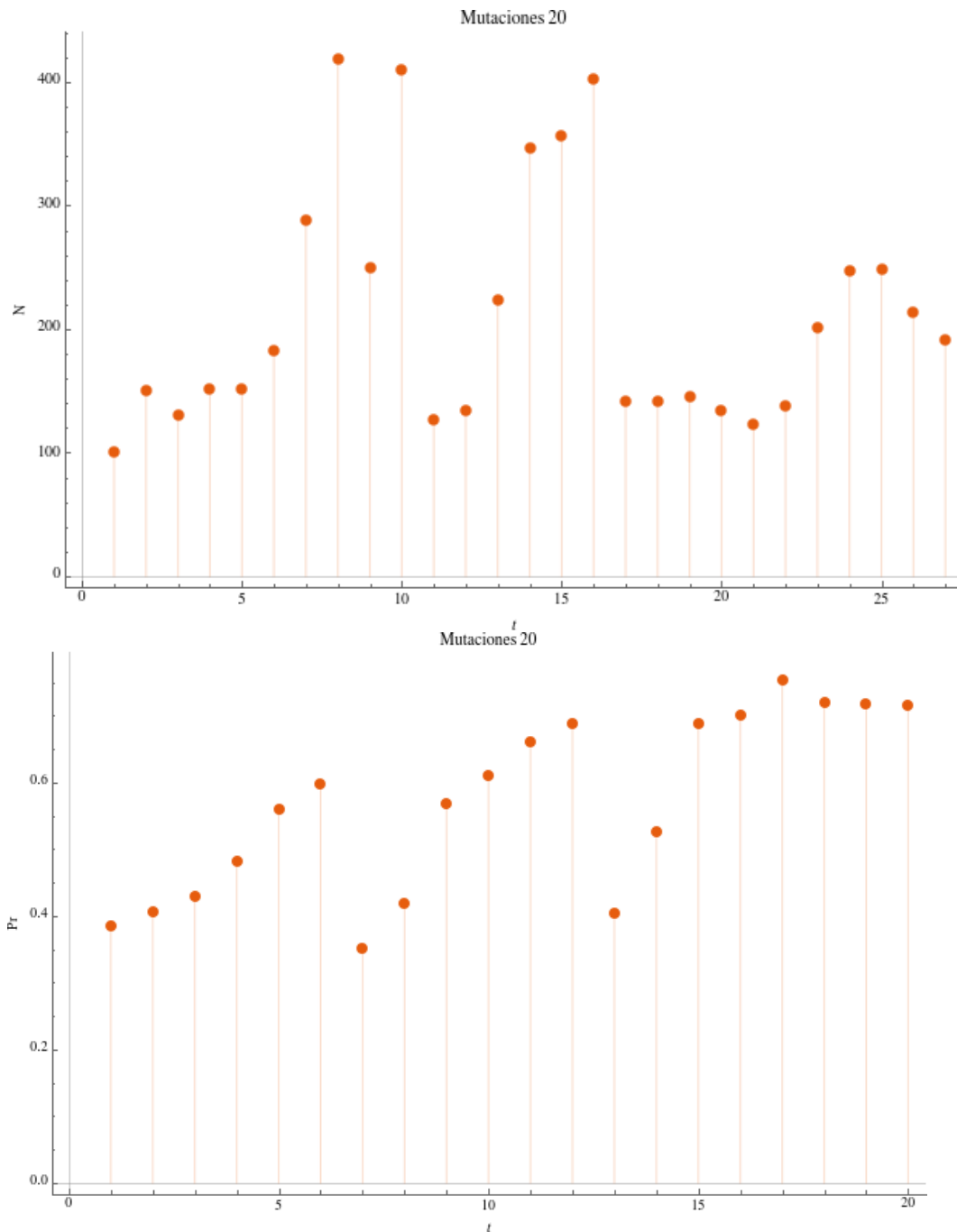


Figura 4. Arriba. Población por generación. Abajo. Cambio en la probabilidad de reproducción por generación.

Modelo *Peppered Moths*. Con el fin de probar si el comportamiento observado en el modelo basado en agentes propuesto concuerda con otros modelos se realizaron simulaciones en NetLogo 5.3.1-64. Las

simulaciones fueron con el modelo de *Peppered Moths* que consiste en la simulación de una población de polillas en un ambiente que cambia constantemente de contaminado a no contaminado por ciclos definidos. Los ciclos de contaminación y no contaminación fueron alternándose en las simulaciones, la tasa de mutación fue fija (10, 20 y 40) en cada simulación. Los resultados muestran un comportamiento similar al obtenido en el modelo basado en agentes propuesto aquí (Figura 5). Lo anterior sugiere que cuando el cambio es debido a mutaciones no existe reversibilidad y para volver a un estado de estrés ambiental previo es necesario tomar una ruta evolutiva diferente, es decir, el resultado es una convergencia.

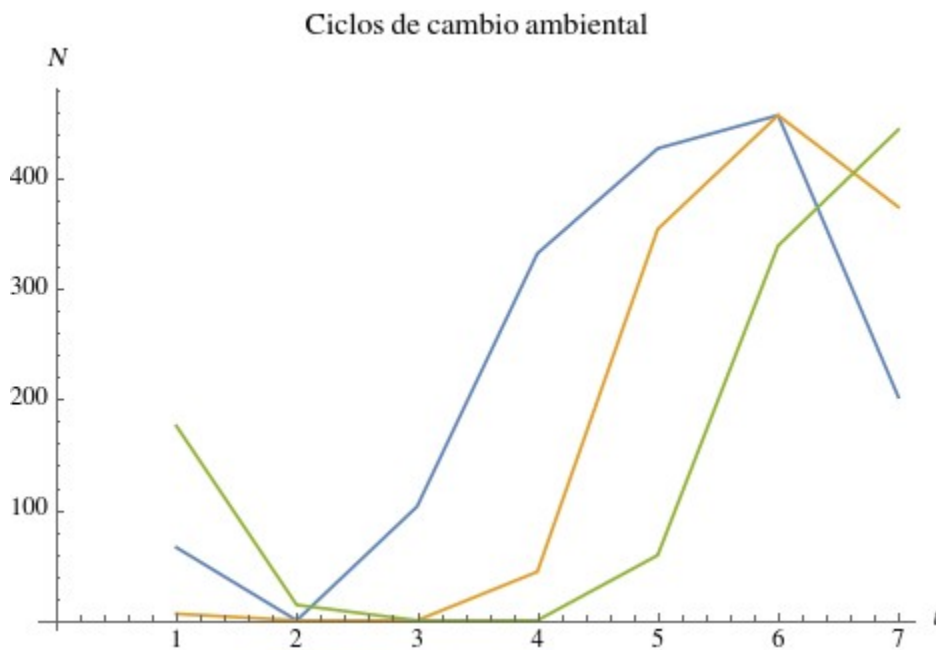


Figura 5. Cambio de la población de polillas por generación. Cada color simboliza un ciclo diferente de contaminación y estabilización poblacional. Se observan brincos y caminos diferentes lo que sugiere un comportamiento histerético.

Caso 2. Epigénesis y evolución

Movimiento fenotípico. El objetivo de este apartado fue comprobar si la epigénesis puede funcionar como fuente de variación y de esta forma contribuir a los cambios evolutivos. Se realizaron simulaciones en el modelo de agentes, en las cuales hubo un desplazamiento del valor de estrés ambiental, la tasa de cambio epigenético fue distinta en cada simulación (5, 10, 20, 40, 60) y la tasa de mutación fue de 0 para todos los casos. Los resultados muestran que cuando la epigénesis es la fuente de variación, los organismos están restringidos a un área fenotípica (Figura 6), lo cual se observó hasta un rango de 20 de la tasa de cambio epigenético. Cuando la tasa de cambio epigenético es muy alta al

igual que con las mutaciones, la población tiende a la extinción de manera apresurada. Por otra parte, se observó que cuando el estrés ambiental se comienza a distanciar del rango de posibilidades de variación fenotípica la población se extingue. Cabe mencionar que para los valores de 40 y 60 la población se pierde rápidamente, probablemente debido a la inestabilidad del procedimiento de ontogenia, que es el que da el valor del fenotipo en el modelo.

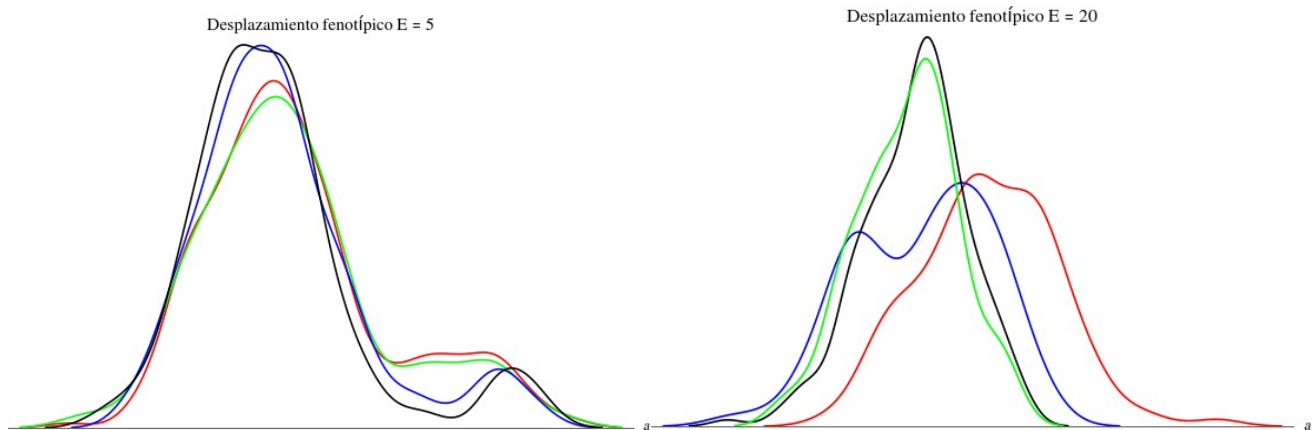


Figura 6. Desplazamiento de las frecuencias fenotípicas de la población en diferentes generaciones con distintos valores de estrés ambiental. Se representan los histogramas suavizados de las frecuencias fenotípicas. El histograma de color rojo es el de la generación en el tiempo 1 cada color corresponde a un valor distinto de estrés ambiental. Izquierda. Tasa de cambio epigenético $E=5$. Derecha. Tasa de cambio epigenético $E=20$.

Reversiones: Al igual que con las mutaciones, se probó si existe un comportamiento reversible de las frecuencias fenotípicas hacia un mismo valor debido a la variación epigenética. Debido a que el desplazamiento en el espacio fenotípico por epigénesis está restringido, la variación del estrés ambiental fue baja (cambio de 5 y 10), para los valores de la tasa de cambio epigenético se probaron valores de 5, 10 y 20 y la tasa de mutación fue 0 para cada simulación. De la misma manera que con la prueba de las mutaciones, se estabilizó la población para después desplazarla a otro pico de estrés ambiental y posteriormente regresar al estado inicial. Se observó que no hay una variación grande en los cambios poblacionales, no obstante, esto podría ser causado porque la población mantiene cierta variabilidad genética, la cual se podría estar perdiendo a causa de la falta de mutaciones (Figura 7). En cuanto a la capacidad de reversibilidad de la población como consecuencia de los cambios epigenéticos, aparentan tener reversibilidad las variaciones fenotípicas ocasionadas por epigénesis. Esto se dice ya que no hay variaciones grandes entre las frecuencias fenotípicas y el comportamiento poblacional entre las generaciones de los diferentes estados.

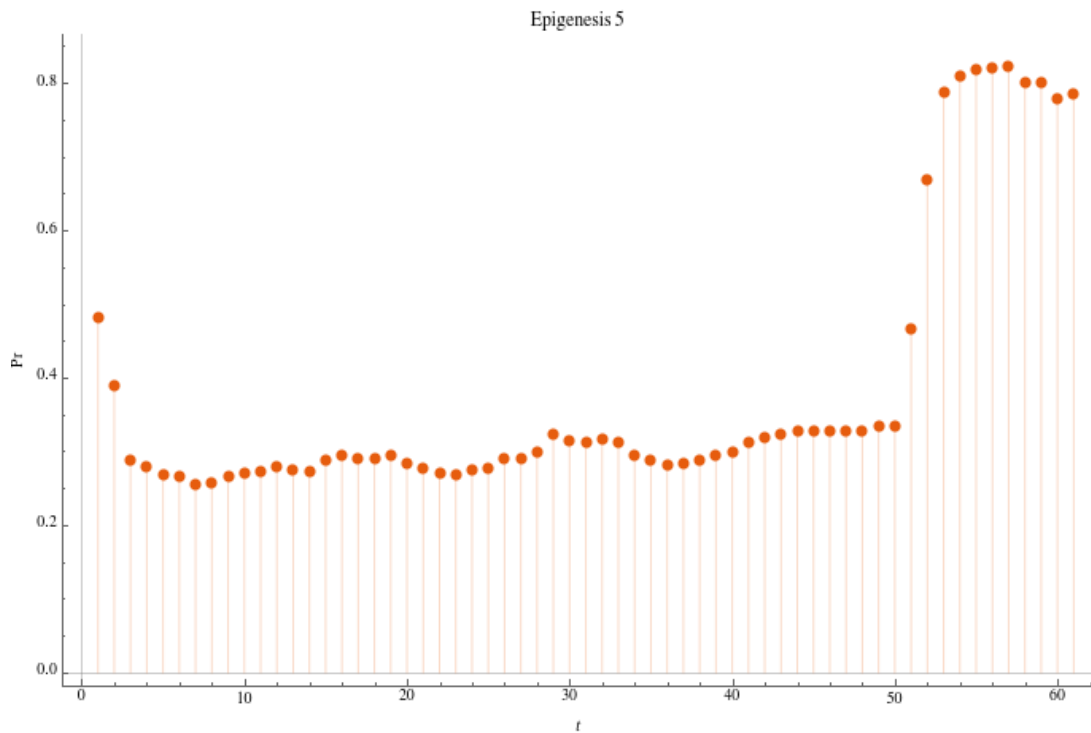
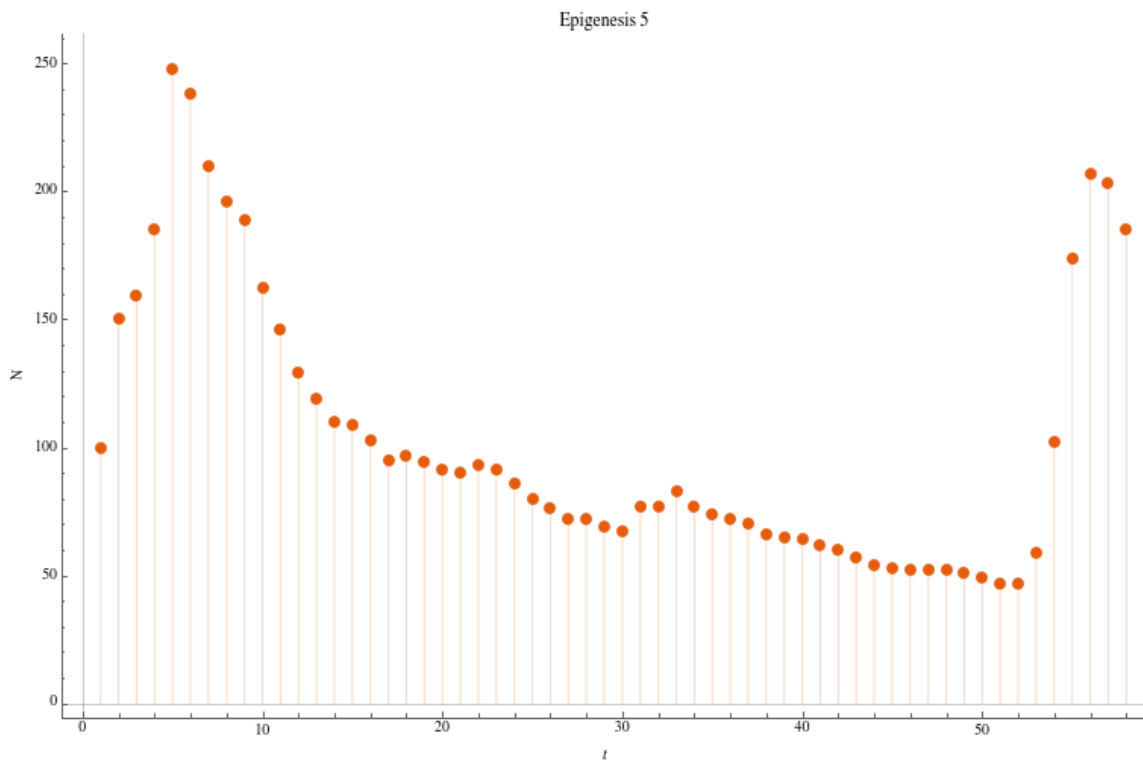


Figura 7. Población por generación. Abajo. Cambio en la probabilidad de reproducción por generación. Se puede observar que el comportamiento es muy diferente a cuando sólo hay mutaciones. Se observa que cuando hay un cambio en el medio (generación 11) se tarda en recuperarse la generación hasta que regresa al valor inicial del medio, que fue donde se estabilizó primero.

Caso 3. Mutaciones, epigénesis y evolución

Movimiento fenotípico. Por último, se realizaron simulaciones para analizar la acción conjunta de los cambios epigenéticos y los cambios genéticos. Éstas fueron en combinación de la tasa de mutación con diferentes valores (5, 10 y 20) y la tasa de cambio epigenético (5, 10 y 20) en sus diferentes combinaciones. Los resultados muestran que si hay un desplazamiento de los valores fenotípicos, lo esperado debido a las mutaciones, sin embargo, también se observó que las curvas de frecuencias fenotípicas tienen formas más irregulares, esto podría ser consecuencia de la epigénesis. Cabe mencionar que la estabilización a los diferentes estados de estrés ambiental con ambos tipos de cambios es más eficiente. Por ejemplo, se observó una respuesta más rápida en la estabilización cuando el valor de la tasa de mutación es bajo (5) y la tasa de cambio epigenético es de 10 o 20. Estas observaciones sugieren que quizá la epigénesis puede funcionar como un amortiguador para resguardar el mensaje genético en contra de perturbaciones ambientales.

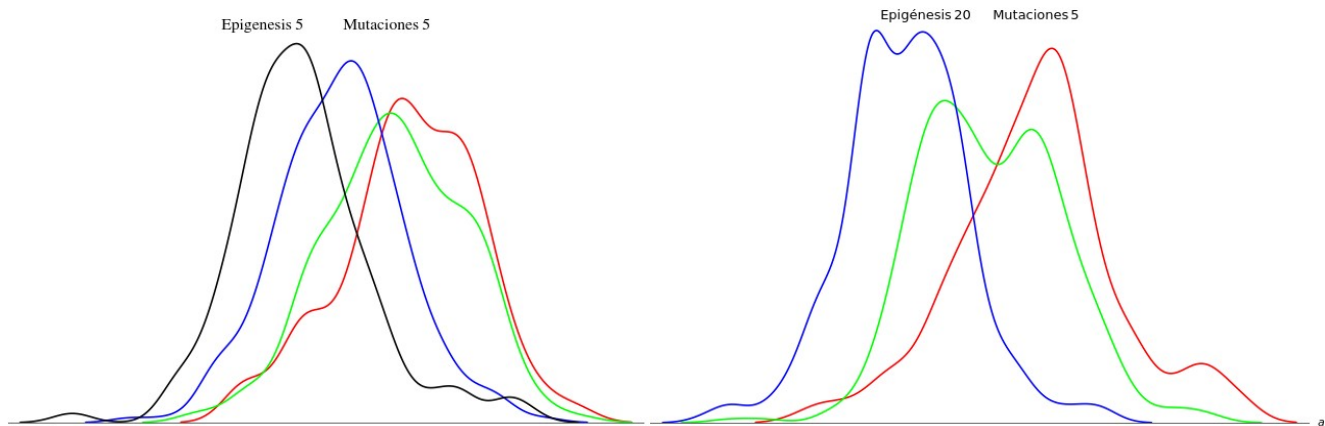


Figura 8. Representación del desplazamiento de las curvas de las frecuencias fenotípicas. Se muestran los histogramas suavizados. Izquierda Tasa de cambio epigenético $E=5$ y tasa de mutaciones $M=5$. Derecha. Tasa de cambio epigenético $=20$ y tasa de mutaciones $M=5$. En ambos casos se observa un desplazamiento de las poblaciones en la media.

Reversiones. En cuanto a este punto es difícil saber con certeza si existen reversiones, el comportamiento es similar al de las mutaciones, es decir, no existe reversibilidad, aún cuando la tasa de mutación es baja y la de epigénesis es alta.

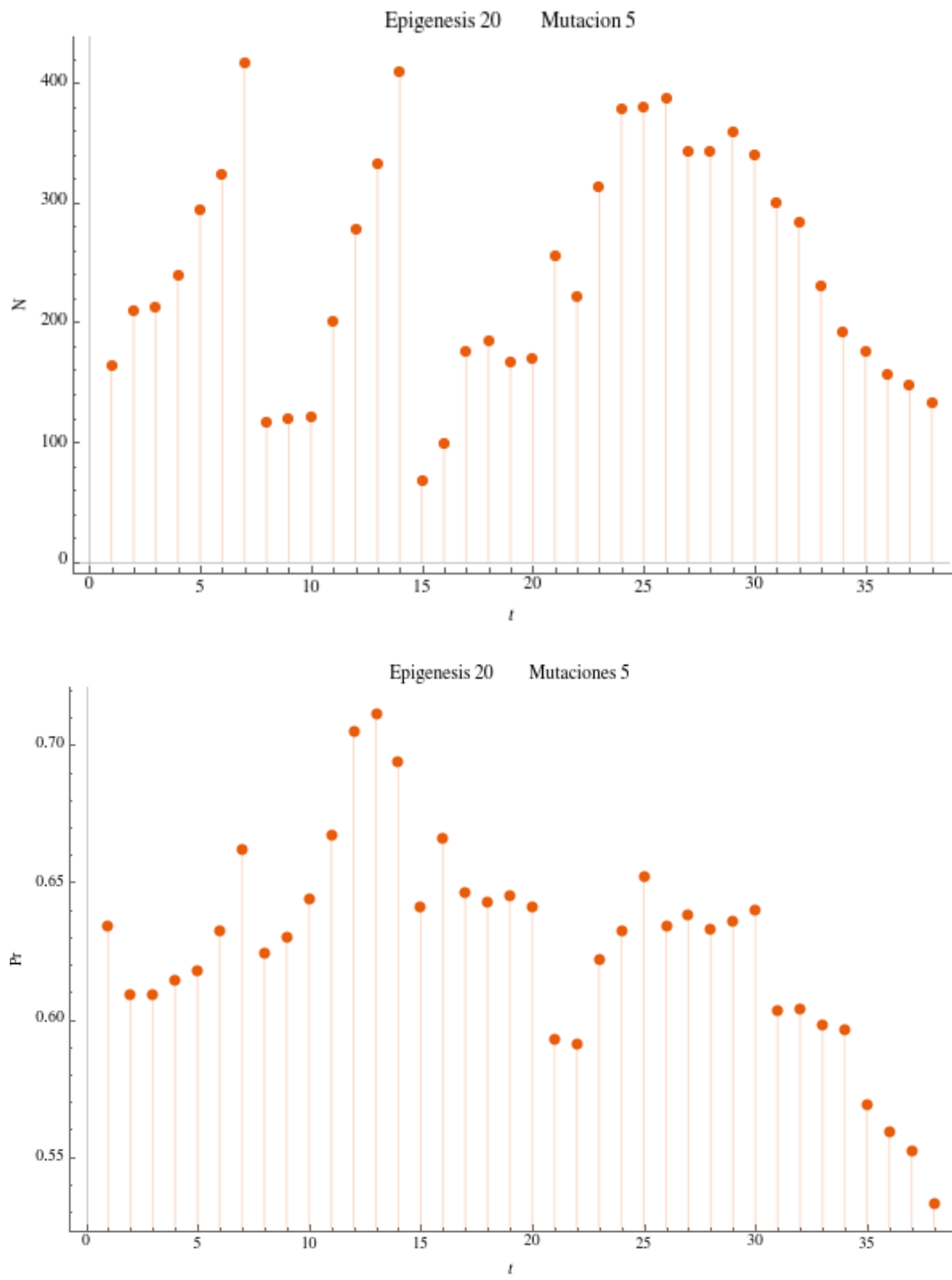


Figura 9. Arriba. Población por generación. Abajo. Cambio en la probabilidad de reproducción por generación. Se puede observar que el comportamiento es similar al de las mutaciones. Se observó una mejor respuesta al cambio del estrés ambiental. Los cambios rápidos en el medio a un lugar lejano del valor de estrés ambiental, ya no se pueden revertir, a partir de la generación 30

Capítulo 4. Acercamiento matemático a las reversiones evolutivas

La representación formal de los fenómenos naturales es parte del quehacer científico. La biología como ciencia no está exenta de los intentos, por parte de los investigadores, de formalizar los procesos dentro de su alcance. En consideración a esto, existe una lista inmensa de ejemplos donde la matemática ha ayudado a entender y describir procesos biológicos como el crecimiento poblacional, los cambios en las frecuencias alélicas dentro de las poblaciones, las transformaciones de las rutas metabólicas, etcétera. No obstante, en muchos casos la matemática sólo nos ayuda a describir los procesos, en términos formales, bajo condiciones concretas. Esto es debido a que un gran número de fenómenos y procesos biológicos cuentan con demasiadas variables e interacciones que dificultan su descripción formal. Además están sujetos a procesos recursivos y en muchas ocasiones perturbaciones aleatorias. El fenómeno estudiado en este trabajo contiene variables en diferentes niveles, sujetas al azar. Por lo tanto se enfatiza que esta parte del trabajo es un intento de modelar de forma matemática el cambio en los estados de carácter. La manera en que se realizó, fue con un modelo matemático que describe la recurrencia de los estados de carácter dentro de un grupo, el cuál presenta histéresis. El modelo se fundamenta en poner en tela de juicio la recurrencia de los estados de carácter dentro de los grupos en un marco evolutivo, por lo cual se espera que haya un comportamiento histerético como consecuencia de la dinámica evolutiva, bajo el supuesto de la falta de memoria de los cambios de estado del DNA debida a mutaciones.

4.1 Presencia de histéresis en procesos biológicos

Como tal, no existe una definición concreta de lo que se entiende por histéresis, sino que se hace referencia al comportamiento de irreversibilidad, el cual produce un bucle como consecuencia de los brincos en los puntos de equilibrio, es decir, regresar por otra vía. Por este motivo el concepto de histéresis se ha utilizado para describir fenómenos en el magnetismo, en la óptica y en las ciencias de materiales. Noori (2014) da una definición de histéresis para reducir la ambigüedad dentro de los estudios en las ciencias biológicas, menciona que: “un operador no lineal, multi-valuado es llamado histerético, si transforma los valores extremos de las funciones de entrada en una transición entre las ramas”. Debido a que la histéresis como fenómeno puede ocurrir en diferentes escalas espacio-temporales y que muchos procesos biológicos son sistemas dinámicos dependientes de memoria, no

lineares o multiestables es que la descripción matemática con un modelo de histéresis empieza a considerarse como candidata en los estudios de modelación para los procesos biológicos (Noori, 2014).

En muchos procesos biológicos la variación de las condiciones iniciales genera un cambio en el estado de las variables por una vía, y cuando las condiciones van regresando a los valores iniciales el sistema no regresa por la misma vía, y se forma un bucle de histéresis (Kopfová, 2006). Existen muchos ejemplos, donde se ha observado un comportamiento histerético en fenómenos biológicos como el crecimiento poblacional en bacterias y los bucles entre la oscilación del sistema presa-depredador (Kopfová, 2006); la transducción de señales en el ciclo celular con las proteínas reguladoras y apoptosis; aspectos fisiológicos, como las interacciones que se dan entre las neuronas y los astrocitos con respecto a los neurotransmisores, el regreso de la córnea a un estado previo al estímulo y el proceso de inspiración y aspiración en el intercambio de gases dentro de los pulmones (Noori, 2014). También se ha visto que la histéresis está presente en el funcionamiento de las redes genéticas reguladoras. Se ha observado que la histéresis es clave para entender los procesos biológicos oscilatorios, ya que coincide este comportamiento con lo que ocurren en una red de regulación de dos genes. Además Shu y Sanfelice mencionan que no puede haber un comportamiento oscilatorio sin histéresis (Shu & Sanfelice, 2014).

4.2 Homoplasias e histéresis

En esta parte de la tesis se intenta responder la pregunta de las reversiones evolutivas. Para lo cual se hace uso de los fundamentos biológicos desarrollados anteriormente en este mismo trabajo y de la explicación que llevó a la creación del modelo basado en agentes. Con ese fin es que se realiza un modelo matemático descriptivo que permite facilitar la comprensión de lo que sucede de forma natural.

Desde la perspectiva biológica, el modelo propuesto presenta una dinámica evolutiva, por lo cual se considera el crecimiento poblacional. Otro aspecto importante que se considera es la irreversibilidad de la evolución. Esta irreversibilidad está pensada en términos genéticos, es decir, se supone que los cambios genéticos debidos a mutaciones no tienen memoria, por lo tanto son irreversibles. Por otra parte los cambios debidos a mecanismos epigenéticos si son reversibles al no tener un cambio en el DNA, el cual funciona como un almacén del mensaje genético. Es importante hacer notar que los cambios en el DNA no presentan memoria, ya que una vez ocurrida una mutación, el estado anterior se

pierde. Con base en estas ideas se intenta modelar el cambio de los estados de carácter en las poblaciones biológicas a través de los cambio evolutivos.

Desde la perspectiva matemática se plantea un modelo logístico para el crecimiento poblacional. Este modelo basado en un razonamiento biológico se modificó con la intención de que presente histéresis. Se propone un modelo con histéresis, ya que un aspecto importante de la conceptualización de este fenómeno es la no-reversibilidad del mecanismos evolutivo como consecuencia de la falta de memoria del sistema. Esto quiere decir que una vez que ha ocurrido un cambio en el genotipo no hay manera de regresar al estado anterior más allá de la probabilidad de mutación por la base que ha sido cambiada. Además, se tomó como antecedentes los resultados de las simulaciones realizadas en el modelo “Peppered Moth” de NetLogo en el cual observó un comportamiento histerético.

Ec. 1
$$\dot{x} = r x \left(1 - \frac{x^2}{L}\right) + C$$

donde:

- $\dot{x} = \frac{dx}{dt}$
- r : tasa de reproducción
- L : capacidad de carga
- C : tasa de mutación

La función dada establece la dinámica de un carácter en el tiempo, en función de la tasa de mutación. Por tal motivo la interpretación de la variable de bifurcación C no debe ser tomada como el ingreso de individuos a la población. Por lo tanto, una interpretación biológica de C debe coincidir con la tasa de mutación, lo que hace posible interpretar la función en términos de qué tan probable en un tiempo dado es que surja un nuevo estado de carácter. Se puede modificar la Ec. 1 para que el valor de bifurcación sea dependiente del tiempo y se considere la tasa de cambio epigenético E , lo anterior supone que el estrés ambiental modifica las rutas de desarrollo al modificar la tasa de mutación u ocasionar variaciones por las alteraciones epigenéticas. También corresponde a variaciones en la tasa de mutación.

Ec. 2
$$\dot{x} = r x \left(1 - \frac{x^2}{L}\right) + (C_0 \pm E)$$

Con la Ec. 2 se propone dar una imagen general para entender la recurrencia de los estados de carácter. Se plantea que las convergencias evolutivas muestran un comportamiento histerético muy marcado ya que son debidas a mutaciones; mientras que las variaciones epigenéticas están contenidas dentro de un rango similar a la vía de cambio.

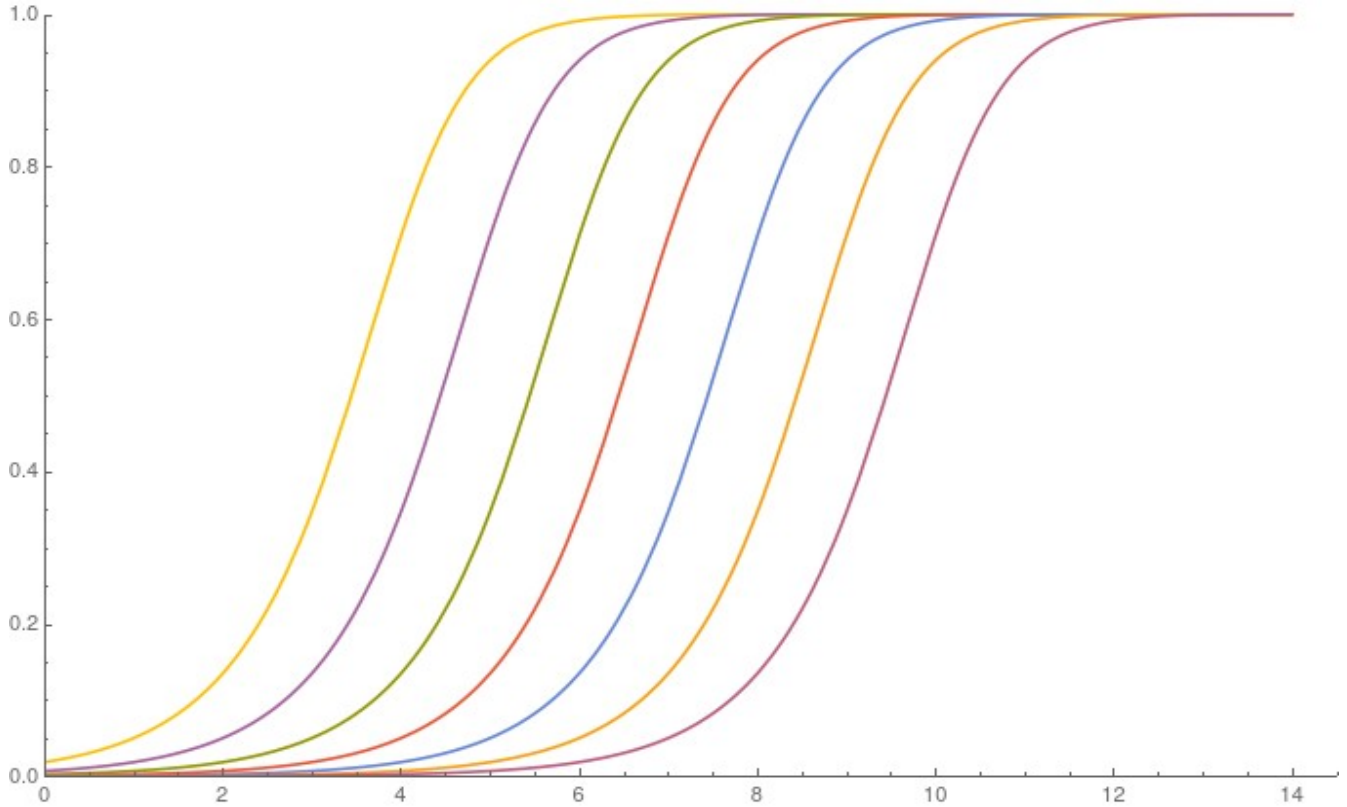


Figura 10. Soluciones de la Ec. 2. Se muestran las soluciones con diferentes condiciones iniciales. El carácter se dirige hacia un punto de equilibrio que debe corresponder con el valor del pico de estrés ambiental.

Capítulo 5. Discusión y conclusiones

En esta tesis se plantean dos preguntas, la primera ¿la epigenesis contribuye en la evolución de los caracteres? y la segunda ¿existe reversibilidad de los estados de carácter?

Antes de responder las preguntas es indispensable puntualizar cómo se está tomando la dinámica evolutiva. La dinámica evolutiva se entiende como un proceso no aleatorio, donde el camino del desarrollo del linaje está determinado por su medio a través de las presiones de selección, como se ha observado en Ángeles Uribe (2012) y coincide con el modelo basado en agentes propuesto aquí. Cabe aclarar que el mecanismo por el cual se lleva a cabo la dinámica evolutiva, es decir, las mutaciones, es estocástico. Además se plantea que los mecanismos epigenéticos también influyen en este camino (M. W. Ho & Saunders, 1979) promoviendo variación fenotípica, donde el reinicio durante la ontogenia y la frecuencia de los cambios ambientales son parámetros cruciales (Geoghegan & Spencer, 2013a). De esta forma las variaciones epigenéticas en la población pueden afectar las tasas de adecuación, tanto del genotipo como del fenotipo durante la selección, acelerando la tasa de adecuación (Klironomos et al., 2013). Esto a su vez, dirige el pensamiento a que puede haber evolución sin modificaciones genéticas, como proponen Geoghegan y Spencer en un modelo de genética de poblaciones con ponderaciones a la adecuación epigenética. Interesantemente los resultados de este modelo coinciden con lo esperado con cambios genéticos (Geoghegan & Spencer, 2012).

Hay una vasta colección de reportes donde se han observado las consecuencias de las modificaciones epigenéticas. Se puede decir que la conclusión de estos estudios es: “el efecto del estrés ambiental a través de las modificaciones epigenéticas influye en la dinámica evolutiva, de una manera similar a las modificaciones genéticas”. Sin embargo, no explican cómo un cambio sin repercusión en el DNA influye en la evolución o en su defecto, cómo la epigenesis aporta información a la ontogénesis. Si se hace uso de esta conclusión para intentar responder la pregunta ¿la epigenesis contribuye en la evolución de los caracteres?, entonces la epigenesis funge como un aspecto que provee variabilidad del mismo modo que las mutaciones. Esta perspectiva se pone en tela de juicio debido a las implicaciones que conlleva. Por ejemplo, se tendría que proponer una contraparte física por la cual se dé variabilidad además de las mutaciones. Por tal motivo, la solución que se le da a esta pregunta en este trabajo es con otra perspectiva. Se plantea que la funcionalidad a nivel molecular de la epigenesis es la variación de los estados en los genes. Como consecuencia de esta variación de los estados en los genes se modifican los caminos en las redes de regulación genética. Esto puede explicar el motivo de por qué en el estudio

de Turner se llega a un resultado similar con cambios genéticos o epigenéticos (Turner *et al.*, 2013). Lo que se plantea con esta perspectiva, a diferencia de suponer que la epigenesis provee información y mensaje a la ontogénesis, es lo siguiente: el mensaje e información están contenidos en los genes, la contribución de la epigenesis es cambiar la manera en que se lee el mensaje genético; por lo cual las diferentes rutas de lectura de los genes pueden llegar a ser rutas de desarrollo; por lo tanto cada ruta corresponde a una posición en el espacio fenotípico. De esta forma, la epigenesis está variando con el mismo mensaje, ocasionando alternativas diferentes, dando un resultado similar que los cambios genéticos en el espacio fenotípico. No obstante, en este modelo se supone que todas las combinaciones entre genes son posibles. Sin embargo, desde una perspectiva biológica, esto no es cierto. En principio los factores de transcripción cuentan con cierta especificidad en sus dominios y no todas las posibilidades son viables durante la embriogénesis.

El desarrollo conceptual que se utilizó para resolver el problema presentado arriba cuenta con el uso de las redes de regulación genéticas, más precisamente con la construcción jerárquica usada en el modelo de agentes, elaborado en este trabajo, y realizada por Davidson en Davidson & Erwin, 2006. Con este modelo se puede puntualizar que existen módulos en las redes de regulación genética, los cuales presentan cierta robustez a los cambios genéticos. Además una alteración en la lectura de ciertos módulos podría ser letal. Por otra parte, considerar que existe un núcleo central de regulación implica aceptar que existe una trayectoria de desarrollo que establece el patrón estructural de los organismos. A su vez la jerarquización en niveles de regulación de las redes permite que ciertos módulos establezcan unas características, ya sean metabólicas o morfológicas. Esto se puede pensar como las redes genéticas de identidad de carácter. Con ayuda de estos conceptos y el modelo de agentes planteado se pretende esbozar una explicación: “la variación fenotípica dentro de un mismo linaje debida a la epigenesis es consecuencia de los cambios en los estados de los genes, lo cual repercute en la lectura de las redes de regulación genética que presentan la variabilidad intrínseca para permitir dichas variaciones”. Visto de esta forma, las redes de identidad de carácter y las de baterías de genes son candidatas ya que son las que se pueden permitir en algún punto dar este tipo de variaciones. Es así que se llega al barrido de los diferentes valores del fenotipo con el mismo genotipo, donde cada variante fenotípica representa una solución al ambiente.

Hasta este punto se desarrolló una explicación de las variantes fenotípicas debidas a los estímulos ambientales que promueven epigenesis. Pero queda en duda si estas modificaciones son suficientes durante la embriogénesis para promover cambios evolutivos, o si la epigenesis sólo es un fenómeno

que permite la plasticidad fenotípica posible de acuerdo a los niveles de robustez y variabilidad en las redes de regulación genética. Para responder este punto es necesario tomar en cuenta la posibilidad de herencia de la epigénesis. Como se expuso anteriormente en este mismo escrito, los factores epigenéticos no son heredables del todo. En la reproducción asexual celular por medio de la DNA-metiltransferasa 1 se mantienen las metilaciones; mientras que en la reproducción sexual se ha observado que hay un reinicio total de las marcas en la regulación genética. Cabe mencionar que la discusión está orientada hacia organismos que presenten una embriogénesis. Entonces la pregunta a responder es ¿cómo aspectos que no son heredables, del todo, alteran las trayectorias evolutivas? Lo primero que hay que establecer para responder esta pregunta es de qué manera se desplazan los grupos en la sábana de posibilidades del espacio fenotípico. Retomando la misma perspectiva enunciada arriba se plantea que el movimiento a lo largo del espacio fenotípico es debido a los cambios genéticos, mientras que la epigénesis abre una vecindad de posibilidades fenotípicas con el mismo genotipo (Figura 11). Por lo tanto, se plantea que el tiempo de duración y la frecuencia de dichos cambios son de suma importancia, lo cual concuerda con lo planteado en Geoghegan y Spencer, 2013a, quienes mencionan que la frecuencia de los estímulos es un parámetro crucial. Entonces una manera en que la epigénesis puede contribuir a la evolución es en función de la frecuencia de los cambios epigenéticos, los cuales pueden favorecer la probabilidad de que ocurra una mutación que establezca una vía determinada de desarrollo durante la embriogénesis. Este punto intenta aclarar a que se deben las modificaciones fenotípicas. Por otra parte, es importante considerar que la epigénesis puede fungir como un extra sobre la adecuación de los genotipos, más que como un proceso generador de formas o estados de carácter.

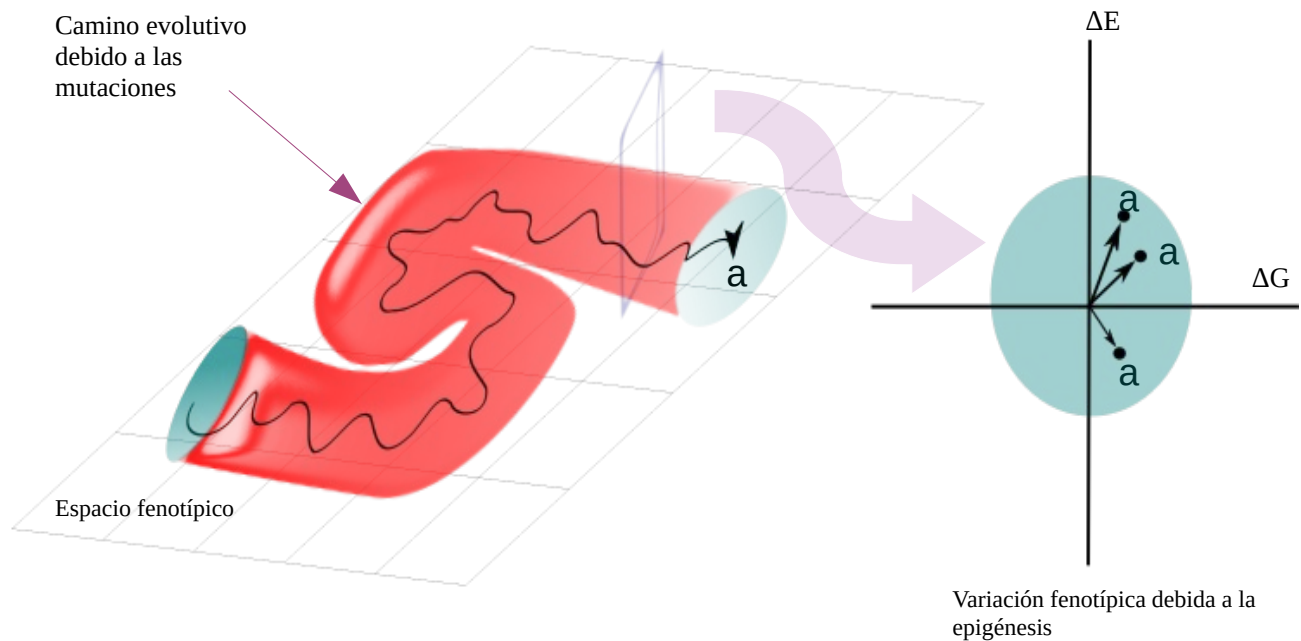


Figura 11. Representación del movimiento fenotípico en la sábana de posibilidades. La trayectoria del tubo rojo representa el camino generado por los cambios genéticos. El área del círculo es una fotografía en un momento determinado y las *a* representan las posibilidades del valor del fenotipo debido a epigenesis. Se ejemplifican las diferentes posibilidades del fenotipo (*a*) en un tiempo determinado.

Una vez establecida una posible explicación de la epigenesis afectando la evolución, falta considerar las implicaciones que trae consigo, con lo cual se intenta dar respuesta a la pregunta de las reversiones evolutivas. En este trabajo, se propone que las homoplasias pueden ser explicadas en cierto grado por epigenesis. Esto ayuda a comprender más el proceso evolutivo de los caracteres, ya que es un intento de integrar la perspectiva poblacional junto con la perspectiva ontogenética. Al considerar el planteamiento realizado donde los módulos de las redes genéticas reguladoras pueden ser alteradas en las rutas del desarrollo, se puede suponer algunos procesos. Por ejemplo, en el caso de las reversiones la ley de Dollo, dice que la probabilidad de reintegración de los cambios sucedidos durante la embriogénesis es muy baja. Sin embargo, al considerar que sólo fue una modificación en el patrón de lectura de cierto módulo de una red genética, entonces la probabilidad de retomar esa vía de desarrollo no menos baja, a comparación de una reintegración total. Por otra parte, en cuanto a los paralelismos y las convergencias se considera que en mayor medida son debidas a cambios genéticos, Es importante recalcar que no todas las homoplasias se pueden explicar puramente con epigenesis. Esto concuerda con lo enunciado por Hall, 2007, quien menciona que desde una perspectiva del desarrollo las convergencias son debidas a la formación de nuevas rutas de desarrollo Además, en los paralelismos las

variaciones en rutas ya existentes podrían ser debidas a procesos epigenéticos, de la misma forma las reversiones. En este sentido al fusionar las hipótesis sobre el origen de las homoplasias a través de la línea evolutiva, principalmente los modelos del desarrollo tanto heterocrónicos como secuenciales, y el potencial evolutivo canalizado se puede alcanzar una explicación más completa sobre las reversiones. Lo primero que hay que notar es que el potencial evolutivo canalizado se puede pensar como las redes genéticas reguladoras y que los parámetros críticos serían, la frecuencia del cambio epigenético y el tiempo de ocurrencia. Siendo así, entonces “los organismos dentro de las poblaciones biológicas presentan un potencial evolutivo canalizado que depende del entramado robustez-variabilidad de sus redes de regulación. Ya sea en forma temporal (heterocrónica) o secuencial, las cuales al presentar alteraciones epigenéticas debidas al ambiente son vulnerables a establecer una vía de desarrollo nueva. Cuando el estrés ambiental es desplazado a un valor previo, o incluso otro, donde ese estado de carácter no esté bajo presión es posible, en función de la tasa de mutación o las modificaciones epigenéticas, regresar a un estado ancestral del carácter”. Este razonamiento es el que se siguió para realizar el modelo de histéresis. En este modelo se propone describir un poco el comportamiento de la evolución de los caracteres, es por eso que depende de la tasa de mutación, donde el comportamiento que no está explicado por los parámetros de la dinámica poblacional ni la tasa de mutación se pueden entender como afectaciones epigenéticas.

Otro aspecto importante que se notó, es que la funcionalidad de la epigénesis no sólo se restringe a la capacidad de variación, al alterar las rutas de desarrollo, sino que también puede actuar como un amortiguador. En este sentido se propone que al proveer de cambios fenotípicos pequeños, el genotipo pueda evitar alteraciones extendiendo las posibilidades que se abarcarían con sólo la posibilidad de la variación genética. De esta manera al no ser necesario cambios en la secuencia del genotipo se está amortiguando frente a perturbaciones ambientales pequeñas, y así regresar al valor fenotípico previo (Figura 12). Por tal motivo, se propone que otra funcionalidad de la epigénesis en la evolución es “evitar modificaciones en el genotipo al amortiguar por medio de las variaciones permitidas, para hacer frente a perturbaciones ambientales”. No obstante, este aspecto no sólo se presenta en el periodo de gestación, sino que es el mecanismo que explica la plasticidad fenotípica en los organismos durante el tiempo de vida posterior al nacimiento.

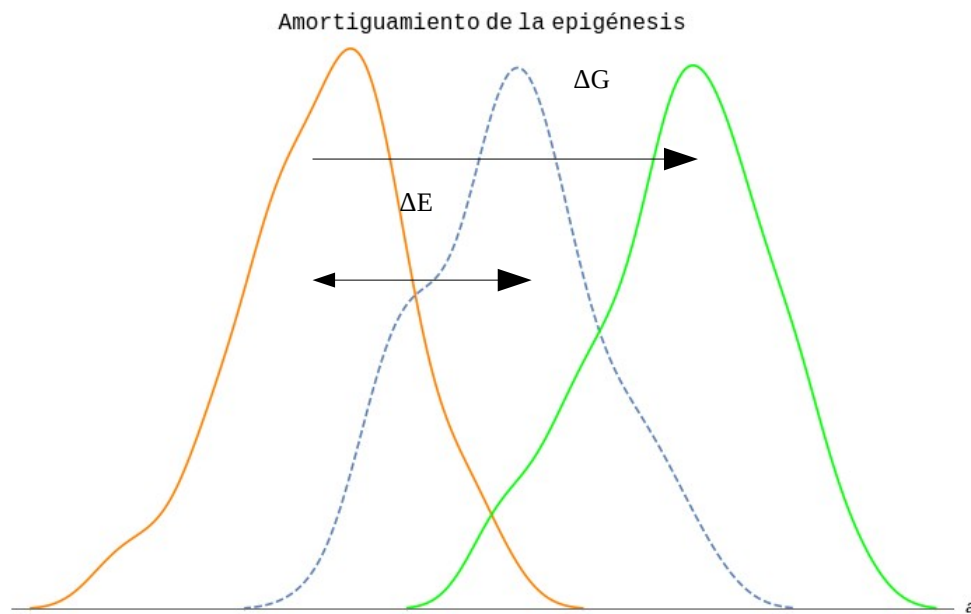


Figura 12. Representación de las diferencias en los cambios genéticos y epigenético. Se ejemplifica como al ser cambios epigenéticos puede regresar al valor del fenotipo previo, mientras que al ser un cambio genético sólo va en una dirección.

Por último, cabe mencionar que un aspecto importante que se tomó en cuenta en el desarrollo de esta tesis es el discurso que envuelve al concepto de epigenética. Desde un punto de vista actual, dentro de la biología molecular y celular se piensa la epigenesis como los mecanismos moleculares que afectan la regulación genética. Sin embargo, como se expuso anteriormente el concepto nació con otro propósito. Nació con ánimos de dar una explicación más allá de la genética a los procesos que originan el fenotipo, basado en las interacciones de los genes y sus productos (Waddington, 1960). La forma en que se utilizó el concepto de epigenesis intenta consolidarlo, al tomar las aportaciones de la biología molecular como una contraparte física y química del fenómenos que intentó explicar en un momento. Si se piensa de esta forma, se puede pensar en fenómenos como el de ortogénesis y canalización con aspectos de las redes genéticas reguladoras. Además el ambiente fungiría como un elemento que aporta información no determinista al proceso de ontogenia.

De esta forma, al juntar todo lo expuesto hasta este momento, la propuesta principal de este trabajo es la siguiente:

la epigenesis modifica de forma aleatoria las vías del desarrollo, lo que produce un cambio en la topología de las redes genéticas reguladoras, ocasionando un barrido de fenotipos con genotipos similares. Siempre y cuando el estímulo se dé durante el proceso de embriogénesis, con cierta frecuencia, existe la posibilidad de que se

establezca una determinada ruta de desarrollo moviendo el fenotipo en dirección a un pico adaptativo. Posterior a eso y como consecuencia de la dinámica evolutiva, la población puede dirigirse hacia ese valor de adecuación. Al ser una modificación en la lectura de los módulos de las redes de regulación, es posible tener una reversión del carácter.

Un resumen de las implicaciones de la propuesta se presenta a continuación:

1. Las modificaciones epigenéticas alteran los estados posibles dentro de una red de regulación genética, más no crean estados nuevos. Por lo cual, se puede suponer que entre más grande sea la red genética reguladora se encuentran más estados ocultos durante la embriogénesis. Es por eso, que existen las variantes fenotípicas en la población debidas a cambios epigenéticos durante el desarrollo.
2. La estabilidad del genoma está dada en función de su tamaño, entre más grande sea el genoma es más estable a perturbaciones, esto debido a las regiones no codificantes. Por lo cual, un genoma pequeño es más robusto que uno grande, en cuanto a los cambios fenotípicos.
3. El empaquetamiento de los genes es determinante para procesos como la diferenciación celular porque sólo permite algunos estados posibles. La metilación puede alterar los fenotipos de una célula, presentando una plasticidad fenotípica más rápida.
4. La información del proceso de ontogenia presenta dos fuentes, la obtenida por el mensaje genético que es determinista; y la información ambiental que es no determinista.

6. Referencias

- Amundson, R. (2007). An alternative synthesis. *Science*, 318(October), 571–572. Retrieved from <http://www.sciencemag.org/content/318/5850/571.short>
- Andrade, F. D. O., De Assis, S., Jin, L., Fontelles, C. C., Barbisan, L. F., Purgatto, E., ... Ong, T. P. (2015). Lipidomic fatty acid profile and global gene expression pattern in mammary gland of rats that were exposed to lard-based high fat diet during fetal and lactation periods associated to breast cancer risk in adulthood. *Chemico-Biological Interactions*, 239, 118–128. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.06.035>
- Ángeles Uribe, F. (2012). *Dinámica evolutiva: un enfoque computacional*. Universidad a Autónoma de México.
- Bolker, J. a, & Raff, R. a. (1996). Developmental genetics and traditional homology. *BioEssays : News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 18(6), 489–494. <https://doi.org/10.1002/bies.950180611>
- Borsos, M. (2016). Building up the nucleus : nuclear organization in the establishment of totipotency and pluripotency during mammalian development, 611–621. <https://doi.org/10.1101/gad.273805.115.from>
- Brodland, G.W., 2015. How computational models can help unlock biological systems. *Semin. Cell Dev. Biol.* 47–48, 62–73. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.07.001>
- Burton, A., Muller, J., Tu, S., Padilla-Longoria, P., Guccione, E., & Torres-Padilla, M. E. (2013). Single-Cell Profiling of Epigenetic Modifiers Identifies PRDM14 as an Inducer of Cell Fate in the Mammalian Embryo. *Cell Reports*, 5(3), 687–701. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.09.044>
- Butler, A. B. (2010). Homology and homoplasy. *Encyclopedia of Neuroscience*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00963-3>
- Carolin Weiss, L., Laforsh, C., & Tollrian, R. (2014). The taste of predation and the defences of Prey. In *Chemical Ecology in Aquatic Systems* (Vol. 6, pp. 111–126). <https://doi.org/10.1093/acprof>
- Carroll, S. B. (2008). Evo-Devo and an Expanding Evolutionary Synthesis: A Genetic Theory of Morphological Evolution. *Cell*, 134(1), 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.030>
- Chang, J. T., & Kim, J. (1996). The measurement of Homoplasy: a stochastic view. In M. J. Sanderson & L. Hufford (Eds.), *Homoplasy The Recurrence of Similarity in Evolutions* (1st ed., pp. 189–203). San Diego California: Academic Press, Inc.

- Chen, P. C. Y., & Weng, Y. (2011). Automaton models of computational genetic regulatory networks with combinatorial gene-protein interactions. *BioSystems*, *106*(1), 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2011.06.006>
- Dang-Nguyen, T. Q., & Torres-Padilla, M. E. (2015). How cells build totipotency and pluripotency: Nuclear, chromatin and transcriptional architecture. *Current Opinion in Cell Biology*, *34*, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2015.04.006>
- David-Rus, D., Mukhopadhyay, S., Lebowitz, J. L., & Sengupta, A. M. (2009). Inheritance of epigenetic chromatin silencing. *Journal of Theoretical Biology*, *258*(1), 112–20. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.12.021>
- Davidson, E. H., & Erwin, D. H. (2006). REVIEW Gene Regulatory Networks and the Evolution of Animal Body Plans. *Science*, *311*(February), 796–801. <https://doi.org/10.1126/science.1113832>
- de Assis, S., Warri, A., Cruz, M. I., Laja, O., Tian, Y., Zhang, B., ... Hilakivi-Clarke, L. (2012). High-fat or ethinyl-oestradiol intake during pregnancy increases mammary cancer risk in several generations of offspring. *Nature Communications*, *3*, 1053. <https://doi.org/10.1038/ncomms2058>
- de Oliveira Andrade, F., Fontelles, C. C., Rosim, M. P., de Oliveira, T. F., de Melo Loureiro, A. P., Mancini-Filho, J., ... Ong, T. P. (2014). Exposure to lard-based high-fat diet during fetal and lactation periods modifies breast cancer susceptibility in adulthood in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *25*(6), 613–622. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.02.002>
- Diez, C. M., Roessler, K., & Gaut, B. S. (2014). Epigenetics and plant genome evolution. *Current Opinion in Plant Biology*, *18*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2013.11.017>
- Dufour, Y. S., & Donohue, T. J. (2012). *Signal Correlations in Ecological Niches Can Shape the Organization and Evolution of Bacterial Gene Regulatory Networks*. *Advances in Microbial Physiology* (1st ed., Vol. 61). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394423-8.00001-9>
- Elder, D. (1984). Theory of Epigenetic Coding Restatement of Hypothesis. *Most*, (October 1982), 327–332.
- Ghani, N., 2016. Why We Need Computational Models in Biology. *Phys Org* 1–5.
- Geoghegan, J. L., & Spencer, H. G. (2012). Population-epigenetic models of selection. *Theoretical Population Biology*, *81*(3), 232–242. <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2011.08.001>
- Geoghegan, J. L., & Spencer, H. G. (2013a). Exploring epiallele stability in a population-epigenetic model. *Theoretical Population Biology*, *83*(1), 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2012.09.001>
- Geoghegan, J. L., & Spencer, H. G. (2013b). The evolutionary potential of paramutation: A population-epigenetic model. *Theoretical Population Biology*, *88*, 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2013.05.003>

- Gilbert, J. J. (2001). Spine development in *Brachionus quadridentatus* from an Australian billabong: Genetic variation and induction by *Asplanchna*. In *Hydrobiologia* (Vol. 446–447, pp. 19–28). <https://doi.org/10.1023/A:1017560703180>
- Gilbert, J. J. (2013). The cost of predator-induced morphological defense in rotifers: Experimental studies and synthesis. *Journal of Plankton Research*. <https://doi.org/10.1093/plankt/fbt017>
- Gilbert, J. J. (2014). Morphological and behavioral responses of a rotifer to the predator *Asplanchna*. *Journal of Plankton Research*, 36(6), 1576–1584. <https://doi.org/10.1093/plankt/fbu075>
- Gilbert, S. F. (2000). Diachronic Biology Meets Evo-Devo : C . H . Waddington ’ s Approach to Evolutionary Developmental Biology 1. *Developmental Biology*, 737, 729–737. <https://doi.org/10.1093/icb/40.5.729>
- Gordon, M. S., & Notar, J. C. (2015). Can systems biology help to separate evolutionary analogies (convergent homoplasies) from homologies? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 117(1), 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2015.01.005>
- Gunawardena, J., 2014. Models in biology: ‘accurate descriptions of our pathetic thinking’. *BMC Biol.* 12, 29. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-12-29>
- Hagmann, J., Becker, C., Müller, J., Stegle, O., Meyer, R. C., Wang, G., ... Weigel, D. (2015). Century-scale Methylome Stability in a Recently Diverged *Arabidopsis thaliana* Lineage. *PLoS Genetics*, 11(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004920>
- Hahn, S., & Young, E. T. (2011). Transcriptional regulation in *saccharomyces cerevisiae*: Transcription factor regulation and function, mechanisms of initiation, and roles of activators and coactivators. *Genetics*, 189(3), 705–736. <https://doi.org/10.1534/genetics.111.127019>
- Hall, B. K. (2007). Homoplasy and homology: Dichotomy or continuum? *Journal of Human Evolution*, 52(5), 473–479. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2006.11.010>
- Ho, D. H. (2014). *Historical Perspective of Transgenerational Epigenetics*. *Transgenerational Epigenetics*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405944-3.00003-9>
- Ho, M. W., & Saunders, P. T. (1979). Beyond neo-Darwinism--an epigenetic approach to evolution. *Journal of Theoretical Biology*, 78, 573–591. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(79\)90191-7](https://doi.org/10.1016/0022-5193(79)90191-7)
- Honey, J.N., 1988. Models in biology: Form and function. *J. Biol. Educ.* 22, 295–300. <https://doi.org/10.1080/00219266.1988.9655003>
- Hufford, L. (1996). Ontogenetic Evolution, Clade Diversification, and Homoplasy. In M. J. Sanderson & L. Hufford (Eds.), *Homoplasy The Recurrence of Similarity in Evolutions* (1st ed., pp. 271–299). San Diego California: Academic Press, Inc.

- Ito, H. (2014). *Plant Models of Transgenerational Epigenetic Inheritance. Transgenerational Epigenetics*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405944-3.00012-X>
- Jamniczky, H. A., Boughner, J. C., Rolian, C., Gonzalez, P. N., Powell, C. D., Schmidt, E. J., ... Hallgrímsson, B. (2010). Rediscovering Waddington in the post-genomic age: Operationalising Waddington's epigenetics reveals new ways to investigate the generation and modulation of phenotypic variation. *BioEssays*, 32(7), 553–558. <https://doi.org/10.1002/bies.200900189>
- Johnsson, P., Lipovich, L., Grandér, D., & Morris, K. V. (2014). Evolutionary conservation of long non-coding RNAs; sequence, structure, function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1840(3), 1063–1071. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.10.035>
- Junk, N. (2012). Not all in the genes. In *Stress Ecology: Environmental Stress as Ecological Driving Force and Key Player in Evolution* (1st ed., pp. 213–240). Springer Science. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-2072-5>
- Kats, L. B., & Dill, L. M. (1998). The scent of death: Chemosensory assessment of predation risk by prey animals. *Écoscience*, 5(3), 361–394. <https://doi.org/10.1080/11956860.1998.11682468>
- Kevin Laland, Tobias Uller, Marc Feldman, Kim Sterelny, Gerd B. Müller, Armin Moczek, Eva Jablonka, John Odling-Smee, Gregory A Wray, Hopi E Hoekstra, Douglas J. Futuyma, Richard E. Lenski, Trudy F. C. Mackay, Dolph Schluter, J. E. S. (2014). Does Evolutionary Theory Need A Rething. *Nature*, 4–7. <https://doi.org/10.1038/514161a>
- Kim, S., Günesdogan, U., Zylicz, J. J., Hackett, J. A., Cougot, D., Bao, S., ... Surani, M. A. (2014). PRMT5 Protects Genomic Integrity during Global DNA Demethylation in Primordial Germ Cells and Preimplantation Embryos. *Molecular Cell*, 56(4), 564–579. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.10.003>
- Klironomos, F. D., Berg, J., & Collins, S. (2013). How epigenetic mutations can affect genetic evolution: Model and mechanism. *BioEssays*, 35(6), 571–578. <https://doi.org/10.1002/bies.201200169>
- Kopfová, J. (2006). *Hysteresis in biological models. Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 55). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/55/1/012>
- Laland, K. N., Uller, T., Feldman, M. W., Sterelny, K., Müller, G. B., Moczek, A., ... Odling-Smee, J. (2015). The extended evolutionary synthesis: its structure, assumptions and predictions. *Proc. R. Soc. B*, 282(1813), 20151019. <https://doi.org/10.1098/rspb.2015.1019>
- Liu, S., Sun, K., Jiang, T., & Feng, J. (2015). Natural epigenetic variation in bats and its role in evolution. *The Journal of Experimental Biology*, 218(Pt 1), 100–106. <https://doi.org/10.1242/jeb.107243>

- Lorenzi, T., Chisholm, R. H., Desvilletes, L., & Hughes, B. D. (2015). Dissecting the dynamics of epigenetic changes in phenotype-structured populations exposed to fluctuating environments. *Journal of Theoretical Biology*, 386, 166–176. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.08.031>
- Mccarthy, M. M., & Rissman, E. F. (2015). *Epigenetics of Reproduction. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (Fourth Edi). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397175-3.00052-1>
- McShea, D. W. (1996). Complexity and Homoplasy. In M. J. Sanderson & L. Hufford (Eds.), *Homoplasy The Recurrence of Similarity in Evolutions* (1st ed., pp. 207–225). San Diego, California: Academic Press, Inc.
- Mills, R., & Watson, R. A. (2005). Genetic Assimilation and Canalisation in the Baldwin Effect. In B. Kégl & G. Lapalme (Eds.), *Advances in Artificial Intelligence* (Vol. 3501, pp. 353–362). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/b136277>
- Müller, G. B. (2007). Evo-devo: extending the evolutionary synthesis. *Nat Rev Genet*, 8(12), 943–949. <https://doi.org/nrg2219> [pii]r10.1038/nrg2219
- Newman, S. A., & Müller, G. B. (2010). Morphological Evolution: Epigenetic Mechanisms. *ELS*. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0002100.pub2>
- Noori, H. (2014). *Hysteresis phenomena in biology*. (A. Czocha-Marciniak, Ed.). Heidelberg: Springer Briefs in applied sciences and technology. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-38218-5>
- Pál, C., & Miklós, I. (1999). Epigenetic inheritance, genetic assimilation and speciation. *Journal of Theoretical Biology*, 200(1), 19–37. <https://doi.org/10.1006/jtbi.1999.0974>
- Rapp, R. a., & Wendel, J. F. (2005). Epigenetics and plant evolution. *New Phytologist*, 168(1), 81–91. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2005.01491.x>
- Rose, M. R., & Oakley, T. H. (2007). The new biology: beyond the Modern Synthesis. *Biology Direct*, 2, 30. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-2-30>
- Sachs, T. (1988). Epigenetic selection: an alternative mechanism of pattern formation. *Journal of Theoretical Biology*, 134(4), 547–59. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3255010>
- Saksouk, N., Barth, T. K., Ziegler-Birling, C., Olova, N., Nowak, A., Rey, E., ... D??jardin, J. (2014). Redundant Mechanisms to Form Silent Chromatin at Pericentromeric Regions Rely on BEND3 and DNA Methylation. *Molecular Cell*, 56(4), 580–594. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.10.001>
- Sandelin, A., Carninci, P., Lenhard, B., Ponjavic, J., Hayashizaki, Y., & Hume, D. a. (2007). Mammalian RNA polymerase II core promoters: insights from genome-wide studies. *Nature Reviews. Genetics*, 8(6), 424–436. <https://doi.org/10.1038/nrg2026>

- Schlichting, C. D., & Wund, M. a. (2014). Phenotypic plasticity and epigenetic marking: An assessment of evidence for genetic accommodation. *Evolution*, 68(3), 656–672.
<https://doi.org/10.1111/evo.12348>
- Shu, Q., & Sanfelice, R. G. (2014). Dynamical properties of a two-gene network with hysteresis. *Information and Computation*, 236, 102–121. <https://doi.org/10.1016/j.ic.2014.01.015>
- Shubin, N., Tabin, C., & Carroll, S. (2009). Deep homology and the origins of evolutionary novelty. *Nature*, 457(7231), 818–823. <https://doi.org/10.1038/nature07891>
- Soubry, A. (2015). Epigenetic inheritance and evolution: A paternal perspective on dietary influences. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 118(1–2), 79–85.
<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2015.02.008>
- Spirov, A., & Holloway, D. (2013a). Using evolutionary computations to understand the design and evolution of gene and cell regulatory networks. *Methods*, 62(1), 39–55.
<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.05.013>
- Spirov, A. V., & Holloway, D. M. (2013b). Modeling the evolution of gene regulatory networks for spatial patterning in embryo development. *Procedia Computer Science*, 18(631), 1362–1371.
<https://doi.org/10.1016/j.procs.2013.05.303>
- Stein, W. D. (1980). The Epigenetic Address : A Model for Embryological Development, 663–677.
- Stemberger, R. S., & Gilbert, J. J. (1984). Spine development in the rotifer *Keratella cochlearis*: induction by cyclopoid copepods and *Asplanchna*. *Freshwater Biology*, 14(6), 639–647.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2427.1984.tb00183.x>
- Sultan, S. E. (2007). Development in context: the timely emergence of eco-devo. *Trends in Ecology and Evolution*, 22(11), 575–582. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2007.06.014>
- Swanton, C., & Beck, S. (2014). Epigenetic Noise Fuels Cancer Evolution. *Cancer Cell*, 26(6), 775–776. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.11.003>
- Szyf, M. (2015). Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends in Molecular Medicine*, 21(2), 134–144. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.004>
- Thom, R. (1989). 1. An inventory of Waddington Concepts. In B. Goodwin & P. Saunders (Eds.), *Theoretical Biology* (1st ed., pp. 1–7). Edimburgh: Edimburgh University Press 1989.
- Torres-Sosa, C., Huang, S., & Aldana, M. (2012). Criticality Is an Emergent Property of Genetic Networks that Exhibit Evolvability. *PLoS Computational Biology*, 8(9).
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002669>

- Turner, A. P., Lones, M. A., Fuente, L. A., Stepney, S., Caves, L. S. D., & Tyrrell, A. M. (2013). The incorporation of epigenetics in artificial gene regulatory networks. *BioSystems*, *112*(2), 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2013.03.013>
- Vellore, N. a., & Baron, R. (2014). Epigenetic molecular recognition: A biomolecular modeling perspective. *ChemMedChem*, *9*(3), 484–494. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201300510>
- Verhoeven, K. J. F., & Preite, V. (2014). Epigenetic variation in asexually reproducing organisms. *Evolution*, *68*(3), 644–655. <https://doi.org/10.1111/evo.12320>
- Waddington, C. H. (1960). Evolutionary systems-animal and human. *The Eugenics Review*, *52*(1), 23–29. <https://doi.org/10.1038/1831634a0>
- Wake, D. B. (1996). Explanations of Homoplasy at Different Levels of Biological Organization. In M. J. Sanderson & L. Hufford (Eds.), *Homoplasy The Recurrence of Similarity in Evolutions* (1st ed., pp. 6–36). San Diego California: Academic Press, Inc.
- Wake, D. B. (2015). Homoplasy, a Moving Target. In A. C. Love (Ed.), *Conceptual Change in Biology: Scientific and Philosophical Perspectives on Evolution and Development* (1st ed., pp. 111–131). Minnesota: Springer.
- Wilkins, A. S. (2014). The Genetic tool kit: The Life-history of an important metaphor (pp. 1–14).
- Willmore, K. E. (2012). The Body Plan Concept and Its Centrality in Evo-Devo. *Evolution: Education and Outreach*, *5*(2), 219–230. <https://doi.org/10.1007/s12052-012-0424-z>