

DESARROLLO

La odisea del organismo

Mariana Benítez Keinrad

Centro de Ciencias de la Complejidad
Universidad Nacional Autónoma de México

Ciudad de México ◦ Viçosa ◦ Cuernavaca
Madrid ◦ Curitiba ◦ Washington D.C.
CopIt-arXives
2011

ISBN 978-1-938128-00-4

Copyright 2011 by Mariana Benítez Keinrad

Publicado en 2011 por CopIt-arXives

Todos los derechos de propiedad intelectual pertenecen al autor quién; sin embargo, autoriza al lector para copiar, imprimir y distribuir su obra libremente, en partes o completa con la condición de que (i) el nombre del autor y el título sean respetados y citados siempre, (ii) el texto no sea modificado de ninguna manera y (iii) el uso final de este texto no tenga fines de lucro.

ISBN 978-1-938128-00-4

Este libro ha sido producido electrónicamente con Software Libre y acorde a una filosofía de acceso libre para publicaciones académicas

Fotografía de la portada cortesía de Eliane Ceccon

Índice general

1. El sueño del dinosaurio en el mosquito	1
2. ¿Cómo se hace un dinosaurio?	4
3. Paréntesis y café	13
4. Lo que las células quieren ser de grandes	19
5. Las gafas verdes	24
6. <i>Monstruos alados</i> , la secuela	27
7. El clon en el espejo, otro sueño	31
8. No sólo heredamos genes	34
9. La infinita libertad de la hoja en crecimiento	36
10. Había una vez un abuelo...	41
11. Alcanzados por el brazo de la ley	45
12. Una visión sistémica del desarrollo	50
13. De vuelta a los organismos	54

Prefacio

En años recientes la biología evolutiva y del desarrollo se ha encontrado ante el resurgimiento, basado en evidencia relativamente nueva, de ideas que se creían ya descartadas. Se ha hallado también ante datos de genética molecular, genómica, epigenética, etc., que han obligado a generar modelos más integrativos, y que han dado lugar a teorías nuevas. De la misma manera, todo esto ha llevado a replantear la manera en que entendemos cómo surgen y se modifican las formas de los seres vivos durante su vida y a lo largo de la evolución. Así, la biología, y en particular el estudio del desarrollo y evolución de los seres vivos, parece estar en una etapa de cambio que promete avances relevantes. Autores como Gerd Müller y Massimo Pigliucci incluso han planteado que la evidencia y desarrollos teóricos a los que me refiero extienden de manera importante la llamada sínetsis evolutiva.

En el presente libro se revisan algunas de estas nuevas ideas y resultados, mismos que han modificado de forma importante mi manera de entender el desarrollo de los seres vivos y su evolución. Los primeros capítulos tratan sobre qué es el desarrollo de los organismos, qué variables intervienen en este proceso y por qué es importante considerarlo en los estudios evolutivos. Posteriormente, se presentan nociones relativas a autoorganización y sistemas complejos que han mostrado ser indispensables para entender ciertos aspectos del desarrollo. Después se describen algunos de los procesos básicos del desarrollo de los organismos vivos, como la diferenciación celular, y se presenta parte de la evidencia que ha llevado a reinterpretar estos procesos. Se revisan también algunas de las ideas nuevas en torno al origen de la variabilidad fenotípica y su herencia

a través de generaciones, comentando sobre las posibles implicaciones de estas ideas en la forma en que pensamos la evolución de los seres vivos. Una de las ideas que resurge a lo largo del libro es que ni el desarrollo, ni la evolución, y en el caso de los humanos tampoco el estado de salud, pueden entenderse a cabalidad recurriendo únicamente al estudio de secuencias génicas y su frecuencia en las poblaciones. Finalmente, se concluye proponiendo una visión sistémica de los organismos y se presenta un ejemplo sobre cómo una visión de este tipo puede enriquecer, e incluso aclarar, discusiones relativas al desarrollo y uso de nuevas tecnologías, tales como la de organismos transgénicos en la agricultura.

Este libro fue en gran parte motivado y alimentado por las discusiones que desde hace ya casi tres años han surgido en el Seminario de Biología Teórica, ahora cobijado por el Centro de Ciencias de la Complejidad, en la UNAM. Sin embargo, el presente libro de ninguna manera reúne todos los puntos de vista de quienes conformamos el seminario, y tampoco presenta una postura consensuada en torno a los temas que trata, sino una visión personal alrededor de algunos de los temas que han inspirado muchas de nuestras discusiones.

Quiero agradecer entonces a todos los asistentes a este seminario por estas valiosísimas discusiones, por su amistad y por hacer los martes muy especiales. Muchas gracias a Elena Álvarez-Buylla por tantas pláticas y discusiones y por compartir tan generosamente sus ideas y proyectos. Gracias también a Agustín Benítez Ochoa, Lorena Caballero, Alejandra Ortiz Medrano, Pedro Miramontes, José Luis Gutiérrez y a un árbitro anónimo por leer y ayudar a mejorar este libro. Finalmente, gracias a CopIt-ArXives y, en particular a Octavio Miramontes, por este espacio para la publicación y libre acceso a los más diversos textos.

Capítulo 1

El sueño del dinosaurio en el mosquito

El desarrollo de un ser vivo consiste en la inverosímil (aun para quienes se han acostumbrado a los delirantes espectáculos de la biología) transformación de una sola célula en un embrión, y luego en un organismo adulto complejo; con diferentes órganos, tejidos y estructuras, así como con intrincadas fisiología y conducta. La biología del desarrollo es entonces una ciencia de procesos, de cambio, y una de las preguntas que se plantea es la de cómo ocurre la morfogénesis (literalmente, el origen de la forma). Estudia, por ejemplo, la transformación de un óvulo fecundado, esférico y microscópico, en un conjunto de células aparentemente indistinguibles entre sí, luego en un renacuajo con frente y tras, con arriba y abajo, y finalmente en una rana que, por si fuera poco, continúa modificando ciertos aspectos de su apariencia y conducta durante el resto de su vida. La biología del desarrollo estudia también la oportunísima germinación de una semilla (algunas germinan, por ejemplo, sólo después de un cambio drástico de temperatura o cuando la duración de la noche es exactamente de cierto número de horas) y la posterior formación de una plántula que puede convertirse en un árbol de hasta 100 metros de altura y 2000 de años de vida, árbol que además sigue generando nuevas hojas, ramas, flores y raíces de manera tan frecuente que ni siquiera notamos que esto equivaldría, en animales, a la

continua formación de extremidades u órganos.

Pese al papel central del desarrollo en el origen de las formas vivas, durante gran parte del siglo xx su estudio quedó fuera de las principales tendencias en biología, no sin que esto tuviera consecuencias importantes en nuestra comprensión del origen y evolución de las formas vivas. Quienes hayan leído o visto *Parque Jurásico* saben que parte de la historia consiste en que un grupo de científicos *reconstruye* dinosaurios a partir del material genético que de ellos encuentran en sangre retenida por mosquitos fosilizados en ámbar. Al final, los científicos se enfrentan a todo tipo de problemas imprevistos, pero con la reconstrucción de los dinosaurios no parecen tener problema¹. Esto supone que, con sólo tener la secuencia de su ADN o DNA (ácido dioxiribonucleico, molécula que es la base de la herencia genética), es posible reproducir a un dinosaurio tal como era en el periodo jurásico de la era Mesozoica ¿podemos entonces generar nuevos organismos a partir únicamente de su ADN?

La verdad es que las cosas son mucho más complicadas de lo que Parque Jurásico sugiere. Resulta que el ADN de un organismo no es ni cercanamente suficiente para dar lugar a un individuo; el ADN solo no hace nada. Pese a que se le atribuyen propiedades como la de autoreplicación o dirección de la vida de los seres vivos, el ADN aislado de la célula y del organismo de los cuales forma parte es una molécula incapaz de *hacer* cualquier cosa. Entre las cosas que no se consideran en Parque Jurásico está el desarrollo, es decir, la formación misma del organismo a partir de las interacciones entre muchos factores de los cuales su ADN es sólo uno. Ahora hemos comenzado a apreciar que la generación de un individuo requiere no sólo del ADN contenido en las células sexuales de los progenitores, sino también, de un medio celular, un organismo y un ecosistema en el que el desarrollo ocurre. En el caso de los dinosaurios, hemos empezado a darnos cuenta de que su formación requiere de una madre, de lo que come la madre, de las especies de plantas y animales con las que sus progenitores intercatúan, de un huevo, de un nido, de

¹El filósofo de la biología Scott Robert, analiza más profundamente el ejemplo de Parque Jurásico en su libro *Embryology, Epigenesis and Evolution* (Cambridge University Press, 2004).

ciertas condiciones de temperatura y luz, etcétera.

Las preguntas respecto a cómo se generan las formas y estructuras en los seres vivos, cómo, a partir de lo homogéneo surgen y se mantienen patrones heterogéneos en los organismos y cómo cambian las formas vivas a lo largo de la historia evolutiva, se han abordado de muy distintas maneras, dependiendo de los paradigmas, necesidades y tecnología de cada época. Esto ha llevado a proponer diversas, y no siempre excluyentes, respuestas a las preguntas fundamentales en el estudio del desarrollo y la morfogénesis. En este ensayo revisaré algunas de estas respuestas, tratando de ofrecer al lector un recuento crítico de los diferentes acercamientos al estudio de la morfogénesis y esbozando la importancia central de estos estudios en la comprensión del origen y evolución de las formas vivas, así como en el desarrollo virtuoso de nuevas tecnologías.

Capítulo 2

¿Cómo se hace un dinosaurio?

El surgimiento de las cámaras digitales, cada vez más accesibles a los fotógrafos profesionales y aficionados, ha reservado la experiencia del revelado de fotografías para un reducido grupo de gente que disfruta de y tiene acceso al proceso de trabajar en el cuarto oscuro. Sin embargo, aún podemos evocar la imagen de un papel fotográfico en el que poco a poco, y tras la aplicación de ciertas sustancias, empiezan a surgir rostros, paisajes o cualquiera que haya sido el objeto fotografiado.

Ante la pregunta que da título a esta sección, la de dónde se halla la información necesaria para que ocurra el desarrollo, algunos pensadores y científicos han propuesto que esta información se encuentra preestablecida o programada en los organismos desde que se forma el cigoto (célula que resulta de la fecundación de una célula femenina y una masculina). Esta propuesta sugiere que la información que dirige al crecimiento y organización de un nuevo animal o una nueva planta está ahí presente y que, de manera similar al revelado de imágenes en una película fotográfica, sólo se revela o decodifica durante el desarrollo. En el prefacio al libro *La ontogenia de la información*, de Susan Oyama, Richard Lewontin nos hace notar que la palabra misma desarrollo (*development*, en inglés) está estrechamente asociada a esta visión del desarrollo, pues remite al despliegue o manifestación de algo que se encuentra ya latente.

Históricamente, esta forma de entender el desarrollo se conoce como preformacionismo. El nombre refleja claramente el planteamiento central

de esta postura: la información precede al desarrollo del organismo y, por lo tanto, los organismos están de alguna forma preformados. Uno de los ejemplos más claros de preformacionismo es el animaculismo, una vertiente del siglo xvii que afirma que las plantas y animales se encuentran en una versión miniatura en el cigoto o en las células germinales (óvulos, espermatozoides o pólen), de manera que sus órganos y estructuras se encuentran completamente formados y únicamente crecen durante el desarrollo. El preformacionismo tiene muchas variantes y ha sido defendido por pensadores de la talla de Leeuwenhoek¹, quien, entre otros investigadores afirmaba haber visto, gracias al uso del microscopio, hombrecillos preformados —animáculos— en el semen (figura 1).

La imagen de Nicolas Hartsoeker (figura 1), ilustra el pensamiento preformacionista de entonces y representa a estos animáculos que, según sus observaciones, estaban presentes en el semen. Si bien ahora resulta fácil sonreír ante la propuesta animaculista, es preciso tener en mente que los científicos del siglo xvii se enfrentaban al gran problema de encontrar una explicación científica ante el problema de la generación y el desarrollo de las plantas y los animales. De hecho, con base en la evidencia experimental con que se contaba entonces, se elaboraron propuestas preformacionistas sumamente convincentes e intuitivas. Más aún, actualmente hay un fuerte componente preformacionista en muchos sectores de la investigación sobre desarrollo.

Tras el redescubrimiento de las leyes de Mendel a principios del siglo xx y la caracterización del ADN, se atribuyó a los genes la capacidad de codificar toda la información necesaria para la formación de un nuevo organismo. Hablar del ADN como libro de la vida, el código de la vida, o como un programa o serie de instrucciones, y depositar en él y en los genes toda la información requerida para llevar a cabo el desarrollo de un embrión supone un nuevo y más sofisticado tipo de preformacionismo, a éste se le conoce como neopreformacionismo, o en el marco del ejemplo,

¹Antonie Philips van Leeuwenhoek (1632-1723) nació y vivió en los Países Bajos, en donde trabajó en el perfeccionamiento del microscopio y llevó a cabo observaciones de microorganismos por las que frecuentemente se hace referencia a él como el padre de la microbiología.

preformacionismo del tipo Parque Jurásico.

Las metáforas que identifican al ADN y a los genes con el código, libro o programa de la vida, son eso, metáforas y, pese a que casi ningún biólogo aceptaría que los genes son el único factor necesario y suficiente para la generación de un ser vivo, las metáforas y la forma de hablar tienen mucho peso en la forma en que pensamos y en la forma en que se hace investigación. En este caso, estas metáforas han sido tomadas como ciertas por muchos, lo que ha resultado en que los genes adquieran un papel central en nuestra visión de la biología. Pero los organismos, el ahora opacado objeto de estudio de la biología, son mucho más que sus genes. Independientemente de si las metáforas son desafortunadas o no, el precio de su uso es la eterna vigilancia².

La tendencia genocentrista a la que me refiero ha sido reforzada por un enfoque conocido como determinismo genético, que consiste en asignar a los genes un papel explicativo principal (en ocasiones incluso único) en el desarrollo, la conducta, la evolución, etcétera, de los seres vivos. La posición genocen-

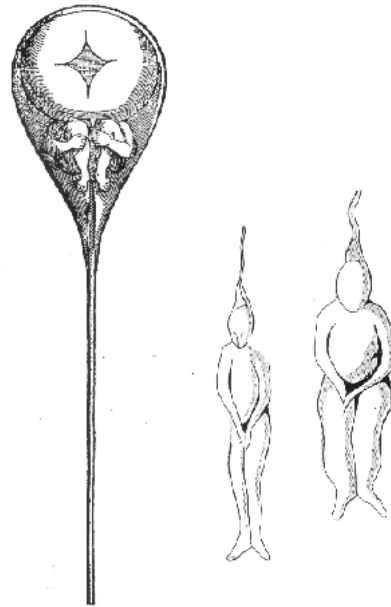


Figura 2.1: Esta ilustración de Nicolas Hartsoecker, elaborada en 1695, representa una de las vertientes preformacionistas. Esta vertiente propone que los organismos se encuentran completamente formados, pero en miniatura, en los espermatozoides. A estos pequeños seres preformados se les llamó humúnculos, que quiere decir “pequeños hombres” u “hombrecillos”. Imagen de dominio público obtenida de Wikipedia.

²“El precio de la metáfora es su eterna vigilancia” Norbert Wiener (citando por R. Lewontin en su prefacio al libro *La Ontogenia de la Información* de S. Oyama)

trista se manifiesta claramente en frases que, aunque incorrectas, hacen buenos titulares en revistas y noticieros: “se ha encontrado el gen de la obesidad” (donde obesidad puede ser sustituida por casi cualquier atributo físico o conductual: homosexualidad, alcoholismo, diabetes...).

Como discutiré y ejemplificaré más adelante, atribuir únicamente a los genes la causa del aspecto, estado de salud o conducta de los seres vivos es, en el mejor de los casos, erróneo, y muchas veces peligroso. La versión de preformacionismo asociada al determinismo genético ha permeado no sólo el quehacer científico en diversas áreas de la biología, sino que ha influido de forma importante a la investigación médica, el desarrollo de políticas públicas de salud y educación, y al desarrollo de nuevas tecnologías³. Algunos de los efectos que estas ideas han tenido en áreas como la biotecnología se discutirán en la última sección de este texto.

El preformacionismo está inscrito en un antiguo debate que, como muchos de los antiguos debates, enfrenta a dos posturas opuestas. Para explicar en qué consiste la postura a la que se contraponen el preformacionismo, y para no comenzar como es costumbre con la postura de Aristóteles (quien, desde luego, tiene un papel importante en este debate) recurriré a la exposición de un caso famoso en la investigación en biología del desarrollo.

Al rededor de los años treinta del siglo pasado uno de los problemas que más interesaba a los embriólogos tiene su origen en la manera en que se forma el eje de simetría axial en vertebrados, es decir, la simetría a lo largo de la espina dorsal en los peces, anfibios, mamíferos, aves y reptiles. En todos los grupos de vertebrados se identificaron conjuntos de células que parecen guiar la formación del nuevo eje de simetría, a los que se llamó organizadores. Ante este hecho surgió la pregunta de cuáles son los mecanismos moleculares o las sustancias clave asociados a los organizadores. Muchos de los embriólogos de aquel tiempo propusieron

³Stephen Jay Gould, uno de los grandes divulgadores de la ciencia, ejemplifica y critica en varios de sus ensayos el papel del determinismo genético en el planteamiento de políticas públicas de salud y educación, pero lo hace de manera magistral en su libro *La Falsa Medida del Hombre* (Ed. Crítica, 2003).

alguna sustancia que pudiera caracterizar la acción de los organizadores y así inició una carrera por encontrar el compuesto responsable del proceso de formación del eje de simetría axial.

Uno de los embriólogos interesados en el problema era Conrad Hal Waddington, quien además de trabajos en embriología hizo importantes aportaciones en áreas como la paleontología, la genética de poblaciones y la biología teórica en general. Waddington, a diferencia de sus contemporáneos, pensaba que el efecto organizador no podía explicarse a partir de la acción de una sola sustancia. él sugirió que debían ser numerosas sustancias actuando conjuntamente y regulándose unas a otras las que generaban la organización de los embriones en ejes de simetría. Más aún, Waddington propuso que los organizadores y el proceso de formación de los ejes de simetría no estaban preestablecidos, sino que surgían durante el desarrollo mismo a partir de interacciones complejas entre diversas sustancias y moléculas.

La postura de Waddington, y de muchos pensadores y científicos que le precedieron se conoce como epigenetista y plantea, básicamente, que la información necesaria para que los procesos del desarrollo ocurran surge durante el desarrollo mismo y que, si bien tiene componentes hereditarios o genéticos, no está prescrita en ningún lugar de un huevo o cigoto⁴.

Aunque los mecanismos de desarrollo asociados a la formación de los ejes de simetría en vertebrados no han llegado a ser comprendidos cabalmente, ahora sabemos que en el efecto organizador intervienen numerosas moléculas llamadas factores de crecimiento y que, como apuntaba Waddington, éstas actúan conjuntamente de manera compleja. El pensamiento de Waddington en el ámbito de la biología del desarrollo está claramente expresado en su propuesta de los paisajes epigenéticos, misma que presenta en su libro *La estrategia de los genes*, y que ha inspirado numerosas investigaciones y propuestas teóricas en biología del desarrollo.

⁴Una discusión más extensa en torno al debate preformacionismo-epigenetismo puede encontrarse en el libro de *Historia Fontana de las Ciencias Naturales* de P. Bowler (FCE, México 1998) y en la página de la Enciclopedia de Filosofía de la Universidad de Stanford (<http://plato.stanford.edu/archives/fall2008/>).

En la propuesta de Waddington las interacciones entre genes y proteínas son sumamente importantes, sin embargo, cuando él la propuso no se conocían aún los detalles moleculares de estas interacciones. Ahora sabemos que el ADN (ácido desoxirribonucleico) es una molécula compuesta por cuatro tipos de moléculas a las que comúnmente se denota con sus iniciales A, C, T y G. Por su parte, los genes son regiones del ADN que, gracias a numerosas moléculas que se encuentran dentro de las células, pueden transcribirse a una molécula llamada ARN o RNA (ácido ribonucleico) y luego traducirse a una proteína. Las proteínas son macromoléculas que tienen un papel clave en la formación y función de los seres vivos (figura 2). Con interacciones entre genes me refiero al hecho de que algunos genes pueden dar lugar a proteínas que son capaces de regular la activación (la transcripción a ARN) de otros genes, por ejemplo, pegándose al ADN y estorbando a las moléculas involucradas en la transcripción. Así, a través de las proteínas a las que dan lugar, los genes pueden interactuar unos con otros, ya sea activándose (positivamente) o inactivándose (negativamente) (figura 3).

Con el fin de explicar su propuesta epigenetista, Waddington elaboró una metáfora conocida como el paisaje epigenético. Mediante el uso de esta metáfora sugiere que la embriogénesis puede verse como un balón rodando hacia abajo sobre una superficie inclinada, con crestas y valles. Así, el balón puede tomar diversos caminos en la superficie hasta llegar a la base y con ello, a un estado estable. Siguiendo con la metáfora, el que el balón tome uno u otro camino corresponde a que el embrión siga una u otra ruta de desarrollo hasta llegar a una forma similar a la que tendrá como adulto. Para Waddington, la forma de la superficie depende principalmente de las interacciones (activación y desactivación) entre genes, aunque también considera aspectos ecológicos y ambientales. Así, son las interacciones entre elementos las que definen los caminos que puede seguir el desarrollo: la guía de este proceso emerge espontáneamente de procesos moleculares, ecológicos y físico-químicos complejos. Es en este sentido que las propuestas epigenetistas se contraponen al enfoque preformacionista; la estructura y organización de los individuos no está codificada a priori, sino que surge con los procesos mismos del desarrollo

b

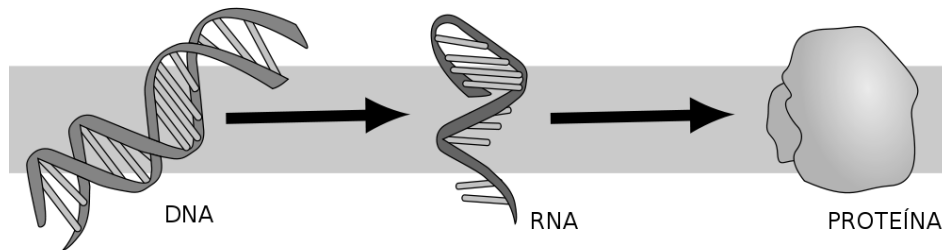


Figura 2.2: El ácido desoxirribonucleico, ADN (o DNA por su nombre en inglés), es una molécula conformada por dos hebras que se enrollan una sobre la otra, dando lugar a una doble hélice. En su definición más extendida, los genes son regiones del ADN que mediante el proceso de transcripción dan lugar al ácido ribonucleico ARN (o RNA por su nombre en inglés) . El ARN o RNA es una molécula de una sola hebra que a través del proceso de traducción da lugar a las proteínas, moléculas fundamentales para la composición y funcionamiento de los seres vivos. Imagen de dominio público tomada de Wikipedia.

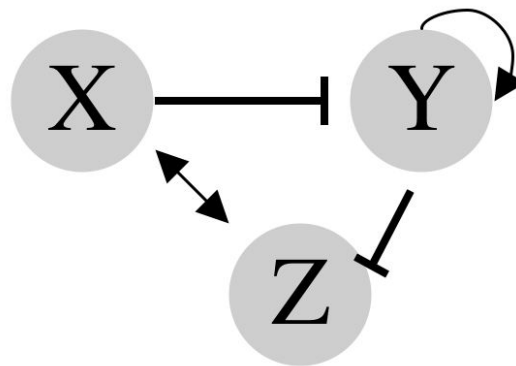


Figura 2.3: Los genes pueden dar lugar a proteínas que favorecen o inhiben la transcripción de otros genes. Mediante éste y otros procesos, los genes establecen relaciones de regulación que dan lugar a complejas redes de regulación. En el ejemplo, los genes X, Y y Z se regulan entre sí de forma positiva (flechas) y negativa (flechas chatas). Imagen elaborada por la autora.

y la evolución.

Mucho antes que Waddington, pensadores como Aristóteles habían suscrito algún tipo de epigenetismo. Sin embargo, estas versiones y en particular la de Aristóteles, apelaban a algún tipo de fuerza vital (de ahí que se llame epigenetismo vitalista), fuerza natural configuradora o alma que guiara los procesos del desarrollo. Si bien el epigenetismo tuvo algunos seguidores durante el siglo XVIII, y a mediados del siglo XIX Kart Ernst von Baer, Friedrich Wolf y el conde de Buffon, entre otros, reimpulsaron esta corriente, esta generación de epigenetistas no desarrolló una alternativa coherente y no vitalista. Apelaron a fuerzas con distinto nombre que guiaban los procesos ontogénicos⁵ y esto, como se ve, no distaba mucho de lo que había sugerido Aristóteles. Es por ello que los epigenetistas fueron fuertemente criticados por los científicos materialistas del siglo XVII y posteriores, quienes no admitían explicaciones vitalistas.

A diferencia de propuestas epigenetistas anteriores en la historia de la biología del desarrollo, Waddington propuso mecanismos del desarrollo

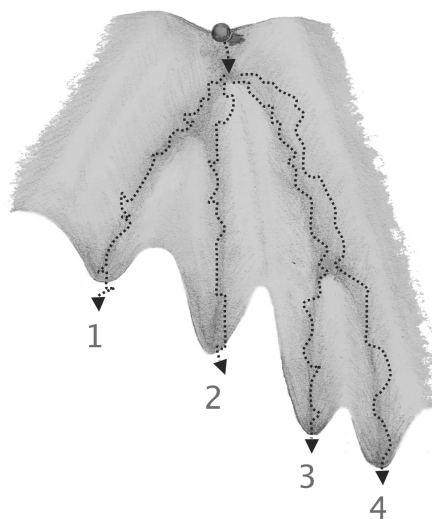


Figura 2.4: La metáfora del paisaje epigenético propuesto por C.H. Waddington ilustra cómo durante un proceso de desarrollo, por ejemplo la diferenciación celular, se sigue alguna de las trayectorias o canales dados por el paisaje. Siguiendo el ejemplo, los estados finales 1-4 corresponderían a cuatro diferentes tipos celulares. En la propuesta de Waddington, la topología del paisaje (sus crestas y valles) está determinada por interacciones entre genes. Imagen elaborada por la autora.

⁵En este texto, ontogenia se utiliza como sinónimo de desarrollo y embriogénesis.

en los que intervienen genes y otros factores y, si bien en muchos casos estos mecanismos no han podido explicitarse, se plantea al menos que los hay, lo que nos aleja de connotaciones vitalistas.

Hace poco presentaba los argumentos epigenetistas ante un grupo de médicos y uno de ellos me preguntó, respecto a la metáfora del paisaje epigenético que ilustra la propuesta waddingtoniana: “¿Qué hace que el balón descienda en el paisaje?” en otras palabras, ¿cuál es el equivalente en la metáfora a la fuerza de gravedad?

Claro, de no explicar esto, es difícil no calificar a la propuesta waddingtoniana de ser esencialmente vitalista ¿Cómo puede un sistema aumentar en complejidad (por ejemplo, incrementar el tipo de células y tejidos que lo conforman) sin la intervención de una fuerza externa? Debo confesar que en el momento balbuceé alguna respuesta seguramente muy oscura, pero haré un esfuerzo por responder mejor a esta pregunta aquí. Con este fin, haré un paréntesis para esbozar algunos conceptos relevantes para integrar una explicación epigenetista no vitalista.

Capítulo 3

Paréntesis y café

Nuestra visión de la naturaleza está atravesando un cambio radical hacia lo múltiple, lo temporal y lo complejo

I. Prigogine e I. Stengers, en *Order out of Chaos*, 1984.

Muchas veces, las formas observadas en la naturaleza se han entendido como el resultado de fuerzas externas que imponen o definen la estructura de un sistema. éste es el caso, por ejemplo, del epigenetismo vitalista. Sin embargo, cierto tipo de sistemas físicos, químicos, biológicos, e incluso sociales, exhibe formación de heterogeneidades o patrones ordenados a partir de la dinámica interna de ellos mismos. A este proceso de formación de patrones se le conoce como autoorganización.

Típicamente, los sistemas que exhiben autoorganización son sistemas compuestos por varios elementos que interactúan entre sí de manera compleja, por ejemplo, a través de asas de regulación positivas o negativas. Este tipo de asas consiste en una relación recíproca entre un par de elementos; en el caso de las asas positivas un elemento A causa B y B causa A, lo que permite que A y B se mantengan de manera autónoma; mientras que en las asas negativas A causa B y B causa no A. La presencia de este tipo de interacciones, entre otras, ocasiona que el sistema sea capaz de

regularse a sí mismo, así como de exhibir comportamientos interesantes aun sin intervención de agentes externos.

Además de ser sistemas con interacciones complejas, aquéllos que presentan autoorganización suelen ser, en términos físicos, sistemas fuera del equilibrio termodinámico. La naturaleza de estos sistemas es más evidente cuando se compara con la de los sistemas en equilibrio.

Los sistemas en equilibrio, aquéllos que muchos físicos y químicos han estudiado por más de 300 años, son los que no cambian, ni en el tiempo, ni de un lugar a otro del sistema. Si introducimos un chorrito de leche en un termo de café (que para fines de este experimento mental, es transparente), veremos cómo la leche, después de cierto tiempo, se habrá distribuido homogéneamente en el café, volviéndose todo el contenido del termo de un color café claro. Una vez que la leche se ha distribuido homogéneamente en el termo, decimos que el sistema ha alcanzado su equilibrio: la concentración de leche no cambia en el tiempo, ni de una región a otra del termo con café, y la temperatura del café con leche permanece constante.

Si bien los sistemas en equilibrio han sido ampliamente descritos desde el punto de vista teórico, casi todos los sistemas que encontramos en la naturaleza se encuentran fuera del equilibrio termodinámico e intercambian materia y energía con el exterior, es decir, no están aislados como el café dentro del termo. Los sistemas que solemos hallar en la naturaleza, presentan cambios (en temperatura, presión, concentración, etc.) tanto en el tiempo, como de una región a otra, es decir, exhiben heterogeneidades o patrones espaciotemporales. Retomando el ejemplo del termo con café, si en vez de tenerlo en un termo aislante extendemos el líquido en un sartén y, a su vez, colocamos el sartén sobre una hornilla caliente, podremos constatar que el líquido empieza a calentarse más en unas regiones que en otras, e incluso formará corrientes de líquido más caliente que suben y menos caliente que bajan: la temperatura del sistema es heterogénea. Estas corrientes pueden generar estructuras ordenadas que, si vemos el sartén desde arriba, se ven como hexágonos. Contrario a lo que sucedería en un estado de equilibrio termodinámico en el que la temperatura es homogénea, estas estructuras, conocidas como celdas de Bénard, cons-

tituyen patrones heterogéneos que surgen de la autoorganización de un sistema fuera del equilibrio. Si nosotros seguimos aumentando la energía del sistema, en este caso aumentando la temperatura, el líquido pasará a un estado completamente distinto, el de gas, sin haber pasado por un estado de equilibrio.

El físico y químico belga, Ilya Prigogine (1917 - 2003), trabajó en el desarrollo de los conceptos termodinámicos asociados a la autoorganización, explicando la manera en que sistemas no aislados y fuera del equilibrio, como los biológicos (una célula, un animal o un ecosistema), constantemente reciben, transforman y disipan energía, dando lugar a fenómenos de autoorganización que consisten en el surgimiento de patrones complejos sin necesidad de que estos patrones estén dirigidos por fuerzas externas.

Así, la autoorganización es un fenómeno que ocurre todo el tiempo en sistemas con interacciones complejas y fuera del equilibrio. La biología registra algunos de los mejores ejemplos de autoorganización y formación espontánea de patrones. Uno de ellos es la organización multicelular del Mixomyceto *Dyctyostelium discoideum*. Durante casi toda su vida, las células ameboides de esta especie viven aparentemente aisladas unas de otras, pero bajo ciertas circunstancias de estrés éstas se ordenan en cuerpos fructíferos bien estructurados (figura 5). Se sabe que cuando hay poco alimento, las células aisladas de *Dyctyostelium* se comunican entre sí mediante la liberación de la molécula AMP (monofosfato de adenosina) cíclico. Esta molécula es liberada en pulsos y, al mediar la interacción entre células, promueve la autoorganización de las células en patrones espaciales como círculos concéntricos, espirales e incluso en una estructura coherente (cuerpo fructífero) en la cual se retienen las esporas hasta que las condiciones de alimentación vuelven a ser favorables (Figura 5).

La formación del cuerpo fructífero tiene entonces su origen en la interacción de células que no presentan de forma individual la información necesaria para producir una estructura de este tipo. Por el contrario, este cuerpo es una propiedad que emerge de la colectividad y que sólo está definida para el sistema de células interactuando.

Otro ejemplo de autoorganización en biología se halla en organismos con comportamiento social como las hormigas del género *Leptothorax*. Las sociedades de insectos tienen su base en elementos (los individuos) que interactúan de tal forma que producen patrones, conductas colectivas globales. El comportamiento social parece ser una conducta genérica que de manera casi inevitable surge en sistemas como los conformados por grupos de insectos. De hecho, algunos estudiosos de la conducta afirman que la sociabilidad ha aparecido al menos doce veces de forma independiente nada más en la evolución de los insectos. Octavio Miramontes, físico de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), ha observado que para ciertos valores de densidad poblacional, las colonias de hormigas del género *Leptothorax* alternan lapsos periódicos de actividad e inactividad, es decir, presentan un patrón (en el tiempo) de actividad¹. De hecho, parece que dichas heterogeneidades temporales pueden emerger espontáneamente a partir de individuos que de forma aislada se comportan desordenadamente, pero que al hallarse en mayor densidad interactúan unos con otros y se sincronizan. Entonces, es posible que las conductas sociales observadas en insectos, y tal vez también en otros organismos, sean resultado de procesos autoorganizativos en los que no intervienen factores externos.

Ya para cerrar el paréntesis que abrí con el fin de hablar de autoorganización y formación de patrones en sistemas fuera del equilibrio, es importante mencionar otra de las nociones clave que introdujo Prigogine en este contexto, la de irreversibilidad. En un estado de equilibrio, las cosas no cambian, ni temporal ni espacialmente, y entonces es irrelevante hablar de un antes y un después. Sin embargo, en los sistemas fuera del equilibrio, las cosas cambian, lo que en un inicio podía ser homogéneo se vuelve heterogéneo y entonces surge la noción de antes y después, y con ella la *flecha del tiempo* y la imposibilidad de revertir un proceso. En pa-

¹El número 59 de la Revista Ciencias, publicado por la Facultad de Ciencias de la UNAM, ofrece una compilación de ensayos y artículos relacionados con la autoorganización y los sistemas complejos. En particular, en artículo *Orden y caos en la organización social de las hormigas*, de Octavio Miramontes Vidal, detalla algunos de los resultados y descubrimientos que aquí se comentan. Todos los números de esta revista pueden consultarse en el sitio web: <http://www.ejournal.unam.mx>

labras de Ilya Prigogine: “La irreversibilidad del tiempo es el mecanismo que genera orden a partir del caos”.

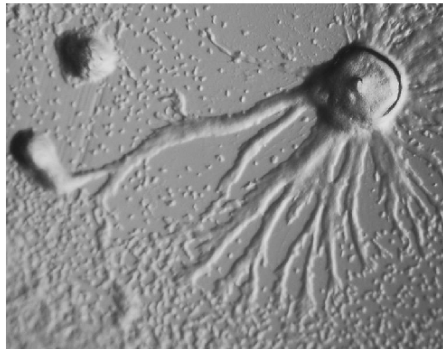


Figura 3.1: A través del seguimiento de señales químicas (quimiotaxis, imagen de la izquierda) las células aisladas de *Dictyostelium discoideum* se agrupan en un solo punto y después de unas diez horas dan lugar a cuerpos fructíferos como los que se ven en la imagen de la derecha. Imágenes de dominio público tomadas y modificadas de Wikipedia.

Entonces, la respuesta a la pregunta ¿qué hace que el balón descienda en el paisaje epigenético propuesto por Waddington? está en la irreversibilidad propia de los sistemas fuera del equilibrio, como los organismos en desarrollo. De la misma manera, ante la cuestión de ¿cómo puede aumentar la complejidad de un sistema sin la intervención de una fuerza externa o vital? Podemos responder que a través de procesos de autoor-

ganización en los que pueden surgir patrones cada vez más complejos² gracias a las interacciones entre los elementos que conforman el sistema.

En la actualidad, el neopreformacionismo genético constituye una visión muy difundida, posiblemente la más difundida, en biología del desarrollo. No obstante, han surgido propuestas teóricas que rechazan el hecho de que el genoma contenga toda la información necesaria para que ocurran los procesos de desarrollo y proponen alternativas epigenetistas no vitalistas cercanas a la propuesta original de Waddington. Algo que comparten todas ellas es la idea de que la información que subyace tras el desarrollo de un embrión, ya sea de planta o de animal, se construye durante el desarrollo mismo a partir de interacciones complejas entre elementos genéticos y no genéticos, y no está preestablecida (al menos no completamente) en ninguna parte.

²En este caso, la complejidad se identifica con heterogeneidad. Si se piensa en la complejidad un objeto en términos de la información que se necesita para describirlo, es claro que es mucho más fácil describir, ya sea en ecuaciones o en español, algo que es homogéneo, que algo que es heterogéneo; una esfera de cristal vs. una célula cuasiesférica, por ejemplo.

Capítulo 4

Lo que las células quieren ser de grandes

Uno de los procesos clave en la morfogénesis es la formación de distintos tipos de células, la diferenciación celular. A lo largo del desarrollo, las células y grupos de células cambian y se reorganizan. En la escala celular los procesos primarios del desarrollo son la multiplicación o división celular, el movimiento de células o grupos de células de una región a otra del organismo (migración), la muerte celular (apoptosis), la adhesión entre células y la diferenciación de las células inicialmente iguales en células distintas (e.g. de músculo, neuronas, epiteliales, renales, etcétera).

Aunque todos estos procesos son fundamentales en el desarrollo, pueden tener un papel más o menos importante dependiendo del tipo de organismo y momento en que se lleven a cabo. Por ejemplo, en plantas la pared celular impide que las células se desplacen, por lo que la migración celular no tiene un papel relevante en el desarrollo de plantas. Para los animales, en contraste, el movimiento orquestado (aunque sin director de orquesta, dirían los epigenetistas) de grupos de células en direcciones específicas es indispensable durante la ontogenia. Esto se ve muy claramente en el desarrollo temprano de muchos animales, cuando el embrión es casi esférico —etapa de mórula— y un grupo de células se desplaza hacia el interior de la esfera, dando lugar a la formación de nuevas capas

embrionarias de las que se derivarán los distintos tejidos u órganos. Este proceso, llamado gastrulación, constituye en tal manera un evento crítico del desarrollo de muchos animales que el embriólogo Lewis Wolpert dijo “el momento verdaderamente más importante de su vida no es el nacimiento, ni el matrimonio, ni la muerte, sino la gastrulación”.

La apoptosis, otro de los procesos primarios del desarrollo, es sumamente importante durante el desarrollo de las extremidades del ser humano y otros vertebrados. ésta es central en la formación de los dígitos, pues en etapas tempranas del desarrollo todos los dígitos (dedos, en el ser humano) están unidos por una membrana cuyas células mueren para dar lugar a los dígitos separados. De igual manera, algunas plantas tienen hojas con hoyos que se forman por muerte celular.

La adhesión celular es un mecanismo de gran importancia en la formación de patrones durante el desarrollo; es, por ejemplo, el mecanismo responsable de que las células con distinta pigmentación (plateadas, negras, amarillas o rojas) se *peguen* unas a otras y formen distintos patrones de pigmentación en la piel de peces, reptiles y anfibios (figura 6). Como es fácil imaginar, la adhesión y la migración son procesos estrechamente ligados que se regulan entre sí; una célula que migra debe perder o carecer de las moléculas ubicadas en la membrana celular que le permiten adherirse a células vecinas.

La diferenciación celular ocurre en el desarrollo de todos los organismos multicelulares y consiste en la transformación de células llamadas pluripotenciales, es decir, que pueden convertirse en distintos tipos de células, en un tipo celular particular. Así, las células que conforman al embrión en etapas muy tempranas del desarrollo se van diferenciando en células cada vez más especializadas, hasta que se generan las diversas células que forman parte de un organismo adulto (se ha propuesto que el ser humano tiene cerca de 300 tipos celulares distintos).

Pero ¿a qué se debe que una célula adquiera un tipo celular en particular y no cualquier otro? ¿cómo es que nuestras células, que comparten todas el mismo ADN, pueden llegar a ser tan diferentes entre sí como una neurona y una célula del hígado o de la piel?

Las respuesta más común, aunque incompleta, es que aunque todas

las células tengan el mismo ADN y, por lo tanto, los mismos genes, no todos sus genes están siendo expresados al mismo tiempo, de forma que cada tipo celular tiene un conjunto característico de genes expresados y no expresados. Así, en cada célula están activos los genes que codifican para las proteínas que le ayudarán a adquirir y mantener una identidad. De esta forma, es posible identificar a cada uno de los tipos de células con una lista de genes activos.

Sin embargo, ver a la diferenciación celular en términos de genes *apagados* o *prendidos* es sobresimplificador, pues el conjunto de genes activos está dado, a su vez, por una serie de complejos procesos de los cuales el patrón de expresión genética es sólo un resultado. Siguiendo un ejemplo que da Elena Álvarez-Buylla, del Instituto de Ecología de la UNAM, ver a la diferenciación celular como combinaciones de prendido y apagado de genes es como si por primera vez llegáramos a la enorme Ciudad de México, y pretendiéramos entender su organización y recorrerla de manera confiable con base solamente en un listado de las calles de la ciudad, sin ni siquiera contar con el mapa de dos dimensiones que sigue al listado de calles. Pues para los seres vivos no tenemos aún un mapa de dos dimensiones; mucho menos una maqueta tridimensio-

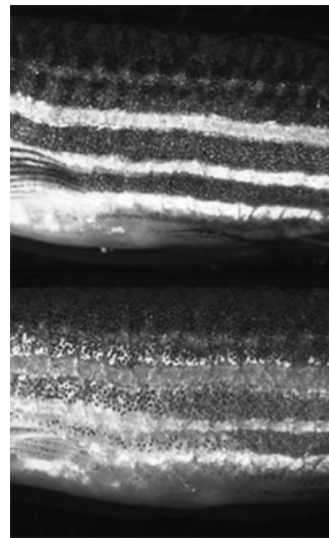


Figura 4.1: Los cromatóforos, que son células con distintos colores, se organizan durante el desarrollo y dan lugar a diversos patrones de pigmentación. Pese a que estos patrones mantienen ciertas formas generales, cambian dependiendo del ambiente en que se desarrolle el pez. La fotografía de arriba corresponde al patrón de un pez en un medio ambiente oscuro y la de abajo al de uno en un medio luminoso. Imagen de dominio público tomada de Wikipedia.

nal que, además de todo, cambia con el tiempo. Por otra parte, los seres vivos son mucho más complejos que esta gran ciudad. Incluso una pequeña bacteria de unas cuantas micras de tamaño, habitante del tracto digestivo de cualquier habitante de la ciudad, es más compleja que la vialidad de la Ciudad de México.

Los organismos deben ser entendidos como sistemas cambiantes que resultan, no de la acción aislada o independiente de uno o pocos genes, sino de las complicadas interacciones entre ellos, otras moléculas, las células, el organismo entero, otros organismos, el ambiente físico, etc. Por poner un ejemplo, algunas plantas desarrollan un tipo de hoja cuando crecen en ciertas condiciones ambientales, como en el agua, y otro tipo cuando crecen en otras, como fuera del agua. Este fenómeno se conoce como heterofilia y en algunas plantas, como el eucalipto o las plantas acuáticas, es muy marcado. En este caso, las células que conforman las hojas tienen todas los mismos genes y, más aún, son todas *células de hoja* por lo que además tienen casi el mismo conjunto de genes expresados y no expresados. No obstante, las hojas tienen formas diferentes debido al efecto de las condiciones ambientales, tales como las de medio acuático o terrestre. Si de buscar culpables del cambio en la forma se trata, en este caso los genes de las células de hojas y las condiciones ambientales lo son en la misma medida.

Debido a la complejidad de los seres vivos, es prácticamente imposible estudiarlos considerando todas sus partes y procesos. No hay mente humana ni computadora que pueda tomar en cuenta todos los factores que participan en el desarrollo, la fisiología y la ecología de un solo ser vivo. Es por ello que al estudiar a los seres vivos es necesario acotar lo que se estudia y hacer ciertas simplificaciones, lo que de hecho constituye una práctica muy común y útil en la investigación científica.

Una de estas prácticas simplificadoras consiste en dejar fijas todas las variables que puedan controlarse y estudiar el efecto que tiene el cambio de una sola variable en un organismo; fijar, por ejemplo, la intensidad de luz, la temperatura y la humedad de un cuarto para ver cómo afecta el tipo de suelo en el crecimiento de una planta. Pese a los innegables y notables avances en genética, durante todo el siglo pasado se tendió a

mantener constantes todas las variables no genéticas y a estudiar únicamente el efecto de ciertos genes (o versiones de ellos, los alelos) en lo que podemos observar de un organismo, su fenotipo. De esta manera, en un ambiente controlado se compara a un organismo cuyo gen x se halla en su versión silvestre con otro organismo con el γ modificado o mutando, y se registra si el cambio de x tiene un efecto sobre alguna característica γ . Hasta aquí todo bien. Sin embargo, de este tipo de comparaciones suele concluirse, si γ cambia, que el gen x es el causante de γ , mientras lo único que podemos concluir es que x es necesario para γ . La característica γ tiene lugar porque x está presente, pero también porque están presentes muchos otros factores que no hemos estudiado (moléculas que transcriben el gen x , una membrana celular, las moléculas que transcriben los genes que regulan a x , cierta temperatura ambiental, etc.). El ambiente constante y controlado sólo existe en el laboratorio y es necesario entonces que empecemos a llevar a cabo más estudios en que se mantengan fijos los genes y se varíen otros factores igualmente relevantes. Más adelante en este escrito presentaré algunos ejemplos de este tipo de estudios.

Capítulo 5

Las gafas verdes

He mencionado ya que durante la diferenciación celular, células con el mismo material genético se distinguen entre sí y dan lugar a diversos tipos celulares. Pero ¿qué es lo que hace que en cierta célula se expresen unos genes y en otra, otros?. En biología del desarrollo se ha planteado que la adquisición del tipo celular depende de uno de dos factores: del contexto en que se encuentra, o bien, de lo que hereda de la célula que le dio lugar. En otras palabras, de factores intrínsecos (heredados de la célula progenitora) o extrínsecos que hacen que en cierta célula se expresen sólo los genes asociados a su tipo. Si bien esta división o dicotomía intrínseco-extrínseco ha sido útil en el estudio del desarrollo, tanto en la escala celular como en la del organismo completo, cada vez resulta más claro el hecho de que la frontera entre lo interno y lo externo es borrosa y que existen interacciones entre los factores de fuera y de dentro del organismo que hacen imposible la distinción entre las partes de esta dicotomía. Más adelante trataré sobre lo inadecuado de esta división dicotómica en la escala organísmica, pero por el momento me limitaré a su relación con el problema de la diferenciación celular.

A finales de los años sesenta, el embriólogo Lewis Wolpert propuso un modelo conocido como de la bandera francesa para explicar cómo un conjunto de células podían adquirir diferentes identidades cuando se encontraban embebidas en un gradiente de concentración de una sustancia hipotética a la que llamó morfógeno (por ejemplo, una proteína o una

hormona). El modelo de la bandera francesa plantea que si en una región del organismo en desarrollo existen tres subregiones de concentración de un morfógeno, una con mucho morfógeno (azul), otra con poquito (blanca) y otra con nada (roja, y ahí se completa la bandera), entonces las células que se encuentran a lo largo de estas subregiones adquirirán diferentes identidades celulares dependiendo de la cantidad de morfógeno que recibieran. En este modelo la información que determina el tipo celular proviene del exterior; las distintas concentraciones de morfógeno de alguna manera informan a las células sobre su posición y función, de manera que células con el mismo ADN adquieren diferentes tipos.

Dada su simplicidad y la falta de datos para rechazarlo, este modelo, fuertemente arraigado a la dicotomía intrínseco-extrínseco, fue rápidamente difundido y aceptado entre muchos biólogos del desarrollo. No obstante, nuevos estudios en embriología y, más recientemente en genética del desarrollo, han hecho evidentes las limitaciones del modelo de la bandera francesa; lo que ocurre es que la adquisición del tipo celular efectivamente está determinada en gran medida por concentraciones de sustancias o morfógenos, pero, contrario a lo que propuso Wolpert, éstas concentraciones (los colores y regiones de la bandera) no están fijas, sino que cambian durante el desarrollo y son generadas por las mismas células que van a diferenciarse. Se han documentado ya numerosos casos, tanto en plantas como en animales, en los que las células que están por adquirir cierta identidad producen o degradan los mismos morfógenos, modificando el medio en el que se encuentran. Entonces, si las células regulan la concentración de morfógenos ¿la información necesaria para que ocurra su diferenciación es de origen intra o extracelular? Ninguna de las dos. La información necesaria para la adquisición del tipo celular se genera durante el mismo proceso de diferenciación (al más puro estilo epigenetista), con la participación activa de las células y a partir de interacciones entre factores de fuera y dentro de la célula. El escritor ítalo Calvino describe mejor este tipo de relaciones mutuamente sostenidas en su libro *Las ciudades invisibles*:

Marco Polo describe un puente, piedra por piedra.
— ¿Pero cuál es la piedra que sostiene el puente?
— pregunta Kublai Kan.
— El puente no está sostenido por esta o aquella piedra — respone
Marco—, sino por la línea del arco que ellas forman.
Kublai permanece silencioso, reflexionando. Después añade:
—¿Por qué me hablas de las piedras? Es sólo el arco que importa.
Polo responde: — Sin piedras no hay arco.

Si además de tomar en cuenta el papel de los morfógenos, consideramos el papel de la división celular, la migración, etc., queda claro que la determinación del tipo celular depende de muchos factores que interactúan de manera compleja y que para comprender mejor este procesos, y muchos otros del desarrollo, necesitamos sacudirnos las arraigadas dicotomías que nos oscurecen el panorama.

La dicotomía intrínseco-extrínseco es una de las más claras, pero en el estudio del desarrollo también se habla de innato o adquirido, de constante o variable, y de genético o ambiental. Como argumenta el notable paleontólogo y divulgador de la ciencia Stephen Jay Gould en su libro *Las piedras falaces de Marrakech*, estas dicotomías sólo reflejan nuestra forma de ver el mundo, que por alguna razón nos parece más fácil de entender si lo organizamos en categorías dicotómicas. Sin embargo, estas categorías no necesariamente existen en realidad y aunque pensar en ellas nos ayuda a estudiar a los seres vivos, tratar de organizar todo de forma dicotómica es como traer siempre puestas unas gafas con vidrios verdes y pensar que el mundo es en realidad verde.

Así como la determinación del tipo celular durante el desarrollo no está dada por factores intra ni extra celulares, sino por una combinación compleja de ambos tipos de factores, casi no existen características de los seres vivos que sean completamente de origen genético o ambiental, o que sean solamente innatas o adquiridas. Es necesario entonces, para verdaderamente entender el desarrollo de los seres vivos, y con ello su evolución, sus enfermedades y sus curas, quitarnos las gafas verdes o al menos estar conscientes de que las traemos puestas.

Capítulo 6

Monstruos alados, la secuela

A mediados del siglo pasado comenzaron a realizarse experimentos de genética en la mosca *Drosophila melanogaster* en los que se generaban moscas mutantes con dos pares de alas en vez de uno, o moscas en las que las antenas se convierten en patas. Más recientemente se descubrieron mutantes de plantas, en particular de la planta modelo *Arabidopsis thaliana*, en los que los órganos florales (sépalos, pétalos, estambres y carpelos) están fuera de lugar o son sustituidos por otro órgano. De hecho, las rosas que se venden comúnmente presentan alteraciones de este tipo: son rosas en las que los pétalos sustituyen a otros órganos florales y, por lo tanto, tienen muchos más pétalos y son más vistosas que las rosas silvestres.

Hacia finales del siglo xx, el genetista Richard Bateson ya había definido este tipo alteraciones como mutaciones homeóticas; aquéllas que ocasionan que ciertas estructuras de un organismo aparezcan en un lugar equivocado. Entonces, cuando se descubrieron los genes cuya mutación causaba este tipo de cambios se llamaron genes homeóticos. Este descubrimiento revolucionó el estudio del desarrollo y, dado el enfoque genocentrista predominante en la biología, le devolvió a la biología del desarrollo un papel central en el quehacer científico.

El principal motivo por el que el descubrimiento de los genes homeóticos fue tan importante es que una mutación en uno solo de estos genes parecía ser suficiente para generar formas muy diversas, alterando el nú-

mero y distribución de algunas de las estructuras de un organismo (figura 7). Este tipo de alteraciones drásticas se vio como una fuente importante de variabilidad en los seres vivos; variabilidad que podría estar asociada a la formación de nuevas especies. Por ejemplo, se sabe que hay genes homeóticos relacionados con la organización de los segmentos en artrópodos (insectos y arácnidos, entre otros), de manera que cierta mutación podría dar lugar a más o menos segmentos y, con ello, a más o menos patas. De esta forma, una sola mutación podría transformar a un animal de seis patas en uno de ocho y con ello, tal vez, sólo tal vez, se originaría una nueva especie.

Es así como se retomó la noción de monstruo prometeedor propuesta por el genetista Richard Goldschmidt. Lo que Goldschmidt sugirió en 1940 fue que la evolución de los seres vivos podía ocurrir a través de cambios drásticos en las formas vivas, cambios que dieran lugar a aparentes monstruos. De estas monstruosidades, muchas serían rápidamente eliminadas por selección natural, es decir, desaparecerían porque difícilmente podrían sobrevivir y reproducirse, pero algunas otras, las prometedoras, podrían dar lugar a un nuevas especies.

Debido a que la teoría evolutiva que predominaba a mediados del siglo pasado no aceptaba que pudiera haber grandes saltos en la historia evolutiva de los seres vivos, y sostenía que la evolución ocurría sólo mediante la acumulación gradual de pequeños cambios, las ideas de Goldschmidt fueron ridiculizadas y descartadas. No obstante, el mons-

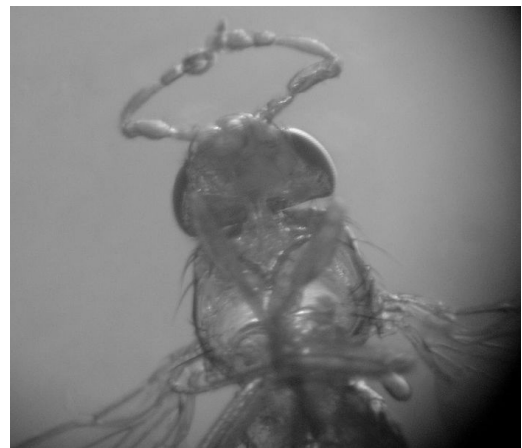


Figura 6.1: El mutante homeótico de la mosca *Drosophila melanogaster* conocido como Antennapedia se caracteriza por una sustitución de las antenas por patas: uno de los más conocidos *monstruos homeóticos*. Imagen de dominio público obtenida de Wikipedia.

truo regresó cuando se descubrieron las mutaciones homeóticas; la idea de que a lo largo de la evolución pudiera haber habido cambios drásticos originados en alteraciones homeóticas resurgió y fue, ahora sí, tomada en serio.

El estudio de los genes homeóticos, como muchos de los grandes descubrimientos, ha abierto más preguntas de las que ha respondido. Cuando apenas se hallaron estos genes, se les atribuyó un papel central en la generación de variabilidad morfológica y, por lo tanto, en la evolución de las plantas y los animales. Estos descubrimientos fueron interpretados desde la visión genocentrista predominante en biología y parecían encajar muy bien con la idea de que el desarrollo y la evolución de los seres vivos podrían ser explicadas casi completamente en términos de algunos genes. Más aún, se llegó a ver a estos genes como genes maestros o controladores del desarrollo. No obstante, la investigación en torno a los genes homeóticos ha evidenciado que las cosas no son tan simples. Por supuesto, nada es tan simple en biología.

“ ¡Otra búsqueda de organizadores! ” probablemente diría Waddington. Al igual que lo que se halló tras la carrera por encontrar la sustancia organizadora del eje de simetría axial en vertebrados, resulta que no existe un gen o unos pocos genes, ni siquiera los homeóticos, que dirijan el desarrollo. Por una parte, se sabe ahora que la actividad de los genes homeóticos está tan regulada, si no es que más regulada, que la actividad de otros genes. Esto quiere decir que la actividad de los genes homeóticos depende de la actividad de otros genes y sustancias. Luego, los genes homeóticos no están en la cúspide de una jerarquía de genes, sino que al igual que los demás genes, forman parte de una compleja red de interacciones genéticas en la que no hay organizadores.

Por otra parte, poco después de que estos genes fueran descritos en *Drosophila*, se descubrió que son casi iguales en grupos de organismos tan diferentes entre sí como los insectos y los vertebrados ¿cómo es entonces que si estos genes casi no han cambiado a lo largo de la evolución sí han cambiado las formas de los seres vivos? El que organismos con formas muy diversas tengan genes homeóticos muy parecidos hace pensar que si bien tales genes constituyen una fuente importante de variación

morfológica, ésta tiene su origen no sólo en estos genes, sino también en las interacciones de estos genes entre sí, con otros genes y con el entorno celular, organísmico y ecológico.

Conforme se avanza en el estudio del desarrollo de las plantas y los animales, se hace cada vez más claro que los cambios originados en el desarrollo de plantas y animales son importantísimas fuentes de variabilidad morfológica y son entonces de gran relevancia en el estudio de la evolución de las formas vivas. Sin embargo, también va quedando más claro que la variación de formas originada durante el desarrollo no depende únicamente de algunos genes. En las siguientes secciones trataré de ilustrar este hecho.

Capítulo 7

El clon en el espejo, otro sueño

Tras la vuelta al mundo de la noticia del primer mamífero clonado, la célebre oveja Dolly, surgieron numerosas controversias respecto a las implicaciones éticas de la posible clonación de seres humanos. Muchas de estas discusiones tienen su origen en cuestiones de bioética muy relevantes que aún deben ser aclaradas y sobre las cuales no trataré aquí, pero otras tienen su origen en nociones erróneas del desarrollo. Por ejemplo, llegó a discutirse si los clones tendrían identidad propia, o bien, si podría obtenerse clones de grandes deportistas o pensadores que, como los originales, fueran personajes notables. Estas discusiones sólo tienen sentido en el contexto de un limitado y en extremo genocentrista entendimiento del desarrollo.

Seguramente todos conocemos algún par de gemelos univitelinos, es decir, que provienen de un mismo cigoto que se dividió en dos antes de desarrollarse. Ya que este tipo de gemelos se generan a partir del mismo cigoto, comparten el mismo material genético y puede decirse que son un tipo de clones. Sin embargo, aunque estos gemelos en ocasiones son llamados *gemelos idénticos*, suelen no ser idénticos en absoluto. Mis primas Alejandra y Carolina son gemelas univitelinas, comparten los mismos genes y, sin embargo, tienen personalidades tan distintas que nadie se atrevería a decir que son idénticas. Cada una tiene habilidades, gustos, hábitos, gestos y formas de pensar diferentes. De igual manera, no tiene ningún sentido pensar que un clon de Hugo Sánchez o Julio César

Chávez serían pentapichichi o campeón de seis títulos mundiales de boxeo, respectivamente. Repitiendo lo que se va perfilando como el mensaje central de este ensayo: la identidad, la personalidad, la forma de pensar e incluso la apariencia física no pueden entenderse únicamente a partir de los genes.

Como mencioné antes, la visión genocentrista de la vida hace buenos encabezados, pero generalmente es incorrecta. Un ejemplo reciente de ello es la difusión de la noticia de el primer organismo sintético, el primer organismo cuyo progenitor es una computadora, el nuevo organismo artificial, etcétera. Craig Venter, uno de los principales actores en el proceso de secuenciación del genoma humano, recientemente anunció que él y su equipo habían creado la primera célula sintética capaz de replicarse, lo cual se tradujo en los encabezados antes mencionados¹. Sin embargo, es importante analizar esta noticia con cuidado.

El equipo de Venter logró ensamblar en el laboratorio una versión ligeramente modificada del genoma (el material genético) de una bacteria e insertarlo en otra. Tan tan. éste es por sí solo un avance técnico ciertamente muy importante, pero no es de ninguna manera lo que se ha difundido hasta ahora. Como seguramente el lector podrá notar ahora, la difusión de esta noticia acarrea los fuertes vicios de genocentrismo extremo y ánimo simplificador que constantemente amenazan a la biología. El equipo de Venter pudo efectivamente reconstruir en el laboratorio una larga secuencia de ADN (aunque incluso esto les resultó imposible hasta que lograron hacer parte de este proceso dentro de una célula de levadura), pero esta secuencia aislada no constituye un organismo ni es capaz de autorreplicarse. Por ello, fue necesario que la introdujeran en una célula sin núcleo pero con citoplasma, membrana y una serie de moléculas capaces de producir copias de ADN. El que este hallazgo se haya traducido como la creación de una célula sintética se debe únicamente a que en el fondo mucha gente aún piensa que los organismos pueden entenderse

¹El artículo original en el que Venter y sus colaboradores reportan sus resultados fue publicado en julio del 2010 en *Science*, una de las revistas científicas más importantes del mundo (Gibson et al., *Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome*, 2010 329: 52-6).

únicamente a partir de sus genes.

¿Qué es entonces lo que confiere su identidad a un individuo? ¿qué es lo que hace a un organismo? Una primera respuesta, que trataré de desarrollar con más detalle en las próximas secciones, es, primero que la identidad de un individuo y muchas características de un organismo no son estáticas, sino que cambian todo el tiempo y surgen a partir de la combinación de procesos y mecanismos en diferentes escalas: la genética, celular, organísmica, ecológica, geológica, cultural y social.

Capítulo 8

No sólo heredamos genes

La teoría evolutiva prevaleciente en la actualidad supone que la única forma de herencia relevante para la evolución es la herencia genética, es decir, supone que lo que heredan de generación a generación los seres vivos es, básicamente, sólo el material genético de sus progenitores. Es bien sabido que los seres humanos heredamos de nuestros progenitores, además de cierta secuencia de ADN, el gusto por cierto tipo de comida, la afición a algunos deportes o espectáculos (¡y a veces hasta la preferencia por un equipo!), tal vez una casa o una tierra para sembrar, álbumes fotográficos, muchos hábitos y costumbres, un catálogo de todo tipo de parientes, etc.

Sin embargo, fue hasta hace poco que la herencia no genética comenzara a pensarse como relevante en términos de la evolución biológica. Actualmente se sabe que no todas las características heredables de un organismo tienen una base completamente genética. De hecho, autoras como Eva Jablonka y Marion Lamb¹ proponen que los aspectos hereditarios

¹Eva Jablonka y Marion Lamb son autoras del libro *Evolution in four dimensions*, editado en el 2005 por MIT press, en Cambridge, EUA. En este libro las autoras definen y dan numerosos ejemplos de herencia epigenética, poniendo de manifiesto la importancia que tienen elementos no genéticos en el desarrollo y evolución de todos los seres vivos y de los seres humanos en particular. Es importante notar que aunque el término herencia epigenética está relacionado con los paisajes epigenéticos de C.H. Waddington, la herencia epigenética tiene una definición más amplia que abarca interacciones entre genes, pero también entre factores ambientales, sociales y culturales.

que no dependen únicamente de la transmisión de ADN de generación en generación constituyen la llamada herencia epigenética.

He mencionado ya que aún los aspectos genéticos del desarrollo son más complicados de lo que suele pensarse; la actividad de cada gen depende a su vez de la actividad de otros genes y todos ellos establecen complejas relaciones de regulación. Pues esta complejidad se incrementa cuando tomamos en cuenta otros niveles de regulación, cuando consideramos que los mismos genes no sólo son regulados por otros genes, sino también por factores no genéticos, por ejemplo factores ambientales.

Mencionaré en el resto de este escrito algunos ejemplos de herencia que no es estrictamente genética y que no obstante tiene un papel importante en la formación y desarrollo de los organismos, así como en su evolución. Los primeros ejemplos se ubican todos en la escala intracelular y forman parte de una serie de descubrimientos recientes que han modificado la manera en que solía entenderse la herencia.

Uno de los ejemplos de herencia epigenética mejor estudiados hasta ahora es el de marcaje de la cromatina. El ADN es una molécula helicoidal muy bien empaquetada dentro de las células, tan bien empaquetada que una molécula de ADN de poco más de dos metros de largo (como la del ser humano) cabe al interior del núcleo de una célula de micras (milésimas de milímetro) de tamaño. Esta compresión extrema del ADN dentro de una célula se debe a que existe un conjunto de moléculas que permiten que la molécula de ADN se enrede sobre ella misma muchas veces y luego sobre otras moléculas llamadas histonas, dando lugar a una estructura conformada de histonas, otras moléculas y ADN superenrollado: la cromatina (figura 8).

Capítulo 9

La infinita libertad de la hoja en crecimiento

Tal vez la noción de herencia epigenética que esboqué en la sección anterior parezca aún vaga y poco clara. Entonces, con la intención de aclarar un poco el panorama, en esta sección presentaré un par de ejemplos extraídos del reino de las plantas, pero antes quisiera mencionar por qué el estudio del desarrollo y evolución en las plantas ha sido y es tan importante.

Probablemente debido a su incapacidad de desplazarse, las plantas se caracterizan por ser extraordinariamente plásticas en su desarrollo; dependiendo de las condiciones de luz, humedad, tipo de sustrato, disponibilidad de nutrientes, presencia de herbívoros, etc., una misma especie de planta puede adquirir formas, tamaños y colores muy diversos. Como J.W. Goethe nota en su tratado sobre la metamorfosis de las plantas, a primera vista éstas parecerían tener infinitas posibilidades en su desarrollo. Más aún, las plantas nos sorprenden siempre que son mutiladas, quemadas, cortadas, torturadas con herbicidas o cubiertas con cemento y, casi mágicamente, desde las grietas de una banqueta o el tronco carbonizado, vuelven a crecer.

No suena entonces a coincidencia el que muchos de los procesos clave en el desarrollo (como la regulación y herencia epigenética) se hayan detectado primero en las plantas, ni que estos procesos sean extraordinaria-

mente diversos en este tipo de organismos. El origen de esta plasticidad y capacidad de regeneración permanece, no obstante, como una de las grandes preguntas a resolver en el ámbito de la biología del desarrollo y seguramente su respuesta, aunque sea parcial, nos ayudará a entender mejor el desarrollo, la plasticidad y la regeneración, así como el origen de malformaciones y enfermedades también en animales.

Algunos experimentos recientes han modificado por completo la forma en que entendemos la herencia y el desarrollo de los seres vivos. Uno de ellos consistió en someter a plantas de la especie *Arabidopsis thaliana* a diferentes tipos de estrés, a saber, la exposición a luz ultravioleta y a una molécula que simula el ataque de bacterias patógenas. Las plantas sometidas a estrés fueron modificadas en el laboratorio de tal manera que al presentar cierta reacción celular al estrés expresaran una proteína que se ve azul. Llamemos a esta reacción la reacción azul. En los experimentos, como se esperaba, las plantas estresadas generaban la reacción azul. Sin embargo, lo que no se esperaba era que las plantas hijas de las plantas estresadas siguieran presentando la reacción azul, aún cuando no se encontraran en situación de estrés.

Lo más interesante es que este fenómeno de memoria del estrés experimentado por plantas de generaciones previas puede mantenerse a lo largo de varias generaciones de plantas y no está asociado a cambios en la secuencia de ADN, sino a que el estrés genera nuevas marcas epigenéticas que pueden transmitirse a las plantas hijas.

Este descubrimiento es notable por varias razones. Por una parte, si bien se sospechaba la gran relevancia de los mecanismos epigenéticos, se pensaba que las marcas epigenéticas se *borraban* en las células sexuales y que, por lo tanto, no pasaban a la progenie. Mucho menos se pensaba que estas marcas pudieran permanecer varias generaciones después de que se presentara la exposición a estrés. Por otra parte, estos experimentos han sentado la base para la búsqueda de este tipo de fenómenos en organismos de otros tipos¹.

¹El libro *Evolution in four dimensions* de Eva Jablonka y Marion Lamb hace un recuento detallado de estos hallazgos. Además, pueden consultarse revisiones más detalladas y actualizadas sobre herencia epigenética transgeneracional en los artículos: *Précis of*

Aunque los resultados de estos experimentos en plantas son sorprendentes, pueden entenderse si se tiene en cuenta que las plantas continúan su desarrollo durante toda la vida, de manera que todo el tiempo están generando células sexuales nuevas. Así, los cambios que las plantas experimentan a lo largo de su vida pueden afectar a las células sexuales durante su formación y, con ello, afectar a generaciones subsecuentes. Por ello, resulta aún más sorprendente el hecho de que este tipo de fenómeno de herencia epigenética ya se haya reportado también en ratones y otros animales.

Uno de los experimentos ya clásicos en el estudio de la herencia de marcas epigenéticas en animales es el que llevó a cabo el equipo de la genetista Emma Whitelaw. Este grupo estudiaba la variación y herencia en la coloración del pelaje de ratones y encontró que las diferencias de color (café, moteado o amarillo) que exhibía un grupo de ratones tenía su origen en que una misma región del ADN podía estar metilada de diferentes formas. Más aún, estos investigadores hallaron que el tipo de metilación, y por lo tanto de color de pelaje, se heredaba de generación en generación. De nuevo, éste es un ejemplo de cómo un mecanismo epigenético de marcaje del ADN puede dar lugar a variaciones heredables, aún cuando no haya cambios en la secuencia de ADN .

Otra lección derivada del estudio de estos ratones es que el tipo de metilación puede cambiar dependiendo de la alimentación de la madre, en particular, de su dieta tiene más o menos metilos. Esta es ciertamente una lección importante pues establece un vínculo directo entre las condiciones ambientales (el tipo de alimento disponible), la variación en cierta característica (el color del pelaje) por vía de marcas epigenéticas y la herencia de esta característica².

De vuelta con las plantas, recientemente un grupo de investigadores de Brasil reportó hace apenas unos meses³ datos muy interesantes

Evolution in Four Dimensions, de Jablonka E, Lamb MJ. (Behav Brain Sci. 2007, 30:353-65) y *Passing the message on: inheritance of epigenetic traits*, de Bond DM, Finnegan EJ (Trends Plant Sci. 2007, 12:211-6.)

²Estos resultados se reportaron en el artículo *Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse*. (Nature Genetics 1999, 23: 314-318.)

³Los resultados originales pueden consultarse en el artículo *Epigenetic variation in*

respecto al marcaje epigenético y desarrollo. Estos científicos observaron que una misma especie de mangle a un árbol que crece en estuarios y zonas costeras característico de los manglares a puede tener dos formas o versiones muy distintas, dependiendo del ambiente particular, aún dentro de la misma zona de manglar, en que se desarrollaran. Los mangles que crecían cerca de un río tenían un tipo de hoja y tamaño diferentes a los de los mangles que crecían en un pantano de agua salitrosa. Los investigadores brasileños encontraron que no había diferencias genéticas, es decir, en la secuencia de ADN , que pudieran explicar las diferencias entre ambos tipos de mangle, pero encontraron que sí eran sustancialmente diferentes en el número y posición de marcas epigenéticas (metilos, en particular).

Los resultados del estudio de la variación morfológica en mangles sugieren que las marcas epigenéticas juegan un papel importante en la generación de variedad morfológica asociada a ambientes específicos. En conjunto con los reportes que muestran que las marcas epigenéticas pueden heredarse de una generación a otra, estos descubrimientos muestran que el ambiente puede tener un efecto en el desarrollo y en la evolución de los seres vivos. En principio, es posible que el ambiente (estrés, agua salada o dulce, etc.) induzca cierta variación fenotípica heredable y que, si ésta confiere mayor probabilidad de supervivencia o reproducción a los organismos o de alguna manera pueden fijarse en una población, el ambiente tenga entonces un papel importante en la generación de nuevas especies.

La importancia de los procesos epigenéticos en el desarrollo de los seres vivos es ya innegable, pero aún se debate respecto a su relevancia en términos evolutivos. Algunas de las preguntas que habrá que abordar para evaluar la importancia de estos factores en la generación de nuevas especies, tienen que ver con qué tan común es la herencia de marcas epigenéticas de generación en generación, qué la regula, cuántas generaciones puede persistir y cómo pueden mantenerse en una población. Todas ellas preguntas muy relevantes y estimulantes. Estamos, en defi-

mangrove plants occurring in contrasting natural environment, de Lira-Medeiros y colaboradores (PLoS One. 2010, 5(4):e10326.).

nitiva, en un momento muy emocionante del estudio del desarrollo y la evolución.

Capítulo 10

Había una vez un abuelo...

Hablar de plantas y su herencia epigenética relacionada con el estrés puede resultarnos muy interesante, pero puede parecernos ajeno a nuestro propio desarrollo y estado de salud, ¿qué tan relevantes serán este tipo de fenómenos en el desarrollo del ser humano? Hablar de cómo nuestra conducta, estado de ánimo o medio social y ambiental pueden afectar nuestro desarrollo y estado de salud se relaciona generalmente con alguna postura mística, y suele verse con desconfianza por quienes hacen ciencia. Hablar sobre cómo estas mismas condiciones pueden afectar aspectos fisiológicos o físicos del desarrollo de nuestros hijos o nietos es, típicamente, considerado como ajeno a cualquier investigación científica.

No obstante, hay ya ejemplos claros de cómo nuestro entorno social y nuestro estado anímico puede afectar aspectos fisiológicos y, con ello, nuestra salud. Más aún, cada vez se manifiesta con mayor claridad la importancia en nuestro desarrollo de los aspectos no genéticos que heredamos. En las secciones anteriores mencioné como ejemplo de herencia epigenética el de la herencia de marcas sobre el ADN, pero aún hay más en nuestra herencia que genes y marcas sobre el ADN: heredamos conductas, hábitos, reacciones anímicas, tradiciones y aspectos culturales que también afectan aspectos fisiológicos relacionados con nuestro desarrollo y estado de salud. Revisemos un par de ejemplos particulares.

La primera historia que relataré es la de una pequeña población lla-

mada Overkalix en la región de Norbotten, en el frío norte de Suecia. Esta población estuvo tan aislada en el siglo XIX que casi no había intercambio comercial con otras poblaciones y en las épocas en que la cosecha era mala, sus pobladores pasaban fuertes hambrunas. La gente de Overkalix no podía saber si el año sería bueno o malo y alternaban entre años de hambruna y años de grandes cosechas, en los que al parecer se desquitaban por la amargura de los malos inviernos.

El doctor Lars Olov Bygren se preguntó cómo esta alternancia entre periodos de vacas gordas y vacas flacas podía haber afectado en el largo plazo a la población de Norbotten, así que se dedicó a recabar datos sobre quiénes habían experimentado hambruna y festín en qué años, así como sobre la edad a la que habían muerto los pobladores de Overkalix a partir del siglo XIX. Con estos datos, el investigador empezó a buscar indicios de efectos de las hambrunas y festines en generaciones siguientes.

Lo que Lars Olov Bygren encontró es sorprendente. El análisis riguroso de sus datos muestra que los nietos de quienes comían poco o normalmente un año y al año siguiente se instalaban en la glotonería viven significativamente menos años que los nietos de quienes no habían experimentado la glotonería en años de festín¹. En breve, sus datos para hombres y mujeres, y descartando el efecto de diversos factores socioeconómicos, muestran que quienes pasan por un solo año de glotonería tienen nietos que viven varios años menos que los nietos de abuelos medidos (o desafortunados en la cosecha). Este tipo de herencia, aunque no se ha desmenuzado al punto de que conozcamos con detalle su base material, es un tipo de herencia epigenética y, aunque apenas empieza a estudiarse sistemáticamente, se perfila como un factor importante en el desarrollo y estado de salud de los seres humanos. Este tipo de herencia a través de las generaciones es, además, una muestra más de que somos mucho más que nuestros genes.

¹Los resultados originales fueron reportados en el artículo *Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period*, de Bygren L O, Kaati G y Edvinsson S. (*Acta biotheoretica*, 2001; 49(1):53-9). Bygren y sus colaboradores han desarrollado también investigaciones muy interesantes respecto a la influencia que tienen diversos factores culturales y sociales en la salud de varias generaciones de seres humanos, todas ellas reportadas en diversas revistas científicas.

La segunda historia que voy a presentar tiene lugar en la ciudad de Chicago, EE.UU. En este país la tasa de muerte de mujeres con cáncer de mama es 37% mayor para mujeres afroamericanas que para mujeres blancas, pero en Chicago es de un dramático 68% ². Según los estudios recientes, la razón por la que esto ocurre está relacionada con las condiciones de pobreza, violencia y estrés en las que viven muchas mujeres afroamericanas en Chicago. Aún tomando en cuenta que estas mujeres suelen tener mayor dificultad para realizarse estudios preventivos y tratamientos adecuados, la alta propensión a presentar cáncer de mama parece estar relacionada con el efecto que tiene la constante presión y estrés a los que se encuentran sometidas. Todo parece indicar que el estrés asociado a la alta criminalidad, la precaria situación económica y el aislamiento social (aún en barrios densamente poblados) de muchas mujeres afroamericanas de Chicago causa una alteración en la hormona cortisol, a veces llamada hormona del estrés, y que esto incrementa la probabilidad de desarrollar cáncer de mama.

En contraste, otra investigación en la que participó el Olov Bygren demuestra que el estado de salud de pacientes en Estados Unidos es significativamente mejor cuando asisten a actividades culturales³. Estos resultados se mantienen aún cuando el análisis de la muestra de más de mil pacientes toma en cuenta aspectos como edad, sexo, estatus social, nivel educativo, ingresos y estado de empleo. Si bien este estudio no indica una relación causa-efecto entre la asistencia a eventos culturales y la salud, sí indica que estas dos variables están correlacionadas y apunta pistas para futuros estudios. Hay además numerosos experimentos y estudios estadísticos que relacionan las condiciones nutricionales y sociales de una madre en el desarrollo de un embrión, así como en su estado de salud ya en la etapa adulta.

Entonces el desarrollo y la salud no están predeterminados por nues-

²Más detalles sobre estos datos y los estudios relacionados pueden consultarse en el artículo *The black:white disparity in breast cancer mortality: the example of Chicago*, de Jocelyn Hirschman, Steven Whitman y David Ansell (Cancer Causes and Control, vol 18, p 323).

³Estos resultados se reportan en el artículo *Are variations in rates of attending cultural activities associated with population health in the United States?*, de Anna V Wilkinson, Andrew J Waters, Lars Olov Bygren y Alvin R Tarlov (BMC Public Health 2007, 7:226).

tros genes. No existe el gen del cáncer, ni el de los ataques cardiacos. Al igual que el desarrollo se recrea cada vez que un cigoto empieza a dividirse, la salud se construye y cambia durante la vida a partir de las relaciones complejas entre nuestros genes, nuestros órganos, nuestros hábitos, nuestro entorno social, el clima, entre otros factores.

Capítulo 11

Alcanzados por el brazo de la ley

Queremos ver cómo, al menos en algunos casos, la forma de los seres vivos, y de las partes de seres vivos, pueden ser explicadas por medio de consideraciones físicas, así como notar que en general no existen formas orgánicas que no se apeguen a las leyes físicas y matemáticas.

Dárcy Wenworth Thompson (On Growth and Form, 1917)

El entendimiento de los sistemas biológicos involucra, además de las interacciones génicas, celulares, organísmicas y ambientales, aspectos fisicoquímicos genéricos. Los seres vivos, pese a presentar características únicas, compartimos algunas características con el mundo inanimado. Esto se debe a que no escapamos a las fuerzas físicas y químicas; estamos sujetos, por ejemplo, a las leyes de la termodinámica y a la acción de la gravedad.

Entonces, hay aspectos del origen de las formas vivas que pueden ser entendidos, al menos en parte, mediante el estudio de procesos relacionados con fuerzas de presión, tensión, elasticidad y minimización de energía, por mencionar algunos ejemplos. A principios del siglo xx, Dárcy Wentworth Thompson escribió su ahora clásico libro *On Growth and Form*, en el que enfatizó el papel de las restricciones físicas en el ori-

gen de las formas vivas y, por tanto, en la evolución biológica. Thompson sugirió que el surgimiento de muchas de las estructuras y patrones observados en los organismos vivos es resultado de condiciones mecánicas y de transformaciones que pueden expresarse matemáticamente. Por ello, Thompson constituye uno de los antecedentes más importantes en el área de la biología matemática, y uno de los referentes obligados en el estudio de la morfogénesis.

Las 1133 páginas del libro de Dárcy Thompson están llenas de ejemplos de restricciones físicas que probablemente determinan ciertos aspectos de las formas vivas. Entre los ejemplos que da, Thompson establece un símil entre la forma de una medusa y la de una gota de agua cayendo en un fluido muy viscoso. También describe con detalle el efecto de restricciones geométricas en las relaciones entre talla, peso y volumen de un organismo en crecimiento. Menciona que el tamaño promedio de los individuos de una especie no es un accidente, sino que está restringido por aspectos físicos asociados al tipo de respiración, y que el tipo de locomoción de un animal mantiene una clara relación (expresable en términos matemáticos) con su tamaño y el efecto que la gravedad ejerce sobre su cuerpo. En fin, Thompson sentó las bases del estudio cuantitativo de los procesos de generación de las formas vivas.

Si bien en su libro Thompson propuso pocos experimentos que pudieran poner a prueba sus hipótesis sobre el crecimiento orgánico, en la actualidad existe evidencia experimental que apoya muchas de sus propuestas. Recientemente se ha encontrado que la tensión y la presión a las que una célula es sometida afectan el destino de ésta. Específicamente, algunas células epiteliales de ratón pasan a estados de apoptosis, diferenciación o proliferación dependiendo de qué tan estiradas estén, o sea, de la tensión bajo la que se encuentren. En muchos casos la tensión puede ser *percibida* por ciertas moléculas mecanorreceptoras de la célula y luego traducida en señales bioquímicas, pero la manera en que las fuerzas mecánicas participan en los procesos del desarrollo apenas empieza a ser estudiada desde el punto de vista experimental. Sin embargo, el experimento en ratón y otros experimentos muestran inequívocamente que las fuerzas de tensión y presión son, en conjunto con factores bioquímicos,

sumamente importantes durante la morfogénesis.

Un ejemplo más del papel de las fuerzas físicas en la organización y desarrollo de los seres vivos se ha encontrado en *Drosophila melanogaster*. La superficie del ojo de la mosca está compuesta por numerosas células, llamadas omatidios. Los omatidios están compuestos a su vez por cuatro células que se acomodan en la superficie exactamente como si fueran cuatro burbujas de jabón, lo que sugiere que su organización no depende del hecho de que sean células, ni de la expresión de cierto gen o la presencia de cierta hormona. Más aún, se ha observado que cuando se modifica experimentalmente el número de células del omatidio, las células que lo conforman, ya sean una, dos, tres, o seis, se organizan tal como se esperaría que se arreglaran si fueran simples burbujas de jabón en una superficie¹ (figura 9).

Esto muestra que algunas de las formas o estructuras de los seres vivos están dadas por mecanismos genéricos que restringen la organización de la materia, ya sea viva o inanimada. En este caso los mecanismos genéricos en acción tienen que ver con la minimización de contacto entre superficies. De esta forma, la organización de un tejido celular y la geometría de cada una de las células que lo compone surge de las interacciones mecánicas entre las membranas de las células.

Los paramecios, organismos unicelulares cubiertos de cilios (protuberancias alargadas parecidas a pelos, véase figura 10), ofrecen otra notable muestra de cómo las características físicas o estructurales ser clave en la formación de los organismos. Al ser estos unicelulares lo suficientemente grandes (claro, en la escala microscópica de los unicelulares), fue posible que se les practicara una microcirugía a través de la cual se modificó la orientación de una banda de cilios. De esta forma, los paramecios del experimento tenían todos sus cilios alineados en una misma orientación, excepto por una banda de cilios alineados en la dirección opuesta. Lo interesante de este trabajo es que se observó que los paramecios nuevos

¹Los resultados originales de la investigación que se menciona, y algunas imágenes verdaderamente sugerentes, pueden verse en el artículo *Surface mechanics mediate pattern formation in the developing retina*, de Takashi Hayashi y Richard W. Carthew (Nature 2004, 431:647-652).

generados por división celular heredaban la banda de cilios desalineados.

Los experimentos con *paramecium* mostraron entonces que la membrana del paramecio modificado sirve como molde para la formación de la membrana de los nuevos paramecios, de manera que hay una *herencia estructural* de las características de la membrana celular². Y más allá del caso de los paramecios, este tipo de trabajo muestra que la forma y estructura de las células y de los organismos no dependen de la secuencia de ADN o de alguna sustancia química, sino de propiedades estructurales genéricas.

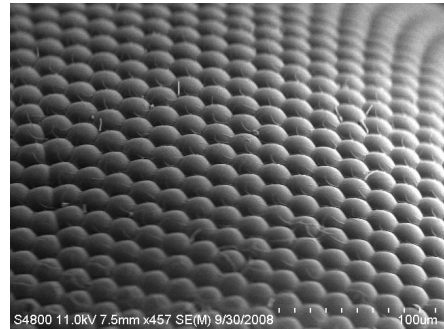


Figura 11.1: El arreglo de los ojos compuestos de las moscas obedece a la minimización de la superficie de contacto entre las células. Imagen de dominio público tomada de Wikipedia.

²El primero de estos trabajos fue el de Beisson y colaboradores: *Cytoplasmic inheritance of the organization of the cell cortex in Paramecium aurelia* (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1965, 53: 275â282).

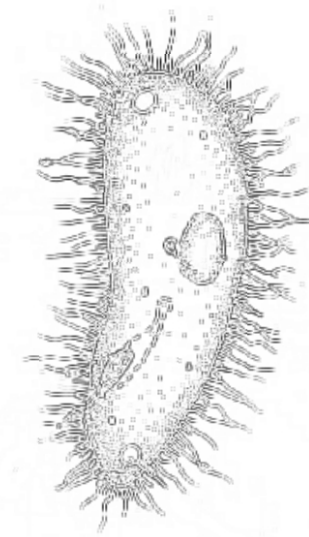
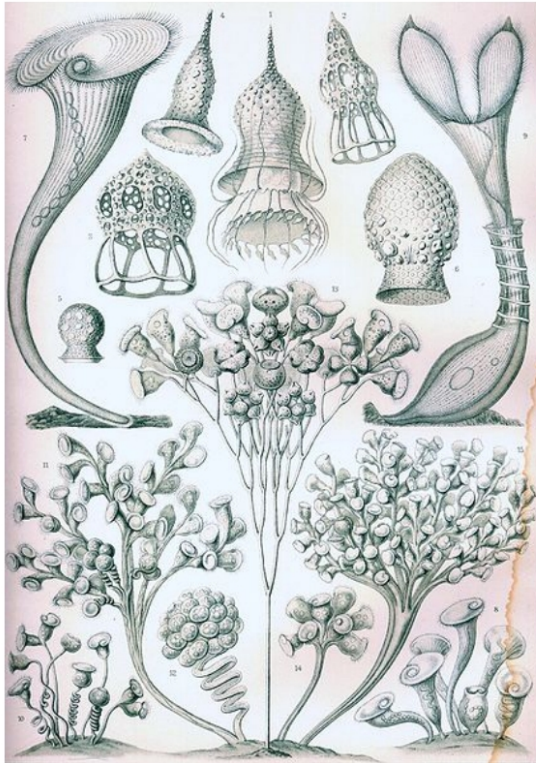


Figura 11.2: Los ciliados se caracterizan por presentar protuberancias de la membrana que parecen pelos y que generalmente están asociadas a la motilidad de estos organismos. A la izquierda, un dibujo de E. Haeckel (1904) en el que ilustra diferentes tipos de ciliados. A la derecha, el dibujo de un paramecio.

Capítulo 12

Una visión sistémica del desarrollo

He mostrado entonces que la generación de las formas vivas, que constituye un proceso sumamente complejo y aún poco entendido, está influenciado, al menos, por el componente genético, por las interacciones entre genes, por factores ambientales, físicoquímicos y sociales, en el caso de los organismo que exhiben organización social. Parecería entonces que para entender cualquier proceso del desarrollo debemos haber estudiado sociología, biología, física, química, retórica, botánica y sistema decimal... ¿debe la complejidad del desarrollo desanimarnos de su estudio?

La respuesta, según quienes estudian sistemas tan complejos como el desarrollo, es no. Una de las propuestas recientes para abordar el estudio de este tipo de sistemas es la de los sistemas complejos, que ha desarrollado teoría y métodos orientados a estudiar sistemas en los que numerosos elementos interactúan entre sí de manera no trivial, por ejemplo, a través de asas de retroalimentación como las que mencioné al hablar de regulación genética. Este tipo de sistemas se conoce como sistemas complejos, y los sistemas biológicos son ejemplos paradigmático de ellos. Sin embargo, aunque el estudio de los sistemas complejos se ha desarrollado de manera notable en las últimas décadas, adoptar este enfoque supone cambios importantes en la forma tradicional a través de la cual se ha estudiado a

los sistemas biológicos y, en particular, a los procesos del desarrollo.

Los sistemas complejos exhiben propiedades dinámicas y estructurales colectivas no definidas para las entidades individuales que los componen. Por ejemplo, las células que conforman el sistema nervioso del ser humano interactúan entre sí y de las interacciones entre ellas (y otros factores) surge la mente. Sin embargo, no podemos decir que la mente pueda entenderse mediante el estudio aislado de una neurona, ni de la expresión genética en una de estas células; es necesario estudiar al sistema nervioso completo, a las neuronas y sus interacciones. Entonces, la hasta ahora eficaz y común estrategia de desmenuzar los sistemas de estudio tanto como se pueda, resulta insuficiente. El estudio de los sistemas complejos, y en particular, de los sistemas biológicos, concibe al organismo como un todo funcional y estructural en el que las partes interactúan afectándose unas a otras.

Este enfoque integra teoría y métodos provenientes de distintas áreas (física, matemáticas, computación, química, biología, filosofía, etc.) y echa mano de numerosos recursos computacionales disponibles desde hace apenas unas décadas. La respuesta parece estar en el trabajo colectivo entre investigadores de diferentes disciplinas.

Abordar la investigación de los procesos del desarrollo desde la perspectiva de los sistemas complejos muestra ya algunos avances importantes. Se han descrito, por ejemplo, algunas propiedades sistémicas o globales de los procesos del desarrollo, tales como robustez, modularidad y capacidad de evolucionar.

La robustez consiste en la persistencia de alguna propiedad ante diferentes tipos de perturbaciones. El estudio de esta propiedad ha empezado a iluminar las razones por las que los procesos del desarrollo en sí mismos son robustos, es decir, se reproducen una y otra vez incluso en condiciones diferentes o en presencia de variaciones. Las flores, por ejemplo, desarrollan sépalos, pétalos, estambres y carpelos, independientemente de si se encuentran en un desierto o en la selva húmeda, o de si hay variaciones de temperatura o se hallan en un cuarto de laboratorio en el que esta variable se mantiene constante. Al parecer, la robustez de los procesos del desarrollo tiene varias fuentes, algunas de las cuales son

la presencia de asas de regulación autosostenidas y la redundancia entre varias de las partes involucradas (e.g. proteínas que tienen una función muy similar).

La modularidad es una de las propiedades comunes a muchos sistemas complejos y se observa en diversos aspectos de la biología, y en particular en los sistemas de desarrollo. Esta propiedad puede definirse de distintas formas, pero aquí se considerará como una propiedad que consiste en que los elementos de un sistema se encuentran organizados en grupos (módulos) con más interacciones al interior que al exterior. Así, tenemos que todos los elementos que interactúan y participan en el desarrollo por ejemplo de un embrión de animal se hallan organizados en módulos relativamente independientes del resto del sistema. éstas son buenas noticias para quienes estudian el desarrollo, porque sugieren que, pese a la complejidad del desarrollo embrionario, es posible estudiar el módulo asociado al desarrollo de las extremidades o el módulo asociado al desarrollo del sistema inmune, sin necesidad de estudiar absolutamente todo sobre el desarrollo embrionario.

Por otra parte, la capacidad de evolucionar es, en una de sus definiciones más recientes, la propensión de una característica del organismo a variar. En el caso de los sistemas de desarrollo, el entendimiento de esta propiedad es clave para entender la evolución de las formas vivas. Sin embargo, la capacidad de variación de un sistema de desarrollo depende, como ya he discutido, de numerosos factores regulándose unos a otros y su comprensión no está precisamente a la vuelta de la esquina. No obstante, algunas investigaciones en torno a la capacidad de evolucionar del desarrollo en diferentes organismos ya han contribuido a entender mejor el origen y la diversificación de algunas estructuras. Ejemplo de ello es el trabajo que realiza el grupo de Stuart Newman en el New York Medical College, quien ha estudiado el desarrollo de las extremidades de vertebrados durante más de treinta años y ha propuesto el modelo de un complejo sistema de regulación genética y hormonal capaz de reproducir el desarrollo de los diferentes tipos de extremidades en vertebrados (alas, patas, aletas...). Este modelo ha permitido señalar a mecanismos precisos que probablemente dieron lugar a estas diferentes estructuras a lo largo

de la evolución.

Los estudios comparativos han sido valiosísimos en el estudio de la evolución biológica. Comparar la anatomía de diferentes grupos de seres vivos permite identificar las características comunes a todos ellos e hipotetizar sobre las características que debieron haber tenido sus ancestros. La visión sistémica del desarrollo permite llevar a cabo análisis comparativos en una versión dinámica y de sistemas, es decir, permite comparar no sólo las estructuras de un organismo sino los procesos a través de los cuales surgieron estas estructuras, lo que probablemente nos lleve a entender cómo surgió y cómo ha evolucionado el desarrollo mismo.

Capítulo 13

De vuelta a los organismos

Como he puesto de manifiesto a lo largo de este escrito, actualmente prevalece la idea de que la variación y la evolución de los organismos depende únicamente de la presencia, ausencia o modificación de ciertos genes. Si bien mucha gente negaría estar de acuerdo con esta visión, es poca la que de hecho toma en serio al desarrollo y lo considera en sus escritos, experimentos, prácticas de investigación... en fin, en la forma de estudiar y entender a los seres vivos.

Llevada al extremo, esta visión nos llevaría a pensar que para entender todo aquello que es esencial en los organismos vivos sólo necesitamos conocer la información contenida en su ADN y luego predecir la forma y todos los detalles del organismo resultante, como si predijéramos el resultado de correr un programa computacional. ésta es justamente la razón por la cual los organismos parecen haber sido sustituidos por los genes en su papel de unidades fundamentales para el estudio de la vida. En este escrito he tratado de mostrar que esta sustitución tiene serias limitaciones, pues no considera la complejidad del desarrollo de los seres vivos, ni todos los factores moleculares, celulares, organísmicos, ecológicos y ambientales que participan y son a su vez modificados durante este proceso. Con esto me refiero a tomar en serio al desarrollo, no sólo a afirmar que es relevante, sino a realmente considerarlo en toda su complejidad cuando se estudia a los organismos vivos.

Subestimar la importancia del desarrollo y la complejidad de los pro-

cesos que dan lugar a un organismo tiene, además de las limitaciones que he mencionado en las diferentes secciones de este escrito, consecuencias importantes en la manera en que se desarrollan aplicaciones prácticas, por ejemplo, en las áreas de farmacéutica y biotecnología. Para ilustrar las limitaciones a las que me refiero, discutiré el concepto de *equivalencia sustancial*, concepto que se ha desarrollado en torno a la discusión sobre los riesgos de sembrar plantas transgénicas.

La ingeniería genética consiste en la manipulación del ADN de un organismo a través de métodos que no ocurren en condiciones naturales. Los organismos que son alterados de esta forma se conocen como organismos genéticamente modificados (OGM). Uno de los tipos de OGM son los organismos transgénicos, es decir, aquéllos a cuyo ADN se introduce ADN proveniente de otras especies. De esta forma se han generado, por ejemplo, bacterias con un gen nuevo que las hace capaces de producir insulina humana.

La ingeniería genética ha dado lugar a descubrimientos y avances que parecerían sacados de una película de ciencia ficción y que ciertamente pueden representar soluciones a problemas médicos e industriales y contribuir de manera fundamental a la investigación científica. Sin embargo, también ha dado lugar a artefactos desconocidos hasta ahora por la humanidad, y cuyos efectos sanitarios, ecológicos, sociales y económicos deben revisarse con cuidado. En particular, es importante analizar con lupa las implicaciones de la liberación al ambiente de plantas transgénicas, es decir, plantas cultivables cuyo ADN ha sido modificado con el fin de hacerlas resistentes a ciertos herbicidas o a insectos herbívoros.

Esta revisión con lupa ha abierto un áspero debate alrededor de las consecuencias de la siembra de plantas transgénicas. Uno de los argumentos comúnmente utilizados en este debate, a favor de la siembra de plantas transgénicas, es el de equivalencia sustancial. Este término implica que los organismos de cierta especie y su contraparte modificada genéticamente son esencialmente equivalentes. Esto suele utilizarse como argumento para restar importancia a los efectos de la transgénesis en el desarrollo de los organismos, su interacción con otras especies biológicas, sus efectos a la salud, etc.

Una de las críticas a las aplicaciones comerciales de la ingeniería genética es que suelen basarse en el supuesto de que la inserción de un gen al ADN de un organismo únicamente resulta en la generación de una nueva proteína y, con ello, en la manifestación de cierta característica deseable en el organismo transgénico. Esta crítica tiene sentido si se analiza con cuidado el argumento de la equivalencia sustancial. En este contexto, es importante tener en mente que el conjunto de genes de un organismo no funciona de manera constante, estable y lineal. Por el contrario, como he discutido a lo largo de este escrito, la actividad de cada gen regula y es regulada por la actividad de otros genes, así como por señales provenientes del mismo organismo y del ambiente. Por ello, la introducción de ADN exógeno (un transgen) puede afectar no sólo la producción de la proteína de interés sino también a muchos otros genes con los que éste establece relaciones de regulación. Ya que estas relaciones regulatorias son sumamente complejas y se han estudiado poco, la introducción de transgenes puede tener efectos impredecibles y de gran impacto en el desarrollo de los organismos, en su toxicidad a sus consumidores y en su relación con el ambiente.

Más aún, a pesar de los notables avances de la biotecnología, ninguna de las técnicas utilizadas para la introducción de transgenes en plantas permite saber exactamente en qué sitio se insertará el transgen ni cuántas copias de éste se insertarán en el ADN de la planta receptora. Se sabe además que una misma línea de organismos transgénicos, por ejemplo plantas, se desarrollará de manera muy distinta en diferentes contextos ambientales (e.g. condiciones de humedad y temperatura), pero hasta ahora es imposible saber a priori cómo será el desarrollo de cada línea en cada sitio. Por ello, no es posible suponer que un organismo transgénico sea sustancialmente equivalente a su contraparte no transgénica. En consecuencia, tampoco puede extrapolarse una prueba de bioseguridad de una línea de planta transgénica a otra, o de un sitio de cultivo a otro.

Las implicaciones de la liberación de transgénicos al ambiente están aún muy poco estudiadas y deben investigarse y discutirse rigurosamente caso por caso, poniendo especial atención a los efectos de la introducción de transgénicos sobre el mantenimiento de la diversidad genética,

de especies biológicas y a la diversidad cultural en todo el mundo. Sin embargo, el argumento de equivalencia sustancial no toma en cuenta la complejidad del desarrollo, ni considera a los organismos como una unidad cuya formación involucra diversos factores no genéticos, y por lo tanto no debe formar parte de esta discusión.

El de la noción de equivalencia sustancial es sólo un ejemplo de cómo una visión en extremo simplista del desarrollo de los seres vivos puede tener consecuencias de gran alcance social y económico; y si bien no hay una receta para el análisis de las implicaciones de una tecnología, sí es importante siempre tener en cuenta la complejidad de las interacciones genéticas y epigenéticas, así como las relaciones de ida y vuelta que establecen los organismos con su ambiente. En otras palabras, es necesario tomar en serio al desarrollo.

Publicado electrónicamente en 2011 por CopIt-arXives

con el apoyo de

Instituto de Física
Universidad Nacional Autónoma de México



<http://scifunam.fisica.unam.mx/mir/copit>

ISBN 978-1-938128-00-4