

la homeosis y la

Las mutaciones homeóticas experimentales, contraparte de los casos naturales del fenómeno profusamente documentado por William Bateson en su libro de 1894, *Materials for the Study of Variation*, hicieron su aparición en los laboratorios de genética a principios del siglo xx, gracias al trabajo pionero del grupo de Thomas Hunt Morgan en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Desde el inicio de las investigaciones, los fenotipos homeóticos constituyeron una de las clases sobresalientes de macromutación, concepto utilizado por una serie de autores para tratar de explicar el origen de las características distintivas de los grandes grupos taxonómicos, de orden a phylum, tanto animales como vegetales (insectos, vertebrados, helechos, plantas con flores, etcétera). Según Dietrich, las macromutaciones han surgido en la arena de la discusión en tres “olas”: la primera, a principios del siglo xx con Hugo de Vries como personaje central; la segunda, en los cuarentas, con Richard Goldschmidt; finalmente, una tercera, hace un par de décadas, promovida por un heterogéneo grupo de paleontólogos y geneticistas interesados en embriología.

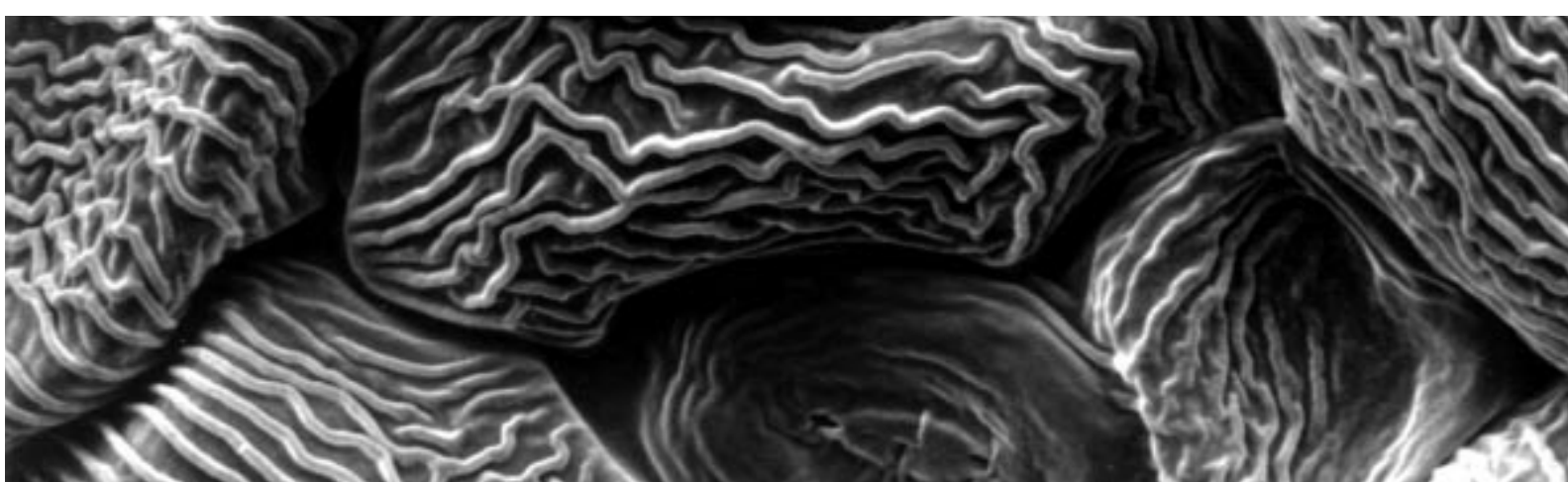
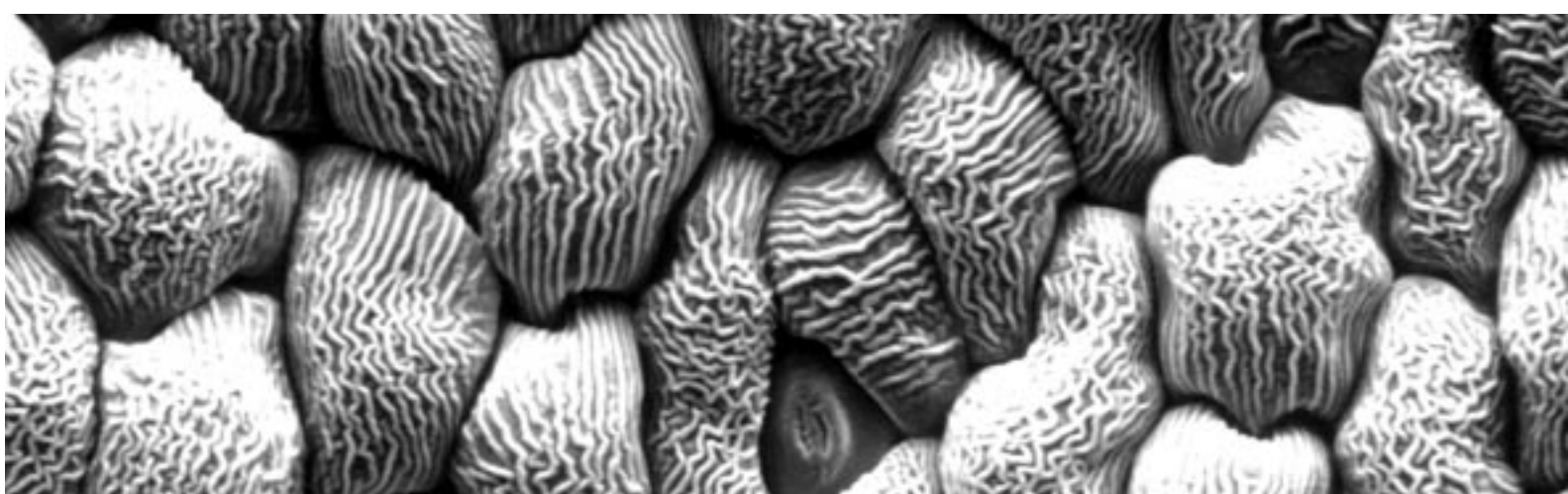
En su sentido más general, la macromutación se ubica en el terreno de la sistemática por su

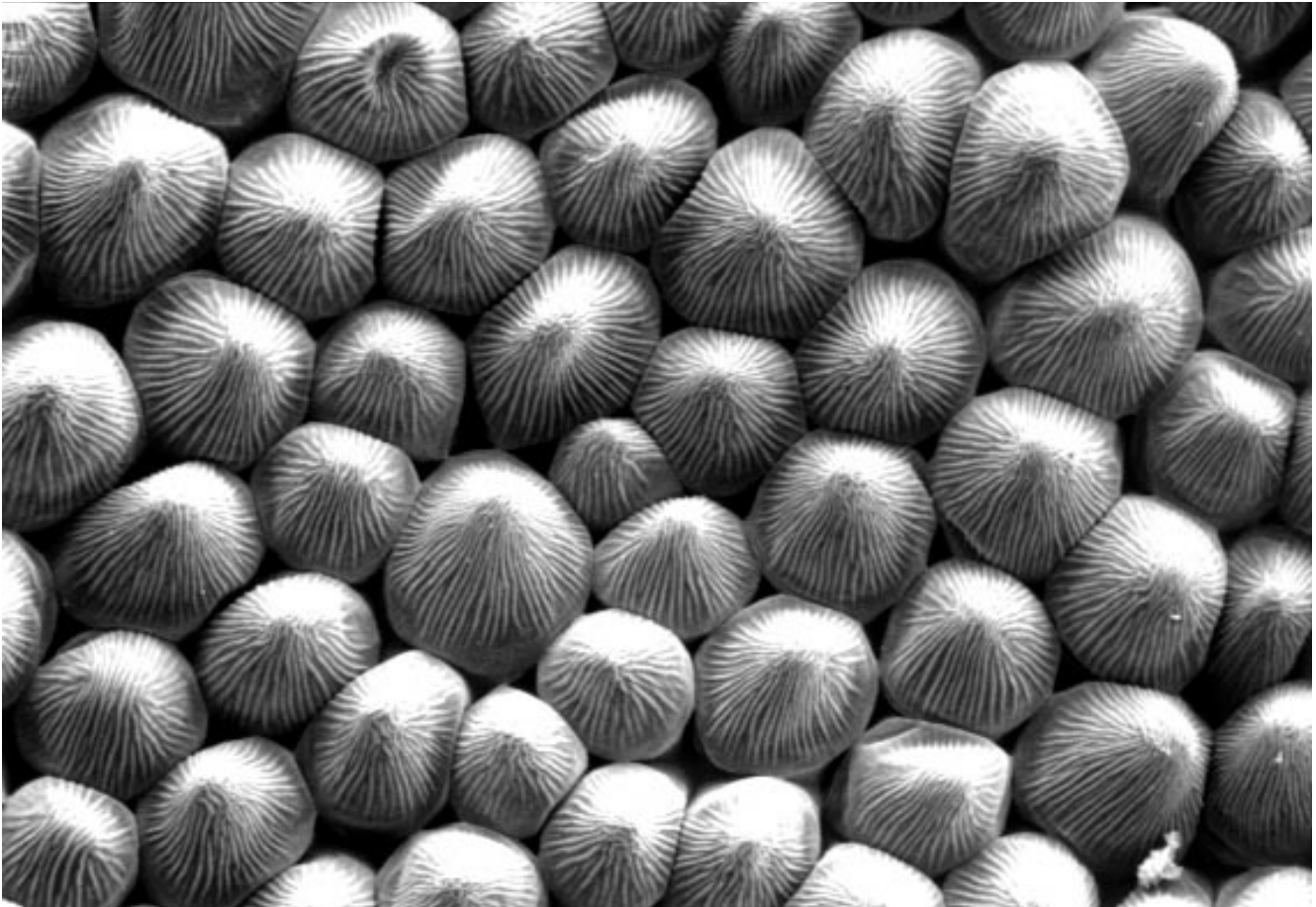
macro evolu ción

relación inevitable con los conceptos y modelos que dan cuenta de la génesis de especies, órdenes, clases, etcétera. Sin embargo, fue con Goldschmidt con quien la idea adquirió un carácter adicional, directamente ligado con la biología del desarrollo, la ontogenia. Para el geneticista alemán, una mutación actúa como un agente macromutágeno si produce “súbitamente, un efecto grande sobre una serie de procesos embriológicos que llevan de golpe a una forma nueva y estable, ampliamente divergente de la anterior”. Es decir, que por medio de ella se podría explicar la aparición de nuevas especies, géneros, familias, y tal vez categorías superiores, como orden y phylum.

Es por ello que la macromutación es un concepto herético para la matriz dominante en la biología evolutiva contemporánea: la teoría sintética de la evolución. Esta teoría, la postura concreta sobre este tipo de eventos genético-embriológicos está íntimamente ligada a la dicotomía microevolución-macroevolución, inmortalizada por el genetista ruso Theodosius Dobzhansky en el texto fundador de la síntesis *Genetics and the Origin of Species*, publicado en 1937. En el prólogo de la primera edición de este libro, Dobzhansky intentó una justificación

FRANCISCO VERGARA SILVA





de la importancia histórica para esta postura, mediante una implacable premisa metodológica: “el geneticista no tiene otra opción aparte de confinarse a sí mismo a los fenómenos microevolutivos, que se encuentran al alcance de su método, y ver qué tanto de la evolución en general puede ser entendido adecuadamente sobre esta base”.

Al punto de vista derivado de esta opinión se le conoce como gradualismo filético: la suposición de que a lo largo de varios linajes evolutivos que no se han ramificado —especialmente los correspondientes a categorías taxonómicas superiores, el cambio en la morfología ocurre en pasos pequeños y secuenciales. Lo anterior conlleva la consideración de un continuo cambio a lo largo

del eje marcado por la dicotomía microevolución-macroevoolución.

La preservación del gradualismo filético y otras posturas sintéticas como principios válidos en la biología evolutiva requirió un esfuerzo concreto por desacreditar puntos de vista contrarios, como ha sido el caso de las ideas macromutacionistas provenientes del ámbito de la genética. Esto ha sido acertadamente descrito por Stephen Jay Gould como “endurecimiento”, no sólo en cuanto al tema que nos ocupa sino, de manera también sobresaliente, en relación con la creciente insistencia de esta teoría en el carácter adaptativo de todos los rasgos de los organismos, lo cual desembocó en la consolidación del infame “programa adaptacionista”.

Sin embargo, al inicio de la década de los setentas, la síntesis moderna ha recibido dos serios embates provenientes de disciplinas independientes que han puesto de manifiesto que, al fin y al cabo, la suficiencia explicativa de la teoría algún día tendría que ceder ante un nada despreciable conjunto de evidencias en su contra: la teoría neutral de la evolución molecular propuesta por Kimura y otros investigadores, en donde se considera el carácter no adaptativo de mutaciones genéticas, y la teoría de los equilibrios puntuados formulada por Gould y Eldredge, que rebate directamente el carácter gradual de la evolución. Los debates no sólo no han cesado, se han incrementado, y la homeosis se encuentra en el medio de ellos.

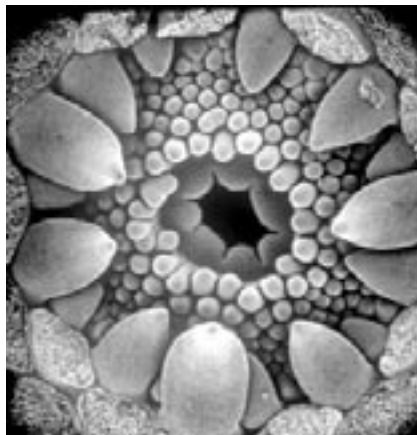
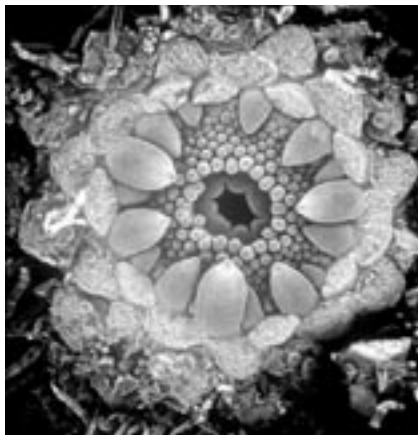
Lewis y la dicotomía micro-macroevolución

Las investigaciones fundamentales de Edward Lewis en el complejo *bithorax* de *Drosophila* —que alberga tres de los genes homeóticos de esta especie— definieron el camino hacia la disección de la base material de la homeosis. Paradójicamente, a diferencia de otros investigadores interesados en la dicotomía

microevolución-macroevolución, pero cuyo trabajo experimental con mutantes homeóticos no tuvo resultados, Lewis nunca utilizó la homeosis para criticar a la síntesis moderna. Más aún, como lo afirma él mismo, “el descubrimiento del complejo *bithorax* no surgió de un estudio explícito de la homeosis o del desarrollo embrionario, sino del intento de poner a prueba una hipótesis de Bridges [...] sobre duplicaciones espontáneas de genes, agrupadas en batería”. Es un hecho de extremo interés para la historia de la biología evolutiva que en su trabajo más importante Lewis haya establecido una conexión —sin bien a modo de sugerencia, pero con inocultable semejanza con las posiciones macromutacionistas clásicas— entre las mutaciones homeóticas y el origen de las patas y las alas en grupos taxonómicos de artrópodos con diferentes grados de parentesco filogenético con los dípteros (grupo al que pertenece la mosca), ligada precisamente con la divergencia funcional producto de antiguas duplicaciones génicas. Como lo ha reconocido festivamente William McGinnis, es asimismo una fortuna que Lewis haya puesto tal especulación en los primeros párrafos de su trabajo y no a la

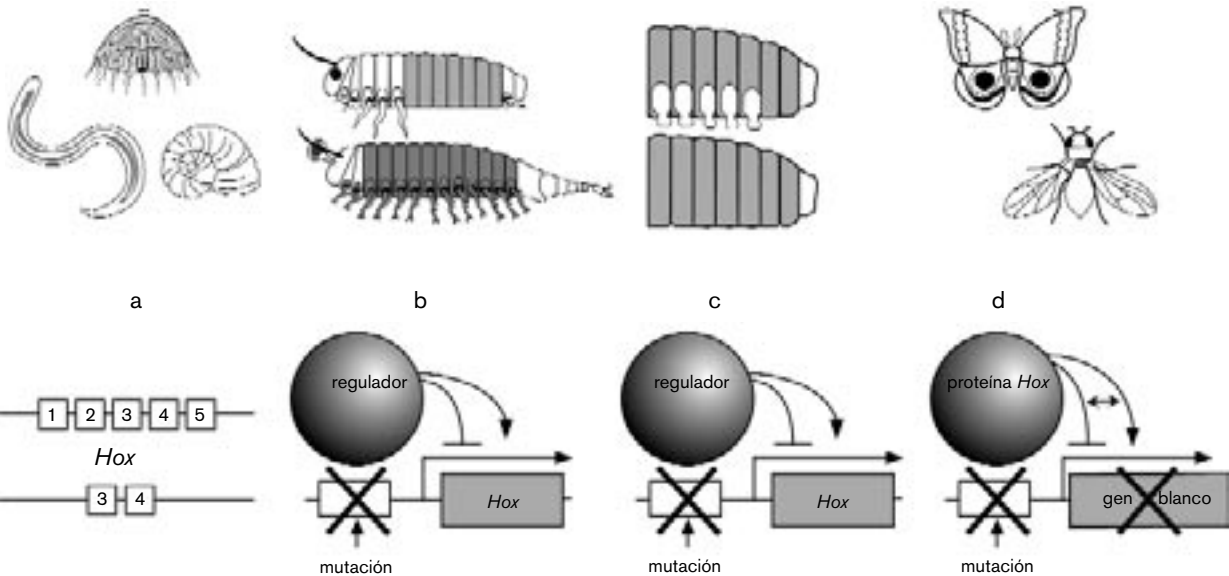
mitad de la tortuosa genética. Sin duda, la visión de Lewis fue crucial en el impacto de la investigación molecular de la homeosis sobre la biología entera, y lo ha seguido siendo en el gran impulso que el descubrimiento de la conservación de la caja homeo ha tenido sobre su extensión hacia un sinnúmero de especies que representan todos los patrones corporales animales existentes. No obstante, para nuestros propósitos, lo importante es notar que, en el contexto del trabajo empírico que resultó exitoso en el descubrimiento de las causas de la homeosis en un sistema modelo como *Drosophila*, se construyó una explicación causal que relaciona explícitamente un mecanismo genético-embriológico con las causas que han dado origen a un patrón de distribución de los caracteres de los organismos.

En unos cuantos años, la continuación de las investigaciones sobre los mecanismos moleculares responsables de la homeosis experimental en las plantas con flores y en representantes de los demás grupos taxonómicos que componen la diversidad de las plantas terrestres ha permitido analizar en términos genético-moleculares la ontogenia de prácticamente todas



Clase

Orden



Cambios en los genes homeóticos de los animales que podrían influir en su evolución morfológica: a) alteraciones en el número de genes *Hox*, ya sea una disminución o aumento, lo cual puede llevar a modificaciones en la escala de **phylum**; b) cambios amplios en los patrones de expresión de los genes *Hox*, que pueden provocar un aumento en el número de segmentos, con implicaciones en la escala de clase; c) cambios sutiles al interior de los

dominios de expresión de los genes *Hox*, lo cual es causa de la modificación de algunas características de los segmentos y d) cambios en la regulación o función de los genes blanco, los cuales pueden modificar la morfología en la escala de orden. Un esquema similar se podría elaborar empleando los mismos procesos de cambio en los genes homeóticos de las plantas con flores, con sus obvias adecuaciones.

CUADRO 1 CAMBIOS EN LOS GENES HOMEÓTICOS Y SUS EFECTOS EN LA EVOLUCIÓN MORFOLÓGICA

las estructuras que caracterizan las diferentes etapas de los ciclos de vida vegetales. Como parte de los resultados obtenidos, ha quedado claro que si bien no todos los procesos analizados están a cargo de una sola familia de genes, la estructura de relaciones entre los elementos moleculares y sus consecuencias a escala celular, de tejidos y órganos son perfectamente comparables —aunque de ninguna manera iguales— con las que se presentan en los animales. Dado que estos avances en el conocimiento de la genética del desarrollo de animales y plantas

se han basado fundamentalmente en el estudio de la homeosis generada en el laboratorio, ¿cuál es el estado de las hipótesis acerca de la participación de la homeosis en la naturaleza y sus mecanismos finos en el despliegue de las morfologías vegetales y animales que pueblan el planeta?

Evolución de secuencias en *cis*

Los estudios experimentales y analíticos sobre genes homeóticos pertenecientes a diferentes familias multigénicas presentes en varias

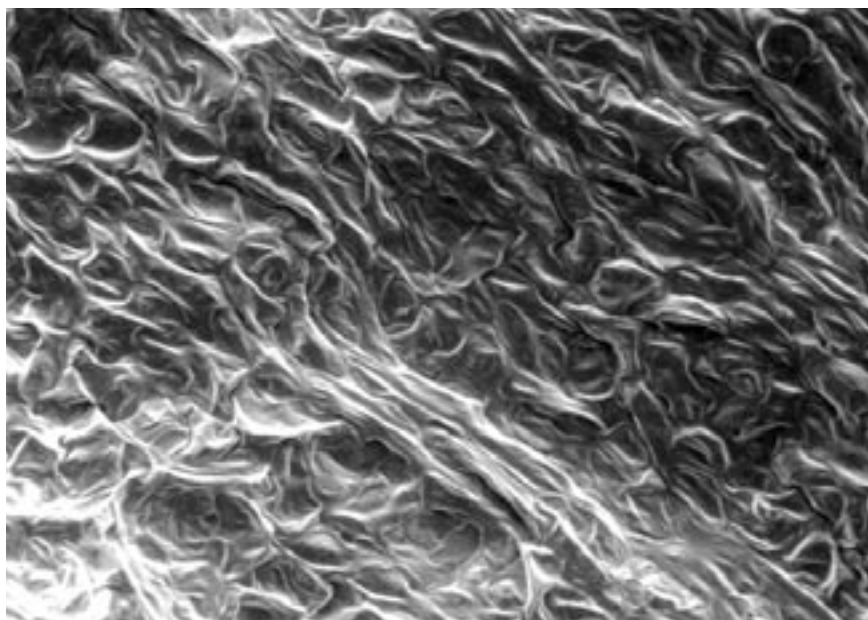
especies animales y vegetales han permitido la elaboración de hipótesis de trabajo cada vez más específicas y realistas sobre su participación en el origen de las estructuras morfológicas cuyo desarrollo ontogénico controlan. Para empezar, la implícita suposición de Lewis y los macromutacionistas a la Goldschmidt es ahora conocida como la “hipótesis de congruencia entre causas genético-embriológicas y evolutivas”. Ésta se sustenta en varios mecanismos posibles a través de los cuales los genes homeóticos de los animales —los *Hox*— podrían influir en la evolución morfológica

(ver cuadro 1). A excepción de aquellos que involucran la organización de complejos de genes físicamente próximos, estos mecanismos potenciales se aplican también a los genes homeóticos de las plantas —especialmente los MADS. Objetivamente, para todos ellos existe al menos una evidencia correlativa: la presencia por ejemplo, de sólo cuatro genes Hox en especies animales parásitas, como los nemátodos, corrobora que ha ocurrido un proceso de tipo *a* (en el cuadro) al igual que la simple comparación del número y estructura de complejos de genes *homeobox* en vertebrados e invertebrados también lo demuestra.

Sin embargo, los cambios en las secuencias reguladoras en *cis* de los genes homeóticos, ligados a desplazamientos en los sitios, tiempo y especificidad de expresión

de sus productos, han sido con creces considerados como el sustento fundamental en eventos como la modificación del número de apéndices en los artrópodos, el origen de las extremidades de los vertebrados terrestres o la especificación basal de la identidad de los órganos que componen las estructuras reproductivas de las plantas con semilla. Algunos autores han mencionado particularidades de estas regiones que las hacen especialmente aptas para la integración de diferentes entradas importantes en el control de la expresión génica, entre los que sobresalen la tolerancia a cualquier tipo de mutación y la organización modular. La modularidad en ésta y otras escalas es una propiedad con consecuencias de gran trascendencia.

Un consenso paralelo ha surgido de la unión de las estimaciones de los tiempos de divergencia de los genes homeóticos de las familias multigénicas mejor estudiadas y una serie de evidencias paleobiológicas. Este acuerdo, complementario al anterior, ha definido el que las redes reguladoras de la ontogenia formadas por genes homeóticos se establecieran a lo largo del tiempo geológico con mucha anticipación y con un grado de elaboración relativamente grande, aun antes de que las principales características de los patrones corporales fundamentales de animales y plantas aparecieran en el registro fósil. En otras palabras, esto significa que el origen de los genes homeóticos como tales —es decir, como secuencias codificantes de factores de transcripción— y sus características colectivas en tanto que racimos o complejos de genes con grados variables de divergencia funcional, no están causalmente relacionados con la diversificación morfológica. Este segundo consenso, sin embargo, no es universal; para Gellon y McGinnis, por ejemplo, las diferencias en el número de genes *Hox* sí están relacionadas tanto con la aparición como con el mantenimiento de los caracteres diagnósticos de los *phyla* animales, mientras que para



Theissen y sus colaboradores la presencia de genes *MADS* específicos para el linaje de los helechos está correlacionada causalmente con sus particularidades estructurales, que las diferencian de las plantas con semilla. Asimismo, los análisis filogenéticos recientes realizados sobre matrices moleculares de genes homeóticos, pero también de genes tradicionalmente empleados en sistemática (como los ribosomales), han demostrado que las ideas clásicas respecto a una progresión gradual de tipos morfológicos correspondientes a las categorías taxonómicas más altas son sin duda incorrectas en el caso de los animales, mientras que en el de las plantas implica la revisión de antiguas pero persistentes hipótesis transformacionales sobre el origen de estructuras morfológicas, como las flores de las angiospermas. Así pues, el hecho de que la complejidad de los organismos en la escala de las grandes categorías taxonómicas —de clase en adelante— no se ajuste a un modelo ingenuo en el cual “lo simple da lugar a lo complicado” sigue dejando abierta la posibilidad

de que, en casos específicos, la aparición y subsecuente diversificación de grupos de genes homeóticos en linajes determinados sea responsable de la presencia de caracteres morfológicos que no poseen un origen común.

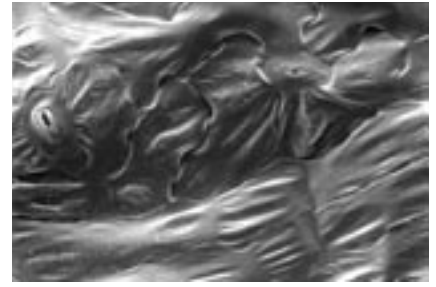
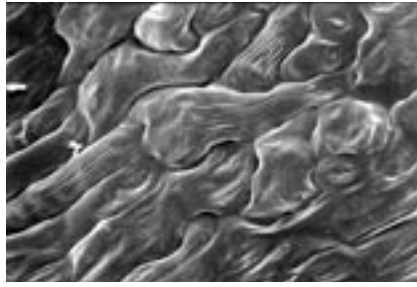
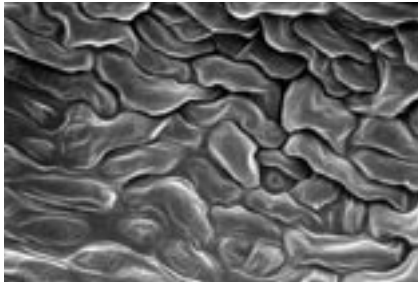
¿Una nueva versión del gradualismo filético?

Tal vez debido a la gran riqueza de los datos generados y al relativamente corto periodo de tiempo que ha transcurrido para su interpretación, los consensos reales terminan aquí. En principio, esto implica que las contribuciones de la genética molecular del desarrollo no han sido suficientes para terminar con la añeja discusión acerca de la validez de la extrapolación de las explicaciones microevolutivas para dar cuenta de los patrones macroevolutivos. Sin embargo, esto no significa que los principales investigadores de la más reciente generación no hayan tomado ya posición en el debate, con el sesgo

natural de sus aproximaciones al problema.

Es notable constatar que varias de estas opiniones están muy influidas por el creciente reconocimiento de la abundante variación natural, alélica, en genes homeóticos y sus regiones reguladoras en poblaciones naturales, desencadenado particularmente a raíz del trabajo de Gibson y Hogness sobre el gen *Ultrabithorax* en *Drosophila*. A partir de este tipo de observaciones, la discusión parece estar regresando, aparentemente sin muchos dilemas, al tema dobzhanskiano por excelencia: los fenómenos microevolutivos como poseedores de la llave para comprender la macroevolución. Así, por ejemplo, Sean Carroll ha afirmado que el debate puede reducirse a preguntas acerca de la suficiencia de los mecanismos genéticos que están detrás de la variación al interior de las especies y las diferencias entre éstas para dar cuenta de los cambios fenotípicos a gran escala, mientras que Michael Akam ha sugerido un “modelo gradualista” de evolución morfológica mediada por cambios en secuencias reguladoras que van modificando la expresión de genes *Hox* que —usando como ejemplo los insectos— sólo afectan rasgos morfológicos particulares de un segmento determinado pero no su identidad global —abdominal, torácica, cefálica, etcétera. Si este modelo fuese correcto, sería plausible que a lo largo del tiempo se acumularan pequeñas diferencias morfológicas que eventualmente desembocaran en grandes disparidades estructurales entre poblaciones que se puedan entonces considerar especies distintas.

Al hacer énfasis en la independencia de las regiones



reguladoras y su modularidad, empíricamente demostrada para una serie de genes funcionalmente diversos, David Stern ha llevado un poco más lejos la idea de Akam al afirmar que tales características implican que las mutaciones individuales en promotores e intensificadores (*enhancers*) deberían tener pocos o ningún efecto pleiotrópico, es decir, que éstos no afecten varios sitios. Esta idea no es nada descabellada; en realidad, es muy posible que el hecho de que la mayor parte de los genes homeóticos tengan efectos en diferentes lugares y tiempos embriológicos mantenga una relación directa con la existencia de numerosos sitios discretos de regulación de su expresión. Siendo así, a pesar de que se ha demostrado que en la mayoría de los sistemas modelo la arquitectura genética en la que intervienen los genes homeóticos, unos cuantos genes de efecto grande controlan el desarrollo ontogénico de estructuras morfológicas discretas —en contra de lo que propusiera Fisher—, Stern afirma que es posible concebir “la acumulación de múltiples mutaciones en sus regiones reguladoras, cada una de ellas contribuyendo de manera limitada a diferenciar morfológicamente a las poblaciones”.

En uno de los trabajos más recientes en favor de los argumentos neogradualistas, Eric Haag y John True han hecho énfasis en el

contexto de la formación de especies y la divergencia entre grupos taxonómicos cercanos filogenéticamente, indispensable también para la discusión acerca de la participación de la homeosis en la evolución de la morfología. En su opinión, “una vez que [las especies] están aisladas en cuanto a su reproducción, sus sistemas genético-embriológicos divergen de maneras que pueden o no afectar el fenotipo [...] Dadas estas circunstancias, deberíamos esperar que la arquitectura de la diferenciación interespecífica, aun de caracteres discretos, fuese muy compleja [...] y que la tarea de diferenciar la fracción de la divergencia que es causal con respecto a la variación fenotípica se volverá más difícil conforme al tiempo transcurrido al incrementarse la existencia de ancestros comunes más recientes”.

Estas observaciones y las revisadas anteriormente comparten un error de apreciación de la dimensión relevante para las modificaciones genéticas relacionadas con la ontogenia y el cambio anatómico a diferentes escalas filéticas. Sin duda, este comentario nos lleva a la raíz del problema: el perder de vista la escala relevante de análisis. Es totalmente cierto que los fundamentos teóricos de la evolución molecular predicen que al cabo del tiempo las sustituciones se acumulan progresivamente. Pero

esto no tiene relevancia alguna para la evolución morfológica cuando dichas sustituciones ocurren en las miles de regiones del genoma que no están involucradas con el desarrollo embrionario. Además, sin descartar la importancia fundamental que tienen los estudios en especies cercanamente emparentadas —especialmente cuando en una de ellas se observan cambios morfológicos drásticos— la esfera de mayor interés de los estudios sobre genética molecular del desarrollo y macroevolución es, por definición, la correspondiente a las categorías taxonómicas superiores.

Es justamente en estos términos en los que se ha encontrado que existe una correlación entre cambios en la expresión de genes homeóticos y las discontinuidades en los grandes patrones corporales. Uno puede preguntarse entonces ¿por qué parece aún tan difícil para estos autores conciliar los mecanismos genéticos microevolutivos que tan elegantemente han descubierto con la idea de la discontinuidad en el fenotipo que caracteriza a los grandes grupos taxonómicos?

Por un pluralismo conceptual

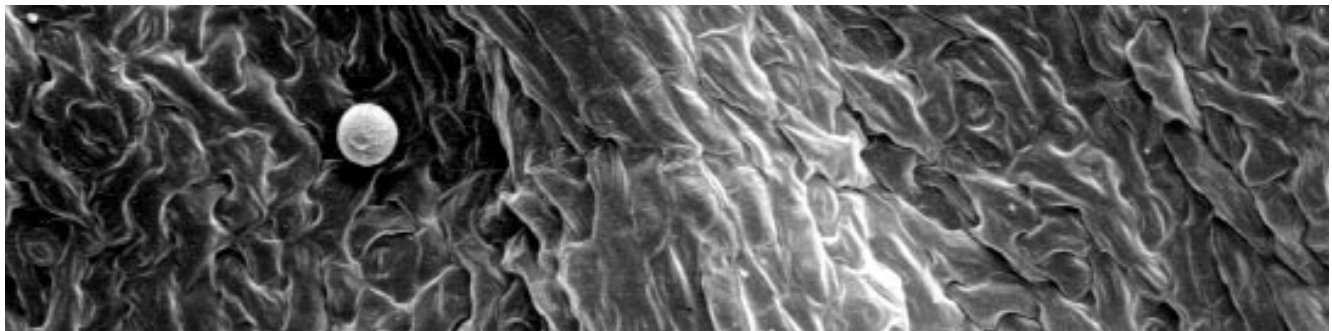
Dentro de la caja de herramientas conceptuales del campo de la biología evolutiva del desarrollo existen dos posibles guías para una resolución futura de la controversia:

el concepto de modularidad en la escala de las redes genéticas involucradas en el desarrollo ontogénico y las estructuras morfológicas que resultan de su actividad —ubicadas por arriba del nivel de los promotores y los intensificadores—; y el concepto de autoorganización.

Con base en las ideas de Wagner y colaboradores, es posible definir la modularidad supragenómica —así nos hemos permitido llamarle— como la propiedad que tienen las redes genéticas compuestas por genes que regulan los mecanismos embriológicos mediante la cual se generan morfologías con independencia estructural y funcional total a partir de otras con características comparables: los ojos a partir del cerebro, los órganos florales a partir de las

estructuras vegetativas, etcétera. Por otro lado, a decir de Kauffman, la autoorganización puede entenderse como el resultado de la actividad de una serie de reglas inherentes a los sistemas que poseen un número de interconexiones superior a cierto umbral que divide los procesos caóticos de aquellos que conducen a una estructuración coherente. Ya existe al menos un primer ejemplo empírico en donde ambos conceptos son convincentes y mantienen una relación directa con los experimentos clásicos sobre la homeosis animal: la red reguladora que corresponde a los genes *Segment-Polarity*. Esta red —formada por varios genes *homeobox*—, la cual dirige aspectos básicos, modulares, del desarrollo embrionario de *Drosophila*, se comporta además como un módulo desde el punto

de vista de las formalizaciones de la teoría de los sistemas complejos. Por sí solos, este y otros ejemplos similares en plantas no autorizan a nadie a hacer generalizaciones, pero si la dinámica de activación del sustrato material de las estructuras morfológicas resultara determinante para que muchas de éstas se comporten como módulos —tal cual los observó Bateson y como operacionalmente se consideran en los laboratorios modernos donde se estudia la homeosis— entonces uno de los elementos fundamentales que la teoría de los equilibrios puntuados ha necesitado para validarse fuera del contexto en que se propuso, dejaría de estar ausente. En efecto: la discontinuidad en la aparición de estructuras anatómicas y patrones corporales divergentes podría explicarse como el produ



Francisco Vergara Silva

Instituto de Ecología,
Universidad Nacional Autónoma de México.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Carroll, S. B. 1995. "Homeotic genes and the evolution of arthropods and chordates", en *Nature*, 376, pp. 479-485.

Carroll S., J. K. Grenier y S. D. Weatherbee. 2001. *From DNA to Diversity: Molecular Genetics and the Evolution of Animal Design*. Blackwell Science.

Dietrich, M. R. 1992. "Macromutation", en E. F. Keller, E. A. Lloyd (eds.) *Keywords in Evolutionary Biology*. Princeton University Press.

Dietrich, M. R. 1995. "Richard Goldschmidt's heresies and the Evolutionary Synthesis", en *Journal of the History of Biology*, 28, pp. 431-461.

Dobzhansky, T. 1937. *Genetics and the Origin of Species*. Columbia University Press.

Gibson, G., D. Hogness. 1996. "Effect of polymorphism in the *Drosophila* regulatory gene *Ultra-bithorax* on homeotic stability", en *Science*, 271, pp. 200-203.

Gould, S. J. 1983. "The hardening of the Modern Synthesis", en M. Grene (ed.) *Dimensions of Darwinism*. Cambridge.

Haag, E. S. y J. R. True. 2001. "From mutants to mechanisms? Assessing the candidate gene paradigm in evolutionary biology", en *Evolution*, 55, pp. 1077-1084.

Kauffman, S. A. 1993. *The Origins of Order*. Oxford University Press.

Lewis, E. B. 1978. "A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*", en *Nature*, 276, pp. 565-570.

Wagner, G. P. (ed.). 2001. *The Character Concept in Evolutionary Biology*. Academic Press.

IMÁGENES

Elena Álvarez-Buylla Rocas, p. 43: células de pétalo de una flor silvestre de *Arabidopsis thaliana*; p. 44: *Arabidopsis thaliana* con defectos sutiles en la función A, microscopía electrónica de barrido, de la serie *Relieves*, 1999. P. 45: John Bowman, fragmentos de *Opuntia basilaris* (Cactaceae), 1991. P. 46: figura tomada de Gellon, G. y W. McGinnis. 1998. "Shaping animal body plans in development and evolution by modulation of Hox expression patterns", en *BioEssays*, 20, pp. 116-125. P. 47: John Bowman, *Aster occidentalis* (Asteraceae), 1991. P. 48: Elena Álvarez-Buylla Rocas, células colapsadas de un sépalo de una mutante de *Arabidopsis thaliana*, 1999; p. 49: serie de células de sépalos de una flor mutante de *Arabidopsis thaliana*, que tienen forma de células de hoja, microscopía electrónica de barrido, de la serie *Relieves*.