

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México

Nada humano me es ajeno

Morfogénesis y evolución. Perspectiva desde los sistemas complejos

Tesis que para obtener el título de Maestro en
Dinámica no Lineal y Sistemas Complejos

Presenta: Filiberto Alejandro Cortés Hernández

Director de Tesis: Maestro en Ciencias. José Luis Gutiérrez Sánchez

Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Programa en Dinámica no Lineal y Sistemas Complejos

México, D.F.,

2010

SISTEMA BIBLIOTECARIO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO COORDINACIÓN ACADÉMICA

RESTRICCIONES DE USO PARA LAS TESIS DIGITALES

DERECHOS RESERVADOS[©]

La presente obra y cada uno de sus elementos está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor; por la Ley de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, así como lo dispuesto por el Estatuto General Orgánico de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México; del mismo modo por lo establecido en el Acuerdo por el cual se aprueba la Norma mediante la que se Modifican, Adicionan y Derogan Diversas Disposiciones del Estatuto Orgánico de la Universidad de la Ciudad de México, aprobado por el Consejo de Gobierno el 29 de enero de 2002, con el objeto de definir las atribuciones de las diferentes unidades que forman la estructura de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México como organismo público autónomo y lo establecido en el Reglamento de Titulación de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Por lo que el uso de su contenido, así como cada una de las partes que lo integran y que están bajo la tutela de la Ley Federal de Derecho de Autor, obliga a quien haga uso de la presente obra a considerar que solo lo realizará si es para fines educativos, académicos, de investigación o informativos y se compromete a citar esta fuente, así como a su autor ó autores. Por lo tanto, queda prohibida su reproducción total o parcial y cualquier uso diferente a los ya mencionados, los cuales serán reclamados por el titular de los derechos y sancionados conforme a la legislación aplicable.

Índice general

1. Hacia una biología teórica	13
1.1. Física y biología ¿dos modos diferentes de hacer ciencia?	13
1.1.1. La evolución	16
1.1.2. El programa de Waddington. El encuentro en Villa Serbelloni 1966	18
1.2. ¿La evolución como entropía?	20
1.2.1. Teoría del equilibrio puntuado	26
1.2.2. Conclusiones del modelo	31
1.3. La insuficiencia de la propuesta neodarwiniana	31
2. La vida en la Tierra	35
2.1. La vida en la Tierra como un proceso de autoorganización	35
2.2. Una primera propuesta de definición de vida	38
2.3. Hacia una nueva propuesta de definición vida	39
2.3.1. Un vistazo al origen de la vida en la tierra	39
2.3.2. Códigos genéticos autoorganizados o qué sentido tiene la emergencia de la vida digital	44
2.4. Una segunda propuesta de definición de vida	56
3. Formación de Patrones	59
3.1. Independencia de la base material	59
3.2. Gradientes morfogenéticos	60
3.3. La teoría de la información posicional	61
3.3.1. Información posicional absoluta contra información posicional relativa	63

3.3.2.	Mecanismos de reacción y difusión en la formación de patrones durante el desarrollo de vertebrados	64
3.3.3.	Regeneración intercalar de estructuras en un intervalo	67
3.4.	Evidencia empírica de procesos de autoorganización durante el desarrollo	70
3.4.1.	La importancia del embrión de pollo como modelo en la biología del desarrollo	70
3.4.2.	Evidencia molecular de la existencia de un mecanismo de activación-inhibición en el desarrollo del ramaje plumáceo en los embriones	74
3.4.3.	Patrones en conchas de moluscos tropicales	79
3.4.4.	Fractalidad y morfogénesis	80
3.5.	Regulación genética de la morfogénesis	89
3.5.1.	Determinación celular espacio dependiente bajo el control de un gradiente morfogenético	90
3.6.	Cómo generar información posicional	91
3.7.	Activación de un gen dentro de un conjunto de genes	91
3.8.	Ventajas de ciclos competitivos para el control y mantenimiento de la determinación	94
3.9.	Formación de patrones en sistemas con crecimiento y sin crecimiento celular	98
4.	Robustez y plasticidad	101
4.1.	Criticalidad en las redes de regulación genética	102
4.2.	Estados transitorios en redes complejas	103

Índice de figuras

1.1. Paisaje epigenético	24
1.2. Eventos de extinción registrados a lo largo de 600 millones de años (recogidos por Sepkoski);porcentaje estimado de especies que se extinguen durante intervalos consecutivos de 5 millones de años. Periodos geológicos C,Cambrioco; O, Ordovicio, S, Siluriano; D, Devoniano	27
1.3. Distribución de distancias $C(x)$ entre mutaciones sucesivas	29
1.4. Distribución de barreras en el estado critico (curva derecha) : La distribución de las barreras mínimas (izquierda) se desvanece al cruzar el umbral de autoorganizacion.	29
1.5. Equilibrio puntuado (Actividad vs tiempo)	30
2.1. Rango metabólico vs número de conexiones	41
2.2.	43
2.3. Computadora virtual	47
2.4. Los 32 opcodes de Amoeba (código genético)	48
2.5. Estados prebiótico y biótico	51
2.6. zoología de <i>Amoeba</i> : (a) replicador intrabanda; (b) replicador autocontenido; (c)replicador interbanda	53
2.7. <i>Entropía vs tiempo (generaciones)</i>	54
3.1. Etapa del desarrollo embriológico y procesamiento de información posicional.	62
3.2. Visualización de placodas en los embriones de pollo (izquierda) y ratón (derecha) por medio de hibridación in situ para detectar la expresión de $\beta - catenina$ (color púrpura).	64
3.3. Paradoja de la duna de arena	66
3.4. Mecanismo activador-inhibidor	66

3.5. Patrones formados por el sistema de reacción y difusión de Gierer-Meinhardt	68
3.6. $[S]$, el gradiente de concentración de la sustancia S, provee la información próximo-distal en miembros de anfibios. El quitar el miembro, D, E, F, y coserlo crea una discontinuidad.	69
3.7. Fotografía del miembro al día 10, la mano consiste de los dígitos 4, 3, 2, 3, 4. En este ejemplo el dígito posterior del injerto es del 98 % de longitud del lado contralateral de control, mientras que el dígito anterior del injerto es de 85 % de longitud de la del miembro de control.	72
3.8. La dinámica de expresión de Shh(A) y Bmp2(B) en los cuerpos embrionicos de plumas en dispuestas en forma de plumeros y penachos	75
3.9. Modelado de formación de plumas	76
3.10. Pigmento de Lioconcha lorenziana	80
3.11. Simulación computacional del pigmento de Oliva porphyria	81
3.12. Fotografía de la red vascular del embrión de Pollo a las 96 horas	82
3.13. Dimensión fractal de la membrana coriolantoica a las 88 horas, $D = 1.64$	84
3.14. Variación de la dimensión fractal de la red vascular en embriones de pollo	85
3.15. La longitud total de los vasos S_i en embriones de pollo se incrementa de manera lineal con el tiempo	86
3.16. D vs S_i : Durante el desarrollo del embrión de pollo, la dimensión fractal D está ligada con S_i , la longitud total de los vasos de manera asintótica	86
3.17. D vs D_v : Durante el desarrollo del embrión de pollo, La dimensión fractal D está ligada con la densidad vascular D_v de manera asintótica	87
3.18. La concentración del represor aumenta a medida que se van activando los genes.	93
3.19. Determinación celular tras remoción del morfógeno	93
3.20. Determinación celular tras incremento del morfógeno	94
3.21. Proceso de determinación celular bajo el control de un morfógeno con gradiente suave	95
3.22. Experimento de ligadura en el embrión de saltamontes.	96

3.23. La concentración de morfógeno en el modelo es proporcional a la concentración de sustancia represora que se ha visto (Etapa temprana)	97
3.24. la concentración de morfógeno es proporcional a la concentración de sustancia represora que se ha visto (Etapa tardía)	97
4.1. Ejemplo de función booleana de 3 argumentos que es canalizante en uno de ellos. Nótese que $F = 0$ siempre que $g_2 = 0$ independientemente de los valores de los demás argumentos	103
4.2. Segmento de una cadena heteroclínica estable. Cada nodo de la cadena representa un equilibrio silla con una variedad estable y una inestable. La cadena es estable por sí misma, por lo que los caminos azul y verde cercanos a las vecindades silla no son ciclos límite, sino soluciones en la vecindad de la cadena	105
4.3. Recubrir un esqueleto heteroclínico estable en el espacio fase resulta en un canal que guía al volumen a lo largo de él a través de una sucesión impuesta	106

Agradecimientos

Quiero agradecer a mis profesores de la Maestría en Dinámica No Lineal y Sistemas Complejos, de quienes aprendí mucho. En particular a mi asesor de tesis José Luis Gutiérrez por su guía durante la elaboración de la misma, a Pedro Miramontes, por las fuentes de información que me dio, a Maruxa Armijo, por sus observaciones, a Antonio Neme, por sus comentarios, a Germinal Cocho, por sus reflexiones y a John Graham por ayudarme a disciplinar mi pensamiento . Finalmente, también quiero agradecer a mis padres por su apoyo y por el bienestar que me proporcionaron.

Introducción

Durante la década de los años 20 y la primera mitad de los 30 había grandes diferencias entre los evolucionistas darwinianos y los genetistas mendelianos para explicar la evolución. Los primeros eran zoólogos, paleontólogos o botánicos y defendían la tesis de la evolución gradual y la selección natural (causas remotas) como fuerza motriz. Mientras que para los genetistas mendelianos eran las presiones mutacionales génicas (causas próximas) y no la selección natural las responsables de la evolución (y, al ser discontinua, la variación génica también lo sería la evolución). Las causas próximas ocupan la atención de los biólogos genetistas, interesados en el fenotipo y su desarrollo como resultado de la ejecución del programa genético sujeto a las restricciones del medio ambiente y a las particularidades de los individuos. En la contraparte, las causas remotas ocupan el interés de los biólogos darwinistas, quienes investigan los orígenes del genotipo e indagan la historia de las adaptaciones que dieron lugar a los programas genéticos actuales (véase [14]).

Estas disputas terminaron con la llamada síntesis moderna de la biología, finalizada durante la primera mitad del siglo XX (véase [14]), que consistió en la unión de los principios de la teoría de Darwin con la teoría de la herencia de Mendel y la genética de poblaciones. Desde esta perspectiva la evolución fue vista como cambios en las frecuencias alélicas de una población (existiendo una correspondencia 1-1 entre genotipo y fenotipo) debido a la selección de las frecuencias correspondientes a las características más útiles para la adaptación (véase [31]). De esta forma quedo cimentado el neodarwinismo.

En esta síntesis empero, se dejaron de lado los detalles de la biología del desarrollo. Sin embargo la selección natural solamente sirve para explicar la presencia de determinados rasgos en una población, mas no su origen, ya que solamente opera sobre formas que ya están presentes en una población (Saunders (1989) véase [31] pp 153).

En la presente tesis se trata de establecer un enfoque unificador entre es-

tos dos abordajes ya suficientemente elaborados pero independientes para la comprensión del fenómeno de la vida. La biología del desarrollo se basa en un punto de vista de una dinámica organizacional interna que va desde el desarrollo del individuo desde que es huevo y se convierte en adulto (epigénesis) hasta la formación de los grandes grupos filogenéticos a partir de las propiedades generativas de la organización biológica, mientras que la biología de la evolución se basa en la presencia de contingencias del medio ambiente y su relación con la aparición de diversas especies y en última instancia con las características específicas de cada individuo.

Mientras que el desarrollo embriológico se considera fiable, ordenado y previsible, la evolución es considerada como debida a la composición de factores azarosos en largas cadenas de pequeños cambios fenotípicos cada uno atribuible a mutaciones genéticas desordenadas y a cambios en el entorno fisicoquímico y biótico (véase [14]). El problema del origen de la forma biológica proporciona un campo de estudio común para ambas escuelas, ya que en él puede estudiarse la actuación azarosa de la selección natural durante la transmisión eficaz de moléculas portadoras de información (enfoque externalista) sobre una variabilidad previamente organizada en el entramado genético del organismo, el cual vendría a ser una más de las restricciones (junto con el medio ambiente y las restricciones impuestas por las leyes físicas) sobre las que actúa el proceso generativo (enfoque internalista). De esta forma se tiene que si bien los procesos aleatorios son importantes en la producción de variabilidad, existen restricciones durante la evolución debidas a la fisiología de los individuos (Véase [14] pp 17).

Además, los individuos emparentados filogenéticamente deben tener pautas de desarrollo similares, de manera que los procesos de desarrollo y evolución podrían ser descritos mediante modelos semejantes. El problema del enfoque externalista es que supone una capacidad ilimitada de la naturaleza para crear cualquier organismo posible, pero la evidencia empírica nos muestra lo contrario, además de que la naturaleza no podría haber tenido tiempo suficiente de probar todas las alternativas posibles ¹. Se tiene pues, la presencia de mecanismos reductores que limitan el espacio de las configuraciones posibles de los organismos. Por ejemplo, los genes homeóticos son responsables de que una mosca tenga una pata o un ala en el lugar donde debería tener una antena (véase [14] pp 20 ²), tienen un lapso de aparición y

¹Se tratará este punto al hablar acerca de las relaciones entre física y biología

²Se tratará este tema más adelante en la sección 1.3

un modo de montaje específico. Por otra parte, puede achacársele al enfoque internalista que al centrarse en los procesos que guían de manera definida la formación y desarrollo del individuo, no da cuenta de la gran variabilidad natural que tenemos.

Estos enfoques tienen sus orígenes en dos posturas filosóficas acerca de la relación entre forma y estructura: el funcionalismo y el estructuralismo. Para la primera, la forma de los seres vivos ha surgido como recompensa a su utilidad ante presiones del medio ambiente (la función modela la estructura); mientras que para la segunda, la función es consecuencia de las propiedades de la materia en sus diversos grados de organización jerárquica (la función depende de la forma). Debido a esta relación entre forma y estructura es que también es de interés conocer el proceso evolutivo que ha dado lugar al mecanismo hereditario básico que comparten todos los vivientes, ya que éste es lo suficientemente estable como para permitir la replicación de las mismas estructuras generación tras generación y poder soportar las transformaciones del medio ambiente y los errores de transcripción genética, pero también lo suficientemente flexible como para permitir la producción de descendencia con nuevas formas.

Para lograr este acercamiento entre biología del desarrollo y de la evolución, se pretende mostrar, mediante modelos matemáticos, que es posible un acercamiento entre ambas posturas, haciendo uso de la capacidad unificadora de la teoría de los sistemas complejos. Teoría eminentemente estructuralista que nos permitirá interpretar la historia de distintas ramas del árbol filogenético de manera similar al desarrollo de un embrión y ya no se tendría la imagen de que la evolución biológica es una cadena larguísima de hechos fortuitos y circunstanciales. Es decir, veremos que en biología todo puede interpretarse como el desenvolvimiento de potenciales inherentes en los organismos. La mayoría de los ejemplos provendrá de los estudios realizados en embriones de aves, ya que han sido objeto de numerosos estudios a lo largo de décadas y debido a su sencillez podemos entender los mecanismos básicos bajo los que operan el desarrollo y la evolución, mismos que se pueden extrapolar a otros vivientes.

Otra ventaja del uso de la teoría de los sistemas complejos, es que estudia sistemas que operan al borde del caos, donde las contribuciones provenientes de la entalpía y la entropía se cancelan dando lugar a cambios estructurales grandes con poco gasto energético (como sucede en los seres vivos). Aunado a esto, la presencia en el borde del caos de niveles jerárquicos en todas las escalas espaciales y niveles de relajación, indicaría que la selección natural

actúa de modo eficiente sobre los diversos niveles de organización (véase [14] pp 21). Lo anterior también ayudara a cumplir con este otro propósito: justificar la idea de D'Arcy Thompson de que los patrones y formas (que se encuentran en la naturaleza) pueden ser explicados razonablemente a través de leyes fisicoquímicas sin la necesidad de tomar factores históricos. Como se verá, la mayoría del progreso en esta línea se ha realizado a través del modelado de leyes fisicoquímicas, gracias, entre otras cosas, al descubrimiento de Turing de la inestabilidad dirigida por difusión en ecuaciones de reacción y difusión.

A lo largo del trabajo se buscará encontrar una definición de lo que es la vida, pero dado a que la vida no es un estado de la materia sino (como se verá) un conjunto de procesos, estudiaremos por separado algunos de los principales procesos que realizan los seres vivientes antes de aventurarnos a dar una definición formal. Todo lo anterior ayudará a responder la pregunta de si es posible hoy día el establecimiento de la biología teórica como una disciplina académica.

Capítulo 1

Hacia una biología teórica

1.1. Física y biología ¿dos modos diferentes de hacer ciencia?

La práctica de la astronomía, de la física, de la química o de la biología, no evoca, normalmente, las controversias sobre fundamentos, que en la actualidad, parecen a menudo endémicas, por ejemplo, entre los psicólogos o los sociólogos. Al tratar de descubrir el origen de esta diferencia, llegué a reconocer el papel desempeñado en la investigación científica por lo que, desde entonces, llamo “paradigmas”. Considero a éstos como realizaciones científicas universalmente reconocidas que, durante cierto tiempo, proporcionan modelos de problemas y soluciones a una comunidad científica (véase [27]).

La cita con la que se empieza fue escrita por la década de los sesenta, pero ¿podríamos decir que actualmente nos encontramos al borde de un cambio de paradigma en biología? Si es así, ¿también nos estaremos acercando a un cambio de paradigma en física y matemáticas? ¿será lícita la idea de tratar de comprender los cambios de paradigmas en ciencias como la biología de la misma manera como se dan los cambios de paradigma en física? . Debido a la capacidad de la física para darnos control y dominio sobre la naturaleza, se ha establecido su modo de hacer ciencia como el más fidedigno, además de que cuenta con las matemáticas como medio de expresión, que parafraseando a Galileo: “Es el lenguaje en el que está escrito el libro de la naturaleza”.

La física teórica nos ha ayudado a entender el espacio, el tiempo, la energía y la materia. Sin embargo, estos avances todavía no nos han permitido una comprensión cabal de la emergencia de la información, el cómputo, la vida y la mente. No obstante, descubrimientos recientes provenientes de las ciencias de la complejidad proveen maneras complementarias de entender el universo en un sentido más amplio, donde los procesos contingentes y de selección (evolutivos) interactúan con procesos convergentes, jerárquicos y replicativos (del desarrollo) generando complejidad en múltiples escalas.

Aunque muchos consideran que más que ser una teoría, la evolución (piedra angular de la biología como ciencia) es un hecho, hay que tener en cuenta que no puede ser sometida a la prueba de la falsación en el sentido popperiano ¹ por lo que su condición de científicidad no puede establecerse del mismo modo que el de las teorías físicas. Ahora, si bien es cierto que en lo referente a la macroevolución, el darwinismo carece de un respaldo en el laboratorio, al menos debe reconocerse que nos permite dar sentido a un conjunto de hechos de la experiencia, y nos brinda la posibilidad de hacer predicciones en lo que a microevolución se refiere.

Sin embargo existen muchos procesos biológicos de importancia que son soslayados por la teoría de la evolución como la herencia, la reproducción y una serie de eventos convergentes y predecibles que se dan dentro del ciclo de la vida. Ambos procesos (evolutivos y del desarrollo) son fundamentales para el fenómeno autoorganizativo al que llamamos vida. Además, según Collins (véase [16]):

Todas las teorías científicas representan un marco que permite dar sentido a un conjunto de observaciones experimentales. Pero la utilidad principal de una teoría inteligente no es la de mirar hacia atrás sino la de predecir

De aquí ha surgido la idea de hacer de la biología una ciencia a la manera en que esta hecha la física; es decir, una ciencia en la que es posible encontrar principios para poder entender el cómo y el por qué de la ontogenia, el desarrollo y la evolución, para Esto es necesario el establecimiento de un marco conceptual que agrupe todos los fenómenos biológicos de relevancia, es decir; una biología teórica.

Puede intentarse utilizar las herramientas y conceptos de la física para entender la biología desde este nuevo punto de vista. Sin embargo, hay que

¹Para Popper una teoría es científica si es susceptible de someterse a un experimento (crítico) que pudiera aportar un contraejemplo a la misma

tener cuidado en no imitar demasiado a la física. En biología no se tienen las mismas facilidades que en los laboratorios para realizar experimentos y tener aislada una parte de la realidad (Incluso en cosmología existen experimentos que permiten conocer de manera indirecta los procesos interestelares, mediante la utilización de aparatos que reciben la radiación cósmica), por lo que es una tarea ardua la creación de hipótesis que nos permitan entender los procesos biológicos.

Es conveniente por tanto, que en biología teórica al estudiar cada proceso de interés, partamos de un modelo matemático y realicemos simulaciones para desarrollar una hipótesis plausible digna de ser probada experimentalmente que nos lleve a la construcción de un modelo robusto a partir del cual indagar más.

Tampoco resulta fácil la creación de teoremas en biología a la manera de los existentes en matemáticas, ya que los organismos no son constantes ni en el tiempo ni en el espacio, sino que han sido el resultado de procesos de autoorganización y selección natural. Un ejemplo de esto es que en los propios procesos de transcripción de RNA se producen errores, además de que encontramos células, que a pesar de ser genéticamente idénticas, realizan procesos diferentes.

Otra dificultad consiste en que, dada la complejidad de los objetos de estudio, no existe en biología el concepto de individuo tal cual; sino que se tiene que agrupar a distintos entes en poblaciones, según ciertos criterios que permitan hacer caso omiso de las diferencias. De aquí tenemos que cada rama de la biología estudiará poblaciones definidas según ciertas características y según ciertos procesos de interés:

Hay biólogos que estudian la clasificación, fisiología, desarrollo y comportamiento de los animales (zoología); algunos se especializan en alguna clase de los anteriores como mastozoología (mamíferos), herpetología (reptiles), entomología (insectos), ictiología (peces) y ornitología (aves); otros se ocupan de las plantas (botánica); otros de microorganismos y sus interacciones con los vivientes (microbiología); otros de los genes y los mecanismos de la herencia (genética), otros de las reacciones químicas requeridas para el funcionamiento y mantenimiento de la vida (bioquímica).

La biología teórica debe tomar en cuenta los procesos biológicos más fundamentales, aquellos relacionados con la herencia y el desarrollo, pero ¿es suficiente comprender los procesos más elementales para englobar el resto de los procesos biológicos? ¿sucederá en biología lo mismo que en algunas áreas de la física teórica, donde se trata de utilizar el todo para com-

prender el funcionamiento de las partes (el átomo de Rutherford, la física cuántica, las partículas intranucleares? Es decir, ¿podemos reducir el estudio de la biología teórica a los procesos estudiados por la biología molecular? o ¿podremos utilizar la teoría de los sistemas complejos para comprender como se autoorganizan las partes para producir el todo.

La concepción dominante en biología hace referencia a distintos niveles de organización, los estudia de manera aislada y trata de integrarlos en niveles superiores, viéndolos como cajas negras. Sin embargo emergen propiedades (patrones) en el espacio y en el tiempo que no están codificadas en las escalas inferiores ni superiores. Por lo que al no se transmisibles, no podrían estar sujetas a la selección natural. Así es como se expresa la vida, formando grupos de distintos tamaños de manera espontánea, sin ningún tipo de control superior. Es decir, se autoorganiza (véase [51] pp 25-28).

Es cierto que las respuestas últimas a los problemas biológicos deberán venir en términos de la organización y de las interacciones moleculares (puesto que las moléculas constituyen los sistemas biológicos) , pero queda por ver si realmente son respuestas satisfactorias (véase [55] pp 123 y 124). La biología está todavía, en el proceso de creación de estas teorías que den el paso desde unidades elementales hacia lo complejo (Idem pp 125). En nuestros días parece que la teoría de los sistemas complejos es el aparato intelectual apropiado para sortear esta dificultad, ya que no se trata de sumar de manera lineal los constituyentes básicos de las entidades biológicas, sino de ver como estos se autoorganizan dando lugar a comportamientos colectivos y rupturas de simetría que permiten la aparición de nuevas formas.

1.1.1. La evolución

Uno de los principales aparatos conceptuales para entender a los vivientes es la teoría de la evolución (principal aporte de Darwin consistente en darnos un marco conceptual independiente de la metafísica cristiana anglosajona para entender el mundo natural). La novedad estribó en darle un papel al azar como factor causal en la variabilidad natural que encontramos en la naturaleza, en vez de que los seres naturales se correspondieran con ideas metafísicas que se encontrarían en la mente de algún ser sobrenatural.

Según Morris, el biólogo alemán Ernst Mayr divide la teoría de la evolución de Darwin en 5 subteorías (véase [37] pp 52 y 53):

1. Existe la evolución.
2. Todos los organismos son descendientes de un ancestro común.
3. Las especies se multiplican: es decir las especies se desdoblan en distintos momentos durante su evolución.
4. Gradualismo: la evolución es una acumulación de pequeños cambios, las nuevas especies no pueden surgir de repente.
5. Selección natural: La evolución se da gracias a que hay abundancia de variación genética en cada generación y pocos individuos sobreviven el tiempo suficiente como para poder reproducirse.

El darwinismo explica la formación de órganos complejos a partir de un proceso en el que se van agregando aquellas pequeñas variaciones que ocurren en las especies y que durante la lucha por la supervivencia han demostrado ser útiles para la reproducción. Un ejemplo de un argumento de corte gradualista para explicar la evolución del ojo es el siguiente:

Podemos observar todas las etapas de la evolución de los ojos en diferentes organismos. Por ejemplo, algunos organismos unicelulares poseen pequeños orificios sensibles a la luz, de tal forma que pueden acercarse o alejarse de la fuente de luz. Mientras que los organismos multicelulares como los gusanos planos tienen células sensibles a la luz arregladas en forma de pequeñas cuencas. En otros animales como la langosta la cuenca es más profunda formando una especie de ojo sin lente, que funciona como una cámara. Posteriormente esta cuenca sensible a la luz es cubierta por una capa transparente de piel, mientras que la cavidad en vez de estar rellena de agua, se llena de fluido celular, que evoluciona hasta formar lentes. Todas estas gradaciones se observan en los ojos de los distintos moluscos, donde los ojos más complicados como los de los pulpos son muy similares a los humanos (Confróntese [37] pp 56 y 57).

La explicación darwinista es que cada modificación durante el proceso anterior se conservó debido a que supuso una ventaja adaptativa (aunque fuese mínima) para los organismos que la experimentaron. Desde la perspectiva de los sistemas complejos no es necesario demostrar la existencia de un orden

cronológico en la formación de los ojos de los diversos moluscos que encontramos en nuestros días. Cada tipo de ojo pudo haberse formado gracias a un arreglo autoorganizado de las células sensibles a la luz pertenecientes a moluscos anteriores. Se podría considerar que cada etapa durante la evolución del ojo sería resultado de una sucesión de transiciones hacia la zona crítica, de tal forma que la aparición de nuevas estructuras se debería a la ruptura de simetrías.

También se observa que existe correspondencia entre los distintos estadios por los que pasa el ojo humano durante el desarrollo del feto y los ojos de diversos moluscos. Esto podría considerarse como un ejemplo de lo que Waddington llamaría creodo, es decir, una trayectoria canalizada, que actúa como atractor de trayectorias cercanas dentro de la multitud de rutas de desarrollo que puede tomar un embrión (véase [46] pp 892). Con esto resulta lícita la idea de buscar paralelismos entre los procesos que guían el desarrollo y la evolución. Es más: la evolución puede verse como un proceso de desarrollo a gran escala.

1.1.2. El programa de Waddington. El encuentro en Villa Serbelloni 1966

Como se ha visto, el modo en que el *Stablishment* estudia la biología, corresponde a una concepción del mundo lineal y reduccionista, que dificulta la comprensión de la conexión entre los distintos niveles de organización en los que se manifiesta la vida (sobre todo impide el sincretismo entre las teorías que explican el desarrollo de los organismos y aquellas que atañen a la evolución de las grandes filias). Este reduccionismo estorba, toda vía más, la aplicación de herramientas provenientes de disciplinas no biológicas.

Sin embargo, estos problemas no son nuevos: Conrad Hal Waddington, un eminente científico inglés que realizó descubrimientos en embriología y genética, promovió la formación de la biología teórica como disciplina académica. La principal muestra de esta labor son los 3 simposios que tuvieron lugar en Villa Serbelloni, iniciándose el primero de ellos en 1966, en el lago Como de Italia, bajo los auspicios de la fundación Rockefeller. Estos simposios se recopilaron en 3 volúmenes que contienen una miscelánea de artículos que hablan acerca de la posibilidad de teorías generales de la biología y de especulaciones acerca del desarrollo y la evolución para formar conceptos generales y relaciones lógicas característicos de los sistemas vivientes frente a

los sistemas inorgánicos, que además fuesen consideradas para las posibles implicaciones que podrían tener en la filosofía general (véase [46] pp 894).

Para Waddington, en contra corriente con el reduccionismo establecido, los seres vivos no solamente se caracterizaban por sintetizar estructuras a partir de otras más simples, sino también por producirse a sí mismos (ser artífices de su propia arquitectura) y formar parte de la cadena evolutiva. Aquí se ve un aspecto importante ignorado por la biología establecida (neodarwinismo); que la forma y la función asociada a ella son aspectos esenciales de los organismos vivos (véase Waddington 1968 pp 2 a 5).

De aquí se desprende la idea de que para catalogar a un ser cómo vivo, no es suficiente con que venga acompañado de un mecanismo para transmitir información de su propia arquitectura de generación en generación sufriendo cambios de vez en cuando, como pensaba H.J Muller (véase Ibid pp 3). Sino que también es necesario que tenga un mecanismo que le permita interactuar con el medio ambiente y que este repercuta en el andamiaje que permite su replicación. Vemos que el neodarwinismo falla en definir la adaptabilidad en términos de competencias reproductivas puesto que no permite explicar la existencia de formas distintas y complejas, siendo que otras más sencillas serían más eficientes para la reproducción, tal sería el caso de ciertos gusanos parasitarios (véase Ibid pp 19).

Otro problema importante del neodarwinismo consiste en explicar cómo se da la concordancia entre el potencial genético que el organismo hereda (genotipo) y la forma en que estas potencialidades se actualizan (fenotipo), de tal forma sean posibles, la adaptación y la evolución. Para tratar esta situación Waddington tomó prestados conceptos de la teoría de catástrofes y pensó en representar al fenotipo como un sistema ramificado en trayectorias de tiempo en un espacio fase (véase Ibid pp 10).

Para explicar la epigénesis (la historia de las interacciones entre los genes y sus productos, y de como , en su conjunto, llevan al fenotipo a la existencia) Waddington acuñó el término *paisaje epigenético* que representa el conjunto de opciones de desarrollo que enfrenta una célula de un embrión (véase [46] pp 893).

Experimentos realizados con la mosca de la fruta *Drosophila* condujeron al nuevo problema de explicar cómo es que los genes pueden sufrir daños y aún así seguir produciendo organismos con estructuras muy cercanas a las que se esperarían en condiciones normales (Ibid pp 892). Para investigar esto, Waddington nuevamente tomó prestados conceptos de las matemáticas y acuñó el término creodo: una trayectoria canalizada, que ac-

túa como atractor de trayectorias cercanas dentro de la multitud de rutas de desarrollo que puede tomar un embrión (véase [46] pp 892).

Estas y otras ideas (muchas de las cuales son debidas a René Thom) sentaron las bases de la moderna investigación en biología teórica utilizando dinámica no lineal, sin embargo, en aquella época, carecieron del respaldo del laboratorio y la computadora.

Durante los simposios, las discusiones tendieron a enfocarse en los problemas teóricos de la biología más bien que sus consecuencias filosóficas. A pesar que se fomentó la participación entre biólogos de distintas escuelas, matemáticos y filósofos, quedó claro que no existía la suficiente concordancia como para obtener los perfiles de una disciplina académica. Los simposios no fueron inútiles, gracias a ellos se pudo ver que (aunque ha sido ignorado por el grueso de la comunidad biológica) que el neodarwinismo requiere de una nueva taxonomía y de verdaderas explicaciones de los procesos involucrados en la adaptación y evolución .

1.2. ¿La evolución como entropía?

Una de las propuestas modernas para conciliar la biología con la física consiste en ver la evolución como una manifestación de la entropía y estudiarla con las herramientas de la termodinámica clásica. Según este enfoque la evolución no es sino una consecuencia de la segunda ley de la termodinámica ya que considera que los sistemas cerrados (poniendo en esta categoría a los seres vivos) tienden a igualar su temperatura con la del medio ambiente y que lo que nosotros vemos como evolución de las especies (emergencia de nuevas formas) no es sino una manifestación de que la tasa de crecimiento de la entropía dentro de los seres vivos es más lenta que la tasa de crecimiento de la entropía del medio ambiente.

De esta forma la irreversibilidad de la evolución sería un mero corolario de la irreversibilidad de la segunda ley de la termodinámica. Sin embargo esta postura es errónea, ya que si bien constituye un intento original de tener un andamiaje conceptual para lograr el uso de leyes en biología a la manera como se realiza en física, no es sino un nuevo tipo de reduccionismo que ignora la complejidad inherente de los procesos biológicos. Para aclarar esto se exponen a continuación algunos puntos donde se exponen los fallos de esta perspectiva:

1. La naturaleza no explora todas las posibilidades, si fuera éste el ca-

so tendríamos que a la larga todas las especies estarían distribuidas (según sus atributos) formando una campana de Gauss (“No hay nada más determinista que un grupo de procesos estocásticos azarosos”) o en palabras de Gnedenko y Kolmogorov

Todo el valor epistemológico de la teoría de la probabilidad se basa en esto: que los fenómenos aleatorios a gran escala, en su acción colectiva, crean una regularidad no aleatoria estricta (véase [15] pp 173).

Además que nos enfrentaríamos a una variedad ilimitada de formas posibles que harían caso omiso de las restricciones impuestas por las leyes naturales. Siendo que en realidad lo que observamos es que existen atractores (conjuntos de estados factibles dados por las leyes físico químicas en los que se pueden dar los procesos biológicos) que guían el desarrollo de los organismos correspondientes a cada filogenia. Es decir; nos encontramos en presencia de los *creodos* de los que Waddington hablaba.

2. Los seres vivos no son sistemas cerrados sino sistemas abiertos ya que requieren de una fuente externa de energía para mantener su estructura. Por lo tanto, poseen una fuerza externa de entropía asociada con la transformación de energía o materia hacia o desde los alrededores. (véase [29] pp 98) Las máquinas bioquímicas son sistemas abiertos con un flujo de energía que pasa a través de ellas, este flujo crea condiciones que mantienen desviaciones del equilibrio termodinámico al cual tienden, lo que conduce a la autoorganización de procesos químicos, que se expresan en la generación de periodicidades diferentes e interacciones entre ellas (confróntese [29] pp 104) (con el fin de mantener la homeostasis). De esta forma la teoría de la información explica la complejidad organizada en función de la reducción de la entropía (desorden) que se logra cuando los sistemas (organismos) absorben la energía de fuentes externas y la convierten en patrón o estructura (confróntese [45] pp 205 párrafo 2).
3. El concepto de replicación de los organismos biológicos es imposible de comprender cabalmente desde la teoría termodinámica clásica, ya que para que puedan existir las especies es necesario que su mecanismo de replicación sea fiel, pero sería imposible conservar la fidelidad en un

espacio fase que estaría siempre en expansión. Además de que en el proceso de transcripción de ADN en ARN estamos trabajado con genes que actúan de manera coordinada mientras que en mecánica estadística se estudia el comportamiento colectivo de millones de partículas que se mueven en direcciones azarosas. Es decir, no podemos entender la manera en que operan los genes de la misma forma en que entendemos el comportamiento promedio de un conglomerado de objetos idénticos. Aquí nos enfrentamos al problema del paso del genotipo al fenotipo, el cual no es trivial, puesto que no existe una correspondencia uno a uno entre cada gen y cada característica del individuo durante su desarrollo. Este punto es de especial importancia en relación a la epigénesis, ya que la aleatoriedad en la variación genética no se corresponde con la aleatoriedad en el genotipo (prueba de esto es el registro fósil).

El uso de redes complejas nos ayuda en este caso, ya que podemos encontrar qué grupos específicos de genes están asociados con que características fenotípicas particulares durante el desarrollo del individuo (numerosos trabajos sobre *Arabidopsis thaliana* tratan este tema²). Esta misma idea puede aplicarse en el estudio de los genes presentes durante el desenvolvimiento evolutivo de una especie (véase [26]).

Así, podríamos suponer que los genes se comportan como interruptores binarios cuyos estados dependerían del estado de otros genes que actuarían como inhibidores o activadores. La respuesta de cada gen estaría determinada por la asignación de manera aleatoria de alguna función booleana de los genes involucrados. Si consideramos que son pocos los genes que intervienen en la activación o inhibición de otro gen, es decir, que la conectividad de la red sea $K=2,3$ ó 4 , observamos que existe un número pequeño de atractores (ciclos que pasan a través de un número pequeño de estados o dinámicas que se detienen en un punto fijo). Esto puede deberse a la existencia de lo que Waddington llamaba, en 1940, *canalización* (véase [46] pp 893); la idea de que la mayoría de las trayectorias que puede tomar un organismo durante su

²Entre estos son relevantes el trabajo de Carlos Espinosa-Soto, Pablo Padilla-Longoria, and Elena R. Alvarez-Buylla. *A Gene Regulatory Network Model for Cell-Fate Determination during Arabidopsis thaliana Flower Development That Is Robust and Recovers Experimental Gene Expression Profiles* in *The plan cell online*, Agosto 17 2004. y el de Benítez Mariana, *Redes genéticas y determinación de tipo celular en Arabidopsis thaliana*. Tesis de maestría, Programa en dinámica no lineal y sistemas complejos 2007.

desarrollo se encuentran aglomeradas. Además, esto podría deberse a que el efecto de un solo gen sea suficiente para determinar la salida de la función lógica que se esté utilizando. De esta forma tendríamos que no todos los genes son relevantes durante determinadas fases del desarrollo de un individuo (véase [47] pp 71-79).

Se tiene entonces que es el genoma en su conjunto lo que produce al organismo en su conjunto, sin embargo, ciertos genes actúan determinando la dirección del desarrollo de ciertos rasgos, es decir actúan como "líderes". En otras palabras; cada rasgo hereditario es codeterminado por muchos, quizás todos los genes, y cada gen influye no solamente un solo rasgo, sino en muchos (poligenia de rasgos y polifenia de genes, véase [9] pp 73-74). Waddington representaba esto mediante una alegoría a la que llamaba *paisaje epigenético*: En ella se veía una bola rodando a través de un valle, debajo de la cual se observaba un sistema de cuerdas y poleas responsables de la estructura del paisaje. La bola representaba una célula; los canales del valle, creodos; y las poleas los genes (véase la figura 1.1).

4. Si se considera como principal fuente de la evolución a los errores que ocurren en el momento de la transcripción tendríamos que adoleceríamos de un mecanismo de transmisión genética fiel y sería imposible contar con especies definidas. Los genes son uno más de los factores que interactúan durante el proceso generativo, junto con el resto de los recursos y los factores ambientales. Un cambio aleatorio de estos factores no resulta en un cambio aleatorio del fenotipo sino en un cambio ordenado hacia otro estado posible dentro de un sistema de transformaciones. Esto podría deberse a que la selección natural favoreció la supervivencia de organismos con sistemas estables de transmisión genética o a la mera existencia de ciclos límite en los procesos físicos asociados.

Aunque, al estar tratando con sistemas abiertos lejos del equilibrio, tenemos que existe la posibilidad de que pequeños cambios lleven a bifurcaciones irreversibles y así a un comportamiento de complejidad creciente (confróntese [29] pp 98). Lo cual implicaría que la evolución no sería un proceso gradual.

5. El modelo de Eigen que trata de matematizar el principio de supervivencia del más fuerte a través de la optimización para los posibles mi-

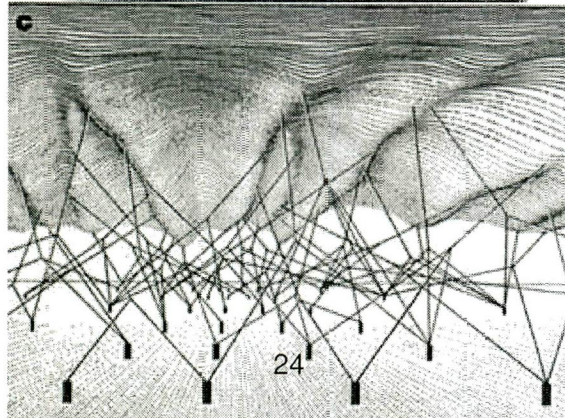
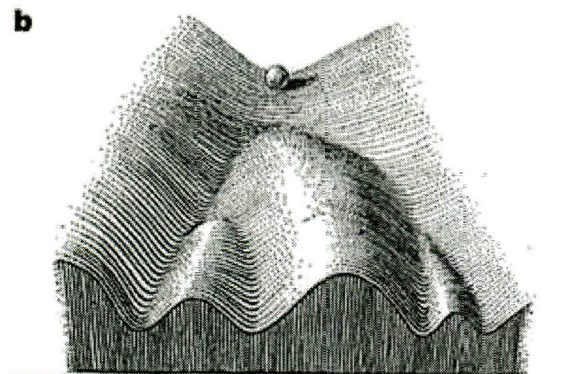
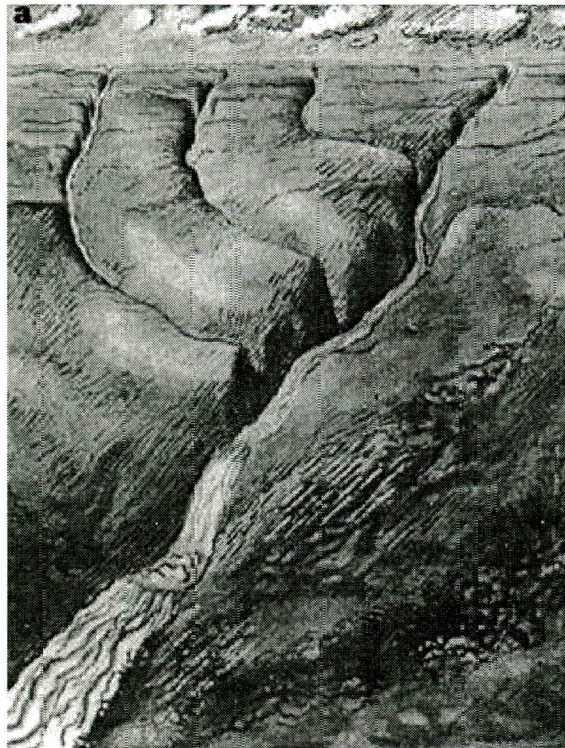


Figura 1.1: Paisaje epigenético

croestados de secuencias moleculares, también aporta elementos para mostrar lo inapropiado de la termodinámica para explicar todo lo que a evolución se refiere, además de que constituye un desafío al darwinismo ortodoxo según el cual las únicas fuerzas responsables de la evolución son la aleatoriedad en los cambios del medioambiente y la selección natural. Veamos cómo sucede esto: la maquinaria de una célula biológica está codificada en una secuencia de de 4 substancias químicas A, T, G, C que constituyen los genes. Cada gen es una unidad funcional con más de 1000 posiciones secuenciales, de tal forma que con 4 símbolos tenemos 4^{1000} posibles genes, que es al rededor de 10^{600} posibilidades, mientras que la cantidad de materia que hay en el universo corresponde a 10^{74} genes y la edad del universo corresponde a 10^{18} segundos, de tal forma que si el universo estuviera ensayando genes desde su inicio hasta ahora, solamente habrían sido probadas 10^{93} mutaciones, por lo que la forma en que operan los genes no pudo haber sido el resultado de un proceso aleatorio sino más bien de un proceso autoorganizativo (Opcit pp 100)

Esto significa que, si bien la vida obedece las leyes de la física siguiendo esquemas cinéticos apropiados y condiciones fuera del equilibrio termodinámico, no podemos aplicar los resultados de la termodinámica de manera indiscriminada, ya que no existe una gama inconmensurable de posibilidades, sino que más bien vemos que la complejidad que presentan los organismos vivientes está correlacionada con la aparición de rupturas de simetrías y procesos de autoorganización. En palabras de Germinal Cocho (véase [14]):

La vida no es un artífice inteligente y genial a cuya disposición hay un número infinito de posibilidades para realizar insospechadas obras de arte biológico: al contrario, dispone sólo de un número limitado de herramientas y métodos porque la naturaleza la sujeta a muchas restricciones y debe resolver los problemas como buenamente puede, con los materiales y en las regiones que la constelación de leyes fisicoquímicas le impone.

De esta forma vemos que la concepción clásica del neodarwinismo, según la cual, la vida en la tierra es el resultado de la concatenación de hechos fortuitos, de tal forma que cualquier contingencia hubiera evitado la aparición de la vida, está fundamentalmente errada. El libre despliegue de las leyes físicas no habría hecho otra cosa sino generar vida (aunque quizás manifestada en

forma diferente a la que vemos hoy en día, ya que en un sistema autoorganizado al haber correlación entre todos sus componentes una bifurcación puede propagarse a todo el sistema³). Una implicación importante de la teoría de los sistemas complejos es que la base material no sería esencial para la aparición de la vida porque se produce la misma fenomenología (véase [51] pp 26).

1.2.1. Teoría del equilibrio puntuado

Según Gould, la evolución biológica tiene lugar intermitentemente, de forma tal que hay periodos de gran actividad que separan periodos largos de quietud (véase Bak Per et Kim Sneppen 1993). El registro fósil parece apoyar esta conclusión, ya que existen pocos eventos colosales como la extinción de los dinosaurios o la explosión cámbrica, mientras que los eventos más pequeños son más frecuentes. Esto sugiere que la ecología de especies interactuantes opera en el estado crítico autoorganizado con alternancia de largos periodos de estasis y de cambios en todas las escalas (véase la figura 1.2).

La siguiente sección es una paráfrasis de [8]. Criticalidad autoorganizada es la tendencia de los sistemas dinámicos grandes a organizarse ellos mismos en un estado de desequilibrio fuera del equilibrio con propagación de avalanchas de todos los tamaños. Un modelo que expresa estas características fue desarrollado por Bak; cada especie es representada por su adaptabilidad (habilidad de una especie de sobrevivir en función de su código genético). La estabilidad de cada especie está caracterizada por la altura de una barrera (medida del número de bits/código genético que tiene que ser cambiado) que separa su máximo local de adaptabilidad de otros máximos mejores. Cuando la adaptabilidad es alta, es difícil encontrar mejores máximos cercanos, por lo que estos estados son relativamente estables (en concordancia con los fósiles observados, donde se carece de estados intermedios entre las especies registradas).

Para cada especie i , se considera la barrera más baja B_i , los saltos a través de las mismas pueden pensarse como una mutación dentro de la especie o la substitución de una especie por otra mejor en un nicho ecológico. Si las especies no interactuaran, debido a la estabilidad de la adaptación, tendríamos que convergerían a un estado de adaptabilidad congelada. Pero el mecanismo fundamental de la vida es que las especies interactúan, por lo que cuando una especie sufre un cambio adaptativo, transforma el *paisaje*

³Esto se verá con más detalle en la sección 1.2.1

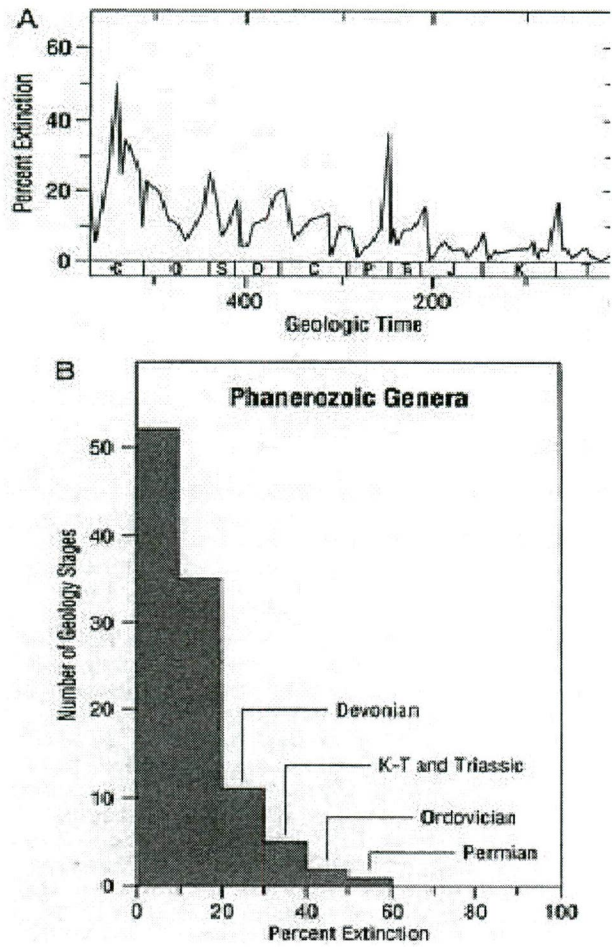


Figura 1.2: Eventos de extinción registrados a lo largo de 600 millones de años (recogidos por Sepkoski):porcentaje estimado de especies que se extinguen durante intervalos consecutivos de 5 millones de años. Periodos geológicos C,Cambrioco; O, Ordovicio, S, Siluriano; D, Devoniano

de adaptabilidad de sus vecinos y si la adaptabilidad de algunos de estos es reducida, sería más fácil la mutación.

El modelo de Back se puede resumir de la siguiente manera:

1. Se distribuyen N especies en una línea 1 – *dimensional* con condiciones periódicas de frontera.
2. Se asigna de forma aleatoria una barrera B_i (entre 0 y 1) a cada especie, que representa el código genético medido en bits.
3. La ecología sufre modificaciones de 2 maneras:
 - a) Localizando la barrera más pequeña y mutándola mediante la asignación de un número al azar.
 - b) cambiando el paisaje de los dos vecinos más cercanos (a la izquierda y a la derecha) asignando valores al azar a sus barreras.

En el principio los eventos están poco correlacionados, pero a medida que aumenta la altura de las barreras, es más probable que las alturas de los vecinos de las especies mutantes lo hagan también, por lo que los eventos se correlacionan. Después de un periodo extenso de cambios la distribución se vuelve estacionaria. Si se mide la distribución de frecuencias $C(x)$ de las distancias x entre mutaciones sucesivas y se hace una gráfica *log – log*, se observa una distribución en leyes de potencias $C(x) = x^{-3.15 \pm 0.05}$, por lo que se tiene que el sistema es crítico. Como esto no depende de las condiciones iniciales, tenemos que el estado crítico es un atractor global de la dinámica del sistema, por lo que se tiene que es autoorganizado.

Observando la Figura 1.4, se tiene que todas las mutaciones tienen lugar en barreras menores al valor crítico $B_c = .67 \pm .01$ (tiempo máximo de espera entre mutaciones sucesivas).

La evolución tiene lugar de manera rápida a través de pequeñas barreras y no hay necesidad de mutaciones grandes. La necesidad de grandes mutaciones coordinadas haría que la tradicional y poco cooperativa evolución darwiniana fuese muy lenta. La vida es sinónimo de volatilidad y evolución, y no de estabilidad y adaptación total. La figura 1.5 muestra la actividad contra el tiempo de 512 especies en 10 lugares consecutivos.

Se observan largos periodos de pasividad interrumpidos por estallidos de actividad. Para caracterizar la intermitencia se consideraran avalanchas de mutaciones a través de barreras de bajo de cierto umbral. Cuando no ha

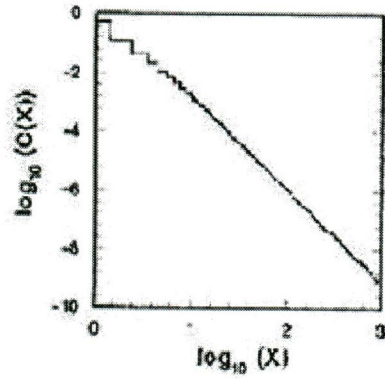


Figura 1.3: Distribución de distancias $C(x)$ entre mutaciones sucesivas

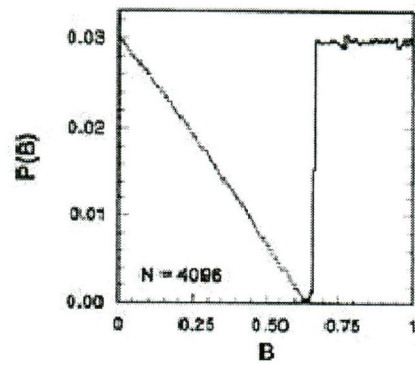


Figura 1.4: Distribución de barreras en el estado crítico (curva derecha) : La distribución de las barreras mínimas (izquierda) se desvanece al cruzar el umbral de autoorganización.

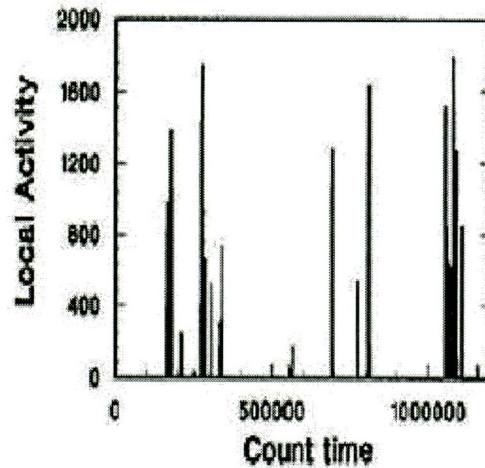


Figura 1.5: Equilibrio puntuado (Actividad vs tiempo)

habido actividad por un periodo de tiempo definido por este umbral la actividad de la avalancha ha terminado (El tamaño de una avalancha, s , está definido como el número de mutaciones debajo del umbral).

Para un umbral cercano y por debajo al umbral de autoorganización (el cual se muestra en la penúltima imagen), la distribución de avalanchas obedece una ley de potencias, $N(s) = s^{-0.9 \pm 0.1}$, lo cual indica existencia de avalanchas coevolucionarias de todas las escalas (incluyendo las catastróficas).

Extrapolando a la biología del mundo real, los eventos largos en la historia evolutiva podrían verse como largas avalanchas coevolucionarias causadas por la dinámica intrínseca de la biología. Igualando estabilidad con adaptabilidad, la adaptabilidad es baja dentro de avalanchas largas, mientras que es alta durante periodos de estabilidad.

El mecanismo de evolución en estado crítico puede ser visto como una exploración en búsqueda de una mejor adaptación, la cual es exitosa pocas veces, pero cuando ocurre tiene enormes efectos en el ecosistema. En tal caso, los estados denominados congelados, donde hay poca interacción y las avalanchas son pequeñas, se organizarán hacia el estado crítico de volatilidad.

1.2.2. Conclusiones del modelo

En el estado crítico las especies están conectadas a todas las escalas, como lo ilustra la distribución en leyes de potencias. Como todas las especies que pertenecen a una única avalancha se extinguen al mismo tiempo, bien pueden ser vistas como un solo organismo. De aquí se obtiene una jerarquía en la organización de los seres vivos hasta incluir toda la ecología. Entonces es lícito especular acerca de que todo el sistema en el estado de criticalidad autoorganizada actúa como un organismo interconectado (hipótesis Gaia). Si bien en este modelo no se ha dado una definición precisa de adaptabilidad, sino que se ha dado como función de los organismos en relación con los demás, podría decirse que dentro de este proceso global de autoorganización del ecosistema hacia la zona crítica, los organismos más aptos son los más estables y que la evolución se da merced a la búsqueda de esta estabilidad ante las condiciones cambiantes del medio, donde la estrategia de la vida consistiría en utilizar la experiencia previa de formas exitosas para buscar nuevas configuraciones desechando las configuraciones fallidas. De esta forma la evolución tendría una forma funcional escalonada sin retrocesos.

Vale la pena hacer mención de que Waddington se inspiró en la metáfora del paisaje de adaptabilidad de Sewall Wrighte para construir la de paisaje epigenético (véase [46] pp 893). Aquí se constata que podemos utilizar modelos análogos para explicar tanto la morfogénesis como la evolución.

1.3. La insuficiencia de la propuesta neodarwiniana

Como se ha visto, la visión neodarwiniana no alcanza para comprender la interconexión de los distintos niveles de complejidad que presenta la vida, los procesos de selección natural y adaptación no son suficientes para explicar los orígenes de la vida misma ni de las formas de los vivientes. Para fundamentar esta afirmación, expondré algunas razones:

Los neodarwinianos plantean que la organización estructural que encontramos en los seres vivos se debe fundamentalmente a la herencia. Es posible ver que el influjo de esta tesis se siente hoy en día cuando se dice que es posible comprender la epigénesis mediante el mero recuento de la composición molecular que tiene un organismo en cada etapa de su desarrollo. Sin embargo, conocer la composición molecular no es suficiente para comprender ni definir la forma de un organismo, ya que no determina su forma tridimensional.

Lo que se requiere es comprender los principios dinámicos organizacionales que definen el orden espacio temporal de los seres vivos a partir de condiciones iniciales y de frontera (véase [22]).

Otro aspecto incompleto de la visión neodarwiniana es que considera la formación de las diferentes especies como el mero resultado de un proceso en que los cambios en la morfología de los organismos se deben a factores aleatorios (errores en la recombinación genética), mientras que el medio ambiente actúa como un filtro para seleccionar aquellos organismos que poseen rasgos favorables para sobrevivir en dicho ambiente y reproducirse. Lo cual, sin embargo, no permite entender los mecanismos que guían la aparición de nuevas formas, sino solamente hacer un recuento histórico de accidentes en la historia evolutiva.

Sin embargo, es en este punto (referente al problema del origen de la forma biológica) donde la biología de desarrollo aporta mejores conceptos explicatorios, como el de *campo morfogenético*: en él, se postula que un grupo de células es capaz de responder a señales bioquímicas que guían el desarrollo de los órganos, ya que forman un medio excitable; lo cual hace posible que un medio homogéneo sufra rupturas de simetría y emergencia de patrones asociadas a ellas.

Diferentes tipos de *campo morfogenético* poseen diferentes propiedades causales: los campos de patas forman patas; los de dentadura forman dentadura; los de ojos forman ojos, etcétera. Experimentos en los que parte del tejido de un embrión que dan origen a una estructura específica son injertados en otra parte del tejido, de tal forma que se siguen dando lugar a las estructuras que le corresponderían a este grupo de células en su posición original dan cuenta de esto. Ejemplo de esto puede verse en experimentos realizados en embriones de pollo (véase la sección 3.4.1).

Otro concepto de utilidad es aquel que Waddington, en 1940, llamó *competencia* ; la capacidad de las células de reaccionar a una señal inductora. Además, Waddington vió la semejanza entre la acción de factores inductores (enzimas y quizás otras sustancias) y genes homeóticos. Por ejemplo: el ectodermo de un embrión de anfibio se convertiría en epidermis sin la necesidad de un factor inductor, pero en presencia de éste, cambiaría su destino convirtiéndose en neuroepitelio. Mientras que la antena de la mosquita de la fruta *Drosophila* formaría una arista en la presencia del alelo del gen *aristopedia*, pero formaría un segmento terminal (tarso) en presencia de un alelo mutante. El concepto de *paisaje epigenético* que se ve en la sección 1.2 es el fruto de la reflexión de Waddington causada por este tipo de experimentos al tratar de

explicar el proceso de toma de decisiones durante el desarrollo (véase [46] pp 892).

De esta forma, para explicar el desarrollo de un embrión se postula que el *campo morfogenético* homogéneo inicial puede sufrir cascadas de eventos de rupturas de simetría por medio de los cuales un todo organizado puede experimentar bifurcaciones dando lugar a un conjunto de partes y subcampos organizados, los cuales a la vez sufren nuevas bifurcaciones , de tal forma que dan origen a subcampos más pequeños, con lo cual emerge una jerarquía de elementos con organización recíproca. Los genes contribuyen de manera activa a la dinámica de estos campos regulando el desenvolvimiento espacio temporal del desarrollo al estabilizar la ruta de desarrollo (*canalización*, en términos de Waddington) que lleva a una forma en particular, como se ejemplificara más adelante en la sección 3.5.

Este mismo proceso podría ayudar a explicar la evolución y encontrar un punto de confluencia entre la biología del desarrollo y la de la evolución, si es llevado a una gran escala temporal (sobre una población) y si se postula un dinamismo en el que los genes alteren las secuencias morfogenéticas y el *campo morfogenético* influya a su vez en las tasas de transcripción y translación genéticas. Como dicen Gilbert et al (1996):

De la misma manera como la célula (y no el genoma) actúa como la unidad de la estructura y función orgánicas, así mismo, es el *campo morfogenético* (y no los genes o las células), lo que constituye la unidad mayor en la ontogenia, cuyos cambios dan lugar a cambios en la evolución (véase [22] pp 399).

Vale la pena hacer mención que el desarrollo y aplicación de estos conceptos requiere de las herramientas del análisis dinámico no lineal y la teoría dinámica de sistemas. Lo cual da cuenta de la utilidad de la introducción del formalismo matemático en la biología y abre las puertas al desarrollo de una taxonomía generativa dinámica que provea de un sustento lógico, susceptible de corroboración experimental al recuento histórico del neodarwinismo (véanse [22] pp 398 y la sección 3.3.2).

Capítulo 2

La vida en la Tierra

En este capítulo abordo el problema de definir, desde la perspectiva de la biología teórica, qué es la vida.

2.1. La vida en la Tierra como un proceso de autoorganización

En esta sección me refiero sólo a la vida en nuestro planeta; por ello, cualquier referencia a los vivientes es con respecto a los de este mundo. Después me extenderé en este concepto, útil para la biología teórica.

Con fundamento en lo visto más arriba, se puede decir que la vida tal como se ha dado en la Tierra se caracteriza por dos rasgos distintivos: su estabilidad estructural y su capacidad para evolucionar. Los cuales se manifiestan en los procesos característicos de:

- **Autorreproducción:** Mediante la que se preserva la especie a pesar de la destrucción de los individuos cuando mueren.
- **Variabilidad y selección** con las que aumentan las posibilidades de supervivencia de una especie.
- **Metabolismo:** En el que se compensa dinámicamente la tendencia espontánea al incremento de la entropía.

Sistemas autopoyéticos

Un sistema autopoyético es un sistema lejos del equilibrio que se constituye y mantiene así mismo, estableciendo una identidad funcional por sí mismo; una funcionalidad integrada (homeostática y activa) basada en un conjunto de acoplamientos endorgónicos-exorgónicos entre procesos internos auto-construidos, así como con otros procesos de interacción con su ambiente

Los organismos vivientes de la Tierra no solamente sintetizan estructuras a partir de moléculas más simples, sino que también se producen a sí mismos y además (quizás lo más importante) forman parte de la evolución. Con esto se ve que los seres vivos de la Tierra caen dentro de la categoría de sistemas autopoyéticos, ya que la característica más esencial de un sistema autopoyético es que éste se levanta por sus propios cordones, y que se constituye como distinto del medio circundante por medio de su propia dinámica.

Entonces, lo que caracteriza a los seres vivos de la Tierra es su organización autónoma, de tal forma que son capaces de especificar lo que es propio de ellos mismos, es decir, lo peculiar de los seres vivos de la Tierra es que su producto son ellos mismos, es decir, su ser y hacer son inseparables, y al operar generan toda su fenomenología.

No obstante la autopoyesis puede ser satisfecha por muchas clases diferentes de componentes que especifican la fenomenología biológica como propia y con características distintas de la fenomenología física. Esto es así porque los fenómenos que generan las unidades autopoyéticas dependen de su organización y de cómo ésta se realiza, mas no del carácter físico de sus componentes que sólo determinan su espacio de existencia. Esto abre la posibilidad a la existencia de seres vivientes con un sustrato químico diferente al que existe en la tierra.

Lo que se está expresando mediante el concepto de autopoyesis es que la solución que ha encontrado la vida para subsistir en la tierra (merced a la evolución), es que los organismos no solamente poseen un sistema de información genética codificada que sufre transformaciones transmisibles de vez en cuando (como respuesta a los cambios aleatorios del medio ambiente y supervivencia de los más aptos), sino que también poseen una fisonomía particular. Es decir, poseen un fenotipo que acompaña al genotipo y que cambia con el tiempo.

Aquí vuelve a cobrar importancia el concepto de epigénesis, ya que en ella se estudia como interaccionan los genes y sus productos para traer al fenotipo a su existencia (véase [32] pp 28-32).

La vida en la Tierra durante dos momentos diferentes: evolución prebiótica y evolución genética

Von Newman estableció que el umbral mínimo de complejidad de un sistema susceptible evolución abierta (La potencialidad de un sistema de reproducir su dinámica funcional básica, mediante la formación de una variedad ilimitada de sistemas equivalentes sin estar sujetos a restricciones en su complejidad a pesar de las restricciones fisicoquímicas , véase [19] pp 44) es que éste contenga su propia descripción. Durante algún tiempo se pensó que este problema era inabordable porque, según algunas interpretaciones del teorema de Gödel, un lenguaje lo suficientemente rico como para describir las operaciones realizadas por los vivientes no podía contener una descripción de sí mismo.

Sin embargo, estas dificultades han sido dejadas atrás y se ha descubierto que la evolución en la Tierra está ligada a la posesión, por parte de los organismos de un sistema de registro que adopta una estructura desacoplada de la dinámica del sistema; esto permite la construcción de sistemas de complejidad creciente. El surgimiento de tal mecanismo pudo deberse a la redistribución de funciones entre sistemas dinámicos, metabólicos y componentes informacionales ante la imposibilidad de compatibilizar en una misma estructura molecular la plasticidad y especificidad en la catálisis por un lado y la replicación y transmisión de la información fiables, esto llevó a la aparición de componentes con actividad “ de molde”, subsumidos en la dinámica del sistema (Idem, pp 44 y 46).

Entonces la evolución terrestre podría dividirse en dos momentos importantes, que corresponderían a dos niveles diferentes de complejidad de la vida en la tierra, en donde paso de un momento a otro podría verse como una transición de fase:

1. Evolución prebiótica: autoorganización molecular de la materia a nivel físico químico.
2. Evolución genética: existe un mecanismo desacoplado de la dinámica del sistema que permite la transmisión de la información y la actuación de la selección natural como filtro para la construcción de nuevas combinaciones de genes (Idem) .

De hecho, Freeman Dyson plantea que en etapas primitivas, la vida en la tierra apareció sin mecanismos de selección y reproducción ocupándose sólo

de conservar la homeostasis. Mientras que, en la segunda etapa, aparecieron los mecanismos de autorreproducción, de forma tal que los ácidos nucleicos requeridos para este proceso no son sino productos colaterales de los procesos metabólicos tempranos. Así, estos ácidos primero, tendrían un estado parasitario con respecto al sistema, pasando por el estado de simbiosis para finalmente integrarse a mecanismos funcionales útiles para la reproducción y la evolución (confróntese [29] pp 103) ¹.

2.2. Una primera propuesta de definición de vida

Tomando estas propiedades en consideración y recordando lo visto en la sección 1.2 con respecto a la entropía y la autoorganización, una primera definición de vida (provisional) será la siguiente:

Cualquier forma de organización autónoma que tiende a conservar su estructura mediante la realización de procesos de autocatálisis, que favorezcan que la velocidad a la que se da la tendencia al equilibrio termodinámico con el medio ambiente sea menor a la velocidad de la expansión del espacio de fases en la cual reside (Hay que considerar también restricciones de origen fisicoquímico y autoorganizacional que disminuyen el espacio de fases), que esté equipada, además, con un mecanismo de transmisión de información de la forma en que realiza sus procesos básicos que sea “suficientemente” fiel para transmitir lo esencial, pero también lo suficientemente abierto al entorno para permitir reacomodos estructurales en la realización de sus tareas básicas (mismos que pueden ser aleatorios)².

Vale la pena hacer mención de que en la última parte de la definición no se está dejando fuera al neodarwinismo, ya que según esta escuela, es necesario que exista una fuente de producción de variabilidad para que pueda operar la selección natural sobre las poblaciones. En otras palabras, se considera que la actuación de la selección natural sobre las poblaciones es indispensable para la vida. Además, como se verá más adelante en la sección 2.3.2, esta misma definición (e incluso otra versión más completa) podría ser satisfecha por autómatas que no tuvieran una base molecular semejante a la del DNA. Con lo que tendríamos que la vida podría ser independiente de la

¹Esto ayudará a interpretar la preponderancia de ciertos metabolitos en la distribución en forma de leyes de potencia como se verá en 2.3.1

²Esta definición es fruto de la lectura de [19] pp 25-48 en especial hace uso de la definición de vida de Ruiz Mirazo et al (2004) que se cita en la página 44

base material.

En la sección 2.3.1 se muestra un ejemplo (véase [56]) de cómo el aparato matemático puede ser de gran utilidad para obtener mayor comprensión acerca de algo tan difícil de abordar como el origen de la vida.

2.3. Hacia una nueva propuesta de definición vida

Con base en la caracterización de la vida en la Tierra (véase la sección 2.1) y la definición de la página 35, se tiene que la unidad fundamental para la vida en la tierra es el DNA, constituido por nucleótidos poco reactivos que dan lugar a un sistema de almacenamiento de información fiel o genotipo, mientras que el metabolismo se realiza a través de la actuación de proteínas (constituidas por aminoácidos), lo cual permite tener un fenotipo asociado que se adapta al medio. En medio de estos dos procesos actúa el RNA.

Según H.J. Muller (1916), un sistema está vivo si posee información genética codificada, que se modifica de vez en cuando y puede transmitir estas mismas modificaciones (véase [54] pp 3).

Sin embargo esto no es suficiente para definir la vida. Por ejemplo: durante el crecimiento de los cristales, nuevas moléculas se depositan en alguna cara siguiendo un arreglo geométrico pero, si ocurre un error, se puede afectar la probabilidad de que nuevas moléculas se depositen donde regularmente lo hacían, de forma que si esta probabilidad se ve incrementada, se tendría un resultado análogo al de la selección natural (véase [54] pp 4).

Entonces, no son solamente la capacidad de transmitir información ni las alteraciones y la transmisión de estas, la esencia de lo vivo, sino que también juega un papel importante la fisonomía particular asociada (como veremos en la sección 3). Es aquí donde se vuelve a recalcar la importancia de las relaciones entre el fenotipo y el genotipo y a los cambios que puede sufrir esta relación al transcurrir el tiempo.

2.3.1. Un vistazo al origen de la vida en la tierra

Esta sección es una paráfrasis del artículo de Andreas Wagner (confróntese [56]). La teoría de las redes complejas nos puede aportar algo nuevo sobre el origen de la vida terrestre, y es que el conjunto de reacciones químicas que ocurren dentro de los seres vivientes para mantener la vida (el metabo-

mo) implica una red de interacciones que proveen energía y bloques constituyentes para las células y organismos.

Para representar una red de reacciones químicas se necesitará de gráficas, por ejemplo, una gráfica de un sustrato la representaríamos como: $G_s = (V_s, E_s)$, El conjunto de vértices V_s está constituido por todos los compuestos (sustratos) químicos que ocurren en la red. Dos sustratos S_1 y S_2 son adyacentes si los 2 sustratos (o sus productos) ocurren en la misma reacción química o (en términos matemáticos) existe una arista e , i.e, $e = (S_1, S_2) \in E_s$ (el conjunto de aristas en esta gráfica). Uno podría argumentar que la existencia de reacciones químicas irreversibles sugeriría la utilización de una gráfica dirigida, sin embargo sería inapropiado para representar cualitativamente la manera en que las perturbaciones de concentraciones de enzimas (vía mutaciones) y concentraciones de sustratos (vía cambios en el consumo o disponibilidad) se propagan a lo largo de la red. La razón es que aun en las reacciones irreversibles, la concentración del producto de una reacción afecta de manera potencial la tasa de reacción a través de la ocupación del sitio activo de la enzima. De esta forma los productos de las reacciones pueden afectar las concentraciones de los sustratos en sentido contrario al de las reacciones irreversibles.

Según Andreas Wagner (2003), al buscar el grado de conectividad de la red de los metabolitos presentes en la bacteria *E.Coli*, que la estructura de la gráfica de sustratos tiene en común con otras gráficas como la de Internet y las de grupos de colaboración, que es una *red de mundo pequeño*: es decir, dos nodos cualesquiera se pueden conectar a través de un camino con un número pequeño de aristas y la gráfica se encuentra en un estado intermedio entre la aleatoriedad y la rigidez absoluta. Así, la red opera en el *borde del caos* y esto pudo haber sido una ventaja evolutiva, puesto que habría permitido procesos metabólicos rápidos sin peligro de perder la estabilidad estructural.

También se ha encontrado que el grado de un vértice d (el número de aristas d que conectan un sustrato a otros sustratos) es consistente con una ley de potencias, i.e., la probabilidad $P(d)$ de encontrar un vértice de grado d es:

$$P(d) \propto d^{-\tau} \quad (2.1)$$

Esta distribución parece ser una característica universal de las redes metabólicas (véase [56]). Con lo cual tenemos que el metabolismo pudo haber sido el producto de un proceso de autoorganización hacia la zona crítica.

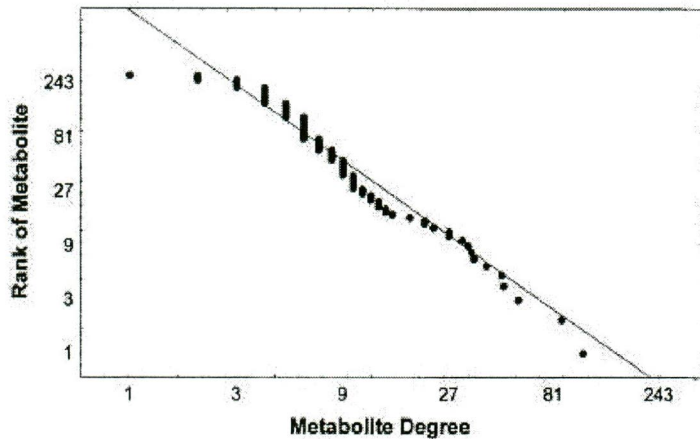


Figura 2.1: Rango metabólico vs número de conexiones

En la figura 2.1 se muestra una gráfica del rango metabólico vs el grado (número de conexiones) en escala log-log. Si D es una variable aleatoria que describe el rango metabólico, el rango estima la función de probabilidad contadora de acumulación :

$$P(\log(D) > K) \approx e^{-\tau K} \quad (2.2)$$

con $\tau = 1.3$.

Las siguientes funciones metabólicas fueron tomadas en cuenta : Glicólisis (12 reacciones), caminos de pentafofato (10), metabolismo de glicógeno (5), producción de acetato(2), reacciones de glioxalate (3), ciclo de ácido tricarbónico (10), fosforilación oxidativa (6), biosíntesis de aminoácidos y poliamina (95), biosíntesis de nucleótida , nucleosida y síntesis de folato (72), metabolismo de carbono (16), lípidos de glicerol 3-fosfato (17), riboflavina (9), coenzima A (11), NAD (7), porfirina, heme y sirohaem (14), lipopolisacaridos (14), metabolismo de pirofosfato (1) , reacciones de transporte (2), producción de glicerol 3-fosfato (2), biosíntesis de isoprenoide y biosíntesis de quinonina.

Leyes de potencia, robustez e historia

Como he dicho más arriba, existe la hipótesis de que la selección natural favoreció la permanencia de las leyes de potencia en el entendido de que

permiten robustez a la red ante perturbaciones, ya que el retiro aleatorio de nodos de la red (quizás debido a los efectos estocásticos del medio ambiente de la tierra primitiva) no le quita la cualidad de red de mundo pequeño, además de que la red difícilmente se fragmenta en subredes disconexas.

La cualidad de red de mundo pequeño favorecería la minimización de tiempos de transición entre estados metabólicos en respuesta a cambios en el medio ambiente. Aunque puede argumentarse que esta cualidad no es el resultado de la selección natural sino que bien podría ser universal en todas las redes de reacciones químicas (como las de las atmósferas de distintos planetas) sin proveer ninguna ventaja adaptativa.

También es muy difícil conjeturar sobre el tipo de perturbaciones a las cuales las redes metabólicas se habrían adaptado a lo largo del tiempo; sin embargo, en una red con distribución de leyes de potencia, los nodos se añaden a la red, de forma tal que los nodos altamente conectados tienen mayor probabilidad de tener nuevas conexiones. Esto ayuda a conocer más acerca de la historia de las redes metabólicas porque si, en realidad, se comportan siguiendo una distribución en leyes de potencia los nodos más altamente conectados serían los más antiguos.

Es posible aventurar la conclusión de que tener estructuras semejantes las redes metabólicas de organismos tan disímiles como los seres humanos y las bacterias, implica que el metabolismo ha crecido a partir de un ancestro común y basados en diferentes hipótesis acerca del origen de la vida, podemos conjeturar cuáles son los compuestos químicos que más conexiones tendrán en una red metabólica. Algunas hipótesis enfatizan los compuestos que forman el RNA; otros los compuestos de las primeras proteínas y otros los compuestos energéticos en el metabolismo (véase [56] pp 18-19) .

En la figura 2.2 se muestra una tabla donde aparecen los metabolitos más conectados en la *E.Coli*, coloreados de verde están compuestos que se piensa fueron parte de organismos tempranos basados en RNA, de rojo están los compuestos que se piensa (según probables escenarios para la formación del código genético) fueron parte de las proteínas tempranas, y de negro están los compuestos que se piensa fueron parte del metabolismo energético y sintético más antiguo.

El escenario potencial entre historia evolutiva y grado de conectividad corrobora el postulado de Marowitz, según el cual el metabolismo intermediario recapitula la evolución de la bioquímica. Con esto, una de las propiedades de los sistemas complejos, la autoorganización hacia la zona crítica, no solamente es útil para comprender la macroevolución sino, también, permite pro-

Los 12 metabolitos en *E.Coli* ordenados

según el grado de conectividad

glutamato (51)

piruvato (29)

coenzima (29)

α -cetoglutarato (27)

glutamina (22)

aspartato (20)

acetil-CoA (17)

fosforribosil-pirofosfato (16)

tetrahidrofolato (15)

succinato (14)

3-fosfoglicerato (13)

serina (13)

Figura 2.2:

poner un mecanismo plausible para explicar el origen de la vida. Aquí también se encuentra la utilidad teórica (buscada por Waddington) de la posibilidad de hacer árboles evolutivos que den cuenta de los cambios en las secuencias de aminoácidos de las proteínas (véase [54] pp 21)

2.3.2. Códigos genéticos autoorganizados o qué sentido tiene la emergencia de la vida digital

La vida no tiene porqué constreñirse a una base material específica sino que puede darse, si se cumplen las características de autorreproducción, variabilidad y selección, y metabolismo, que podrían simularse *in silico*. Los experimentos en computadora tienen la ventaja, de hecho, de que es posible estudiar la evolución de miles de generaciones en pocas horas o días. Entonces, es posible artificialmente reproducir algunos procesos hipotéticos acerca del origen a la vida en la Tierra para comprender más el papel de la autoorganización en la emergencia de la vida.

A continuación expongo un modelo de Pargellis Andrew (véase [40]), donde se trata de simular el origen de la vida mediante:

- El estudio de la emergencia de programas autorreplicantes desde un estado inicial desordenado “prebiótico”, consistente en opcodes (instrucciones de máquinas virtuales) generados de manera aleatoria.
- El mundo virtual *Amoeba* que posee muchas computadoras virtuales que actúan sobre secuencias de codones (moldes de opcodes) generados aleatoriamente.
- Una matriz de asignación que mapea estos codones al conjunto base de opcodes de manera análoga a la translación de nucleótidos hacia aminoácidos.

Introducción

Amoeba es un programa especialmente diseñado para buscar respuestas a las siguientes preguntas ¿Cuáles son los principales condiciones que contribuyen a la emergencia de programas autorreplicantes y cooperadores a partir de un estado desordenado? ¿Cuál es la importancia de un sistema con

universalidad computacional? ¿Cuáles son las ventajas y desventajas evolutivas de un sistema que permite la evolución abierta y otro que permite la aparición de organismos autorreplicantes?.

Es posible hacer la hipótesis de que la vida tal y como la conocemos es el resultado de un proceso de autoorganización, resultado del libre despliegue de las propiedades físico-químicas de los materiales que se encontraban en la Tierra primitiva. El alquitrán orgánico estaba concentrado en una superficie bidimensional mineral: las entidades autocatalíticas pudieron haberse formado de tal forma que monómeros activos formaron tiras de proteína y RNA a partir de las cuales evoluciono el DNA; distintos grupos formaron cuasiespecies que evolucionaron en hiperciclos (recordemos que para waddington los fenómenos oscilatorios son característicos de la biología, véase el prefacio de [54]). Para refutar o no esta hipótesis, es posible realizar simulaciones en computadora, de tal forma que tengamos máquinas virtuales que evolucionen a lo largo del tiempo para ver si encontramos las propiedades de autorreproducción, variabilidad-selección y metabolismo. Para ejemplificar esto, muestro a continuación una paráfrasis de [40].

Pargellis Andrew establece que, en el mundo biológico, el virus Q-beta de *Escherichia coli* se replica de la siguiente manera; El virus usa la enzima Q-beta replicasa para caminar a lo largo de un molde RNA y generar una tira complementaria y la replicasa hace una copia de esta copia que es idéntica a la tira original. La replicación ocurre en cuatro etapas:

1. Iniciación: La replicasa Q-beta se adhiere a un molde de RNA.
2. Replicación: Se forma un complemento al molde original.
3. El complemento es eliminado de la replicasa y el molde original.
4. La replicasa se reinicializa cuando encuentra otro molde para replicar un nuevo complemento.

Mientras que en el mundo de *Amoeba* sucede algo similar:

1. Se asigna un espacio de memoria para un hijo futuro y una CPU con los correspondientes registros numéricos.
2. Se inicia una secuencia de copiado que copia la información del padre en el espacio de memoria del hijo.

3. Etapa de separación: el hijo se separa e inicializa.
4. El puntero de instrucciones retorna al principio y se reinician los registros usados en el proceso de copia.

Aparato experimental

En *Amoeba*, las células u organismos son programas, llamados opcodes de máquinas virtuales que son capaces de copiarse a sí mismos; estos programas replicadores deben emerger de códigos generados de manera aleatoria; una vez que ha surgido un programa replicador, él y sus hijos deben competir por los recursos. Existen 2 recursos directos (ciclos de computadora y memoria) y uno indirecto (la información contenida en el medio ambiente). La adaptabilidad de un individuo está definida como la capacidad de generar descendencia (en concordancia con el neodarwinismo). El conjunto de opcodes es computacionalmente universal, así que en teoría podría dar lugar a la evolución de programas de complejidad arbitraria.

En *Amoeba*, los opcodes son capaces de identificar direcciones que definen el principio, fin y localización de las instrucciones a ser copiadas. En el mundo biológico, el DNA consiste de codones (tripletes de nucleótidos triples que son transformados en aminoácidos). *Amoeba* también usa codones que funcionan como marcadores de direcciones y que son asignados a los opcodes. Inicialmente cada locación de memoria tiene un codón, un entero del 1-64 asignado aleatoriamente a cada uno de los 32 posibles opcodes (un codón es mapeado hacia cualquier opcode con probabilidad 1/32); un esquema de actualización evolutiva de la matriz de asignaciones, permite que la asignación codón-opcode de todas las células padre de *Amoeba* desvíe el código genético a favor de los organismos exitosos (un opcode exitoso será aquel copiado a un hijo que se desprende exitosamente del padre). Esto es análogo a lo que pudo haber ocurrido en el mundo biológico primordial donde 64 tripletes de nucleótidos ulteriormente terminaron mapeándose en 20 aminoácidos.

Amoeba consiste de 800 CPUs (numeradas) virtuales, cerca de las cuales 750 son asignadas a diferentes células hijas, cuando esto es solicitado por una célula padre. Cada CPU tiene un apuntador de instrucción, 4 registros numéricos, 2 registros de dirección y 2 pilas como se muestran en la figura 2.3.

Los opcodes (la secuencia de instrucciones que definen) se muestran en la figura 2.4 y están agrupadas en 4 categorías: biológicas, de movimiento,

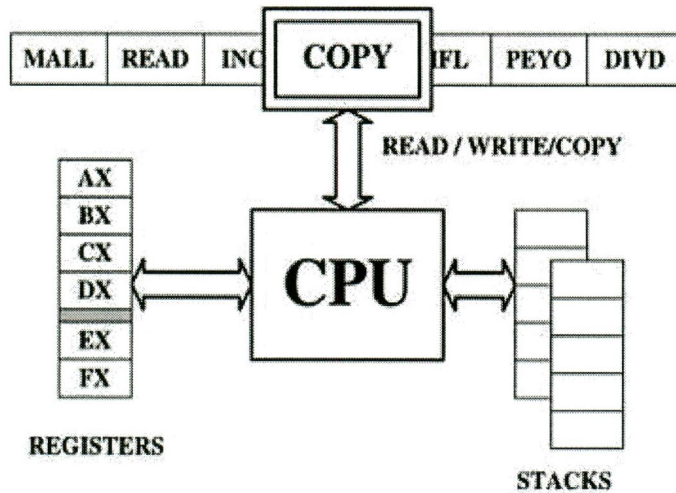


Figura 2.3: Computadora virtual

condicionales y operaciones de registro/pila. El establecimiento de las direcciones se hace a través de codones complementarios, "1" es el complemento de "64", "2" el de "63", etcétera. Algunos opcodes buscarán el complemento del próximo codón encontrado en el espacio de fases. Estas direcciones permiten identificar el tamaño de una célula o el inicio de una subrutina como COPY.

Idealmente, cada registro numérico debería ser indistinguible de cualquier otro. AX, BX, CX y DX tienen funciones específicas; AX es usado para el contador de copias, calca el valor CX; BX señala el final de la célula; CX es el inicio de la célula y DX calca la banda del padre.

La evolución, según la propuesta neodarwiniana, se da a través de mutaciones en los codones: pérdidas e inserciones (cuando un hijo se desprende del padre) y sustituciones (cuando un codón se copia del padre al hijo). Un codón es mutado mediante la generación de un número aleatorio entre 1 y 64; este nuevo codón se asigna a un nuevo opcode por medio de la matriz de probabilidades de asignación opcode-codón. *Amoeba* asigna CPUs virtuales de 2 maneras:

1. Al principio de cada generación 50 CPUs son asignadas de manera aleatoria junto con secuencias aleatorias de instrucciones seleccionadas aleatoriamente asignadas hacia lugares aleatorios (barro primigenio).

Opcode Function
NOPA No operation
MALL Allocate memory and virtual CPU for child
COPY Copy the codon-opcode pair (at location AX _ CX _ 1) from parent to child
DIVD Divide child from parent and initiate child
IFAG If AX _ BX, skip next opcode
IFAL If AX _ BX, ship next opcode
JIFL If AX _ BX, jump back to stored address
JMPB Jump back (in band) to codon stored in EX, ignore if none
JMPF Jump fwd (in band) to codon stored in EX, ignore if none
JMPL Jump to band with codon stored in EX, ignore if none
CALL Call the codon in EX, store codon after call
RETN Return to codon stored by previous CALL, else ignore
ADRB Search back for next codon complement, put loc into CX, do next
ADRF Search forward for next codon complement, put loc into BX, skip next
ADRL Search nearby bands for next codon complement, put loc into DX, do next
READ RE AD codon at CX_AX_1 location in band, load into EX
WRIT Write codon, stored in EX, to CX_AX_1 position of band
PEYO Put complement of next codon into EX, execute its opcode
PENO Put complement of next codon into EX, do not execute opcode
SWEF EX_FX, FX_EX
TOGS Toggle between two stacks (A and B) to determine the active one
PUSH Push AX onto top of active stack (A or B)
POPS Pop value from top of active stack (A or B) to AX
BEQA BX _ AX
ROTH CX_BX, BX_AX, AX_CX
SWAD AX_DX, DX_AX
AEQZ AX _ 0
INCA AX _ AX _ 1
DECA AX _ AX _ 1
INCD DX _ DX _ 1
DECD DX _ DX _ 1
SUBA AX _ BX _ AX

Figura 2.4: Los 32 opcodes de Amoeba (código genético)

2. Un padre asigna una CPU cuando intenta copiar sus instrucciones a un hijo (y después localiza la siguiente CPU disponible).

Una vez que 750 computadoras han sido colocadas, otras 50 CPUs son asignadas como secuencias de barro primigenio. Los opcodes que son inicialmente determinados desde los codones caen en 4 categorías: La categoría biológica (asignar, copiar y dividir); La del movimiento del puntero de instrucciones (IP); la condicional, que compara el contenido de los registros numéricos y si es cierta hace que el IP salte hacia el siguiente par codón-opcode; y la de registro y manipulación de pila, que incluye instrucciones que descargan direcciones de registro, añaden y substraen el contenido de registros numéricos de un lugar a otro, y valores push/pop de las 2 pilas.

El espacio de secuencias de *Amoeba* es de dimensión 2, tiene 50 bandas paralelas que contienen 600 lugares de memoria (con su correspondiente codón) y condiciones periódicas de frontera que le dan una estructura toroidal. Los IP se mueven a lo largo de una banda en una sola dirección, a menos que sean dirigidos a marcar una dirección, ya sea a lo largo de la banda (intra banda) o perpendicular (inter banda). Además, no existen fronteras definidas y esto puede promover la formación de estructuras cooperativas (colonias).

Resultados de *Amoeba*

Los resultados se dividen en 2 fases:

1. Etapa abiótica: dominada por secuencias prebióticas, donde los padres son incapaces de heredar más de 2 instrucciones a los hijos. Estas secuencias prebióticas contienen muchos intrones (códigos sin uso).
2. Etapa biótica: surge a raíz de que las secuencias de la etapa anterior pierden el código innecesario y se forman opcodes que son robustos ante mutaciones y exitosos para reproducirse (el mundo es dominado por una sola cuasiespecie).

Resultados de la fase abiótica

La probabilidad de emergencia es una función del tamaño del código genético D y el número mínimo de opcodes de longitud l requerido para que

un organismo se replique. La probabilidad de que una secuencia seleccionada de manera aleatoria, de longitud l , seleccionada de un código genético con alfabeto de tamaño D , sea un replicador es:

$$P(D, l) = ND^{-l}$$

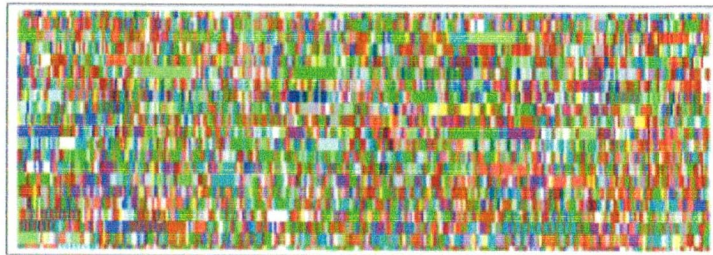
Donde N , el número de permutaciones que pueden dar lugar a un organismo, es muy difícil de estimar. Las secuencias que emergieron de la sopa primordial fueron muy largas. También podemos observar que tener un conjunto base pequeño D es importante para la emergencia de nuevos organismos. Además debe formar un conjunto computacionalmente universal para que cada célula sea una máquina de Turing, en *Amoeba* este conjunto esta formado por 32 opcodes y 2 pilas para almacenar valores numéricos, lo cual permite programas de complejidad arbitraria (Una máquina de Turing puede resolver los procesos más complejos en un número finito de pasos y pueden ser reproducidos por un autómata) y si la hipótesis de Church-Turing es cierta, podría computar cualquier tarea, lo cual permitiría la emergencia de una evolución abierta como la observada en el mundo biológico.

Como se ha explicado, Andrew utiliza una matriz que inicializa la asignación codón-opcode de manera aleatoria al inicio de cada generación con probabilidad $1/32$, pero luego utiliza, durante la evolución, un algoritmo consistente en elevar la probabilidad condicional $P(O|C)$ de que un codón sea asignado al opcode cada vez que se genera un hijo exitoso (esto también depende de la longitud de la secuencia l dada en la actualización). Con esto se busca que el sistema evolucione su código genético a favor de los organismos exitosos (aquellos que se han logrado desprender satisfactoriamente de sus células padre):

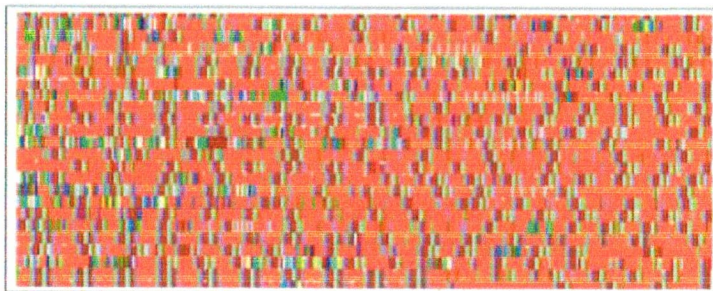
$$P_{t+1}(O|C) = \frac{1}{N} [P_t(O|C) + (\Delta P)l^m]$$

l^m es un peso que sirve para seleccionar de manera preferencial las asignaciones contenidas dentro de secuencias más largas que se hayan formado. Los estudios reportan que si $m = 1$, vemos que en poco tiempo el sistema se condensa haciendo una asignación a un conjunto de opcodes de tamaño < 10 .

La razón de utilizar una matriz de asignación es que la probabilidad de obtener un replicador a partir de secuencias seleccionadas de manera aleatoria es muy baja para un conjunto base de 32 elementos, por lo que es necesario un mecanismo que aumente esta probabilidad (Este problema pudo



(a) Before emergence



(b) After emergence

Figura 2.5: Estados prebiótico y biótico

haber existido en el mundo biológico primordial, llevando eventualmente a que 64 tripletes de nucleótidos terminarán mapeándose a 20 aminoácidos).

La figura 2.5 muestra el resultado de una simulación de *Amoeba*, la primera parte muestra la región antes de la emergencia de autorreplicadores y la segunda da una vista después de la emergencia. Hay 16 colores en esta vista, cada color representa diferentes grupos de los 32 opcodes. Por ejemplo, el naranja está asociado con el opcode COPY y el verde oscuro está asociado con diferentes opcodes que realizan operaciones matemáticas como: sumar, sustraer, etcétera.

De esta forma podemos ver la diferencia entre un estado prebiótico desordenado y un estado biótico ordenado, donde una serie de organismos de alrededor de 15 pares de codón-opcode dominan el mundo *Amoeba*.

Resultados de la fase biótica

En *Amoeba* se forman 4 tipos de grupos cooperativos, aunque también existen células solitarias:

1. Organismos intrabanda: El padre dirige su IP a una célula adyacente en la misma banda después de haberse replicado.
2. Organismos interbanda: El IP permanece en la misma célula.
3. Individuos autocontenidos (solitarios): El IP pasa entre bandas.
4. Simbiontes: ocurren cuando varias células copian parte de su código a un mismo hijo.

Estos replicadores son cerca de un tercio de las computadoras virtuales; otra tercera parte son embriones que están en proceso de copiados; y el resto son secuencias de barro primigenio y piezas incompletas de replicadores.

El parámetro de la evolución de la matriz de asignaciones y el ordenamiento de los opcodes viene dado por la entropía monomérica:

$$S(O) = - \sum_{j=1}^D \frac{m_j}{M} \log \left(\frac{m_j}{M} \right) \quad (2.3)$$

Donde $D = 32$ es el tamaño del código genético, $M = 30000$ es el tamaño total de opcodes en la secuencia, m_j es el número de ocurrencias del opcode j -ésimo. Si todos los codones mapean a cualquiera de los D opcodes de tal forma que $m_j = \frac{M}{D}$ tenemos:

$$\begin{aligned} S(O) &= -\frac{1}{M} \left(\sum_{j=1}^D m_j \log \left(\frac{m_j}{M} \right) \right) \\ &= -\frac{1}{M} \left(\sum_{j=1}^D m_j (\log m_j - \log M) \right) \\ &= -\frac{1}{M} \left(\sum_{j=1}^D m_j \log m_j - \log M \sum_{j=1}^D m_j \right) \\ &= -\frac{1}{M} \left(\frac{M}{D} D \log \frac{M}{D} - \log M D \frac{M}{D} \right) \\ &= -\log M + \log D + \log M \\ &= \log D \end{aligned} \quad (2.4)$$

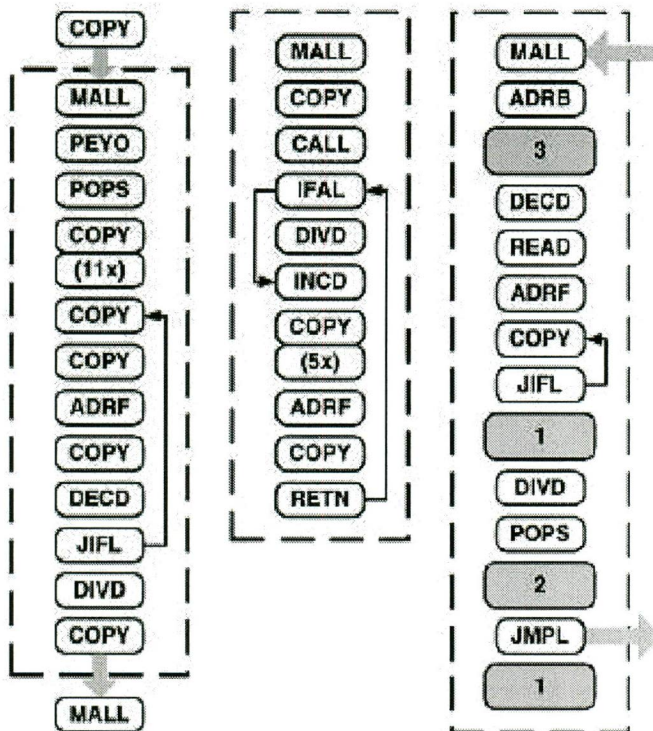


Figura 2.6: zoología de *Amoeba* : (a) replicador intrabanda; (b) replicador autocontenido; (c) replicador interbanda

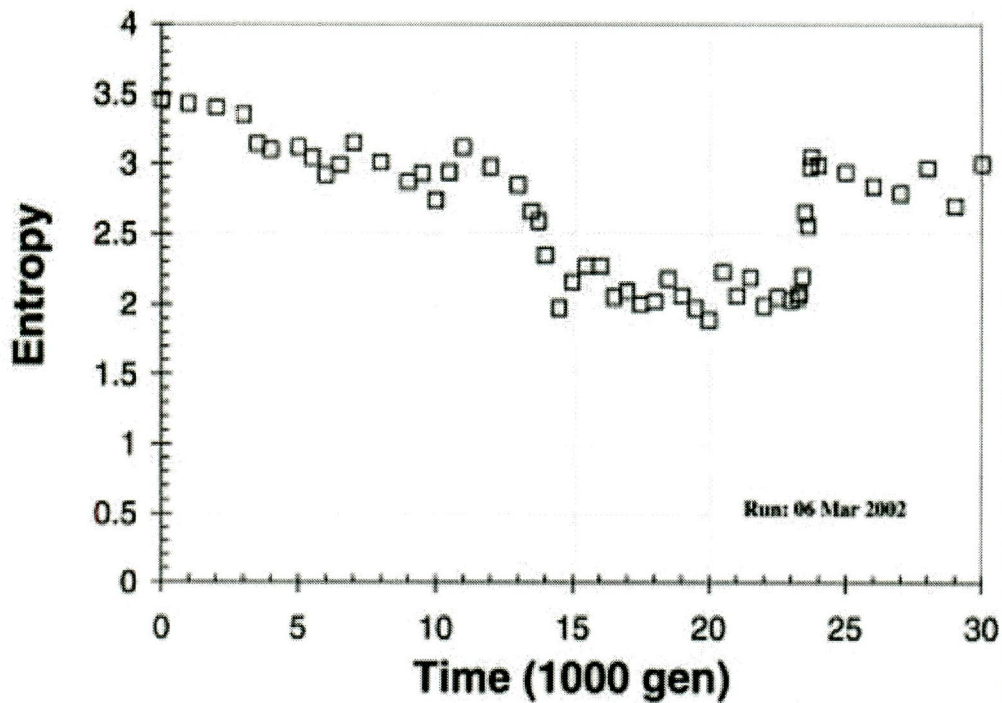


Figura 2.7: Entropia vs tiempo (generaciones)

Es decir, tenemos:

$$e^{S(O)} = D$$

Inicialmente $S(O) = 3.5$ y va decreciendo en la medida que las asignaciones son más degeneradas, llegando a $S(O) = 2.5$, que significa un código genético de tamaño 15, con lo cual han pasado 13000 generaciones y ha emergido la primera secuencia replicante, cuyo código decrece a 8 ocodes con $S(O) = 2.1$ y luego muere en el tiempo 23.

¿El uso del algoritmo de actualizaciones en la matriz de asignaciones codón-opcode incrementa la posibilidad de que emerja un organismo auto-replicante? Para responder a esta pregunta, se realizaron dos grupos de experimentos; se corren 2 series de 6 simulaciones:

1. Grupo de control: en una en cada generación el asignamiento de la matriz nunca se actualiza de tal forma que cada codón es asignado con probabilidad $1/32$ a cada opcode.

2. La matriz se actualiza como hemos descrito anteriormente.

Observamos que para obtener un organismo autorreplicante si utilizamos el primer método se requieren 197000 generaciones, mientras que con el segundo método se requieren 113000 generaciones con desviaciones de 186000 y 144000 respectivamente, vemos que la verosimilitud de obtener un autorreplicante no sigue una distribución normal (las desviaciones son muy cercanas al promedio) y que es menos tardado obtener un organismo autorreplicante si tenemos un mecanismo de actualización de las secuencias seleccionadas en cada generación que disminuya el tamaño del conjunto base de opcodes. Aunque también obtenemos organismos autorreplicantes si dejamos que esta asignación sea aleatoria, ya que se puede incrementar la probabilidad de emergencia de autorreplicantes pequeños (de tal forma que salten la asignación de direcciones y pasos JMP, pasando sus punteros de instrucción de uno a otro) o que posean alguna especie de loop, ocasionando la autoorganización del código genético. Es decir, es posible que los organismos que logran sobrevivir lo hagan gracias a que formen colonias donde los punteros de instrucción se retornen de manera frecuente.

Conclusión del modelo *Amoeba*

Pargellis Andrews ha obtenido un modelo que recapitula varios aspectos que se cree se dieron durante el origen de la vida en la Tierra: cadenas de proteínas (programas) que evolucionan (autoorganizándose) formando hiperciclos; mutaciones en los nucleótidos (codones) que repercuten en los aminoácidos (opcodes) ; aparición de intrones (secciones de código si utilizar); y formación de autorreplicantes. Esto sucede aún en los casos en que la (matriz de) asignación de nucleótidos a aminoácidos (codones-opcodes) es aleatoria (con distribución uniforme). De esta forma, se tiene que algunas de las creaturas nacidas con mutaciones aleatorias son mejores que sus padres para sobrevivir, éste es el concepto en el cual se basa la teoría de la evolución por selección natural (véase [43] pp 3).

Si bien el modelo es bueno en la descripción de la etapa prebiótica no funciona tan bien en lo referente a la etapa biótica. En efecto, la disminución del conjunto base de opcodes conlleva la aparición de cuasiespecies que suprimen la aparición de nuevas especies. Es decir, aunque el modelo permite obtener células virtuales que cumplen con las condiciones de autorreproducción, variabilidad y selección, y metabolismo, no se logra generar por completo

la cualidad de autopoyesis. Es posible que en un futuro cercano sea posible obtener constructores universales con evolución abierta que permitan obtener organismos con autopoyesis robusta. También podrían utilizarse este tipo de modelos para investigar el desarrollo de la forma de un organismo a partir de su base molecular.

Estos resultados están en consonancia con la idea de que las formas complejas pueden surgir de formas simples mediante procesos aleatorios. La dirección vendría a estar dada por la estabilidad de las formas complejas, de tal forma que los organismos más aptos no son sino los más estables (véase [45] pp 227 párrafo 3). *Amoeba* también es útil para mostrar como los sistemas complejos se forman como combinación de otros más sencillos. Sin embargo, está no es no es la forma en que han evolucionado los organismos pluricelulares. Aunque, de hecho, las bacterias sí han sido el resultado de la integración de las mitocondrias con las células en las que habitaban, los organismos pluricelulares han evolucionado por la multiplicación y especialización de las células de un sistema único y no por fusión de subsistemas previamente independientes (contrástese [45] pp 229 párrafo 2).

2.4. Una segunda propuesta de definición de vida

Amoeba tiene un doble valor epistemológico:

1. Es una simulación acerca del origen de la vida en la Tierra, ya que es muestra de que las propiedades que cumplen los seres vivos de la Tierra también se pueden dar independiente de la base material (como ya se había anticipado en a sección 2.2).
2. Es una instancias de la vida misma en un mundo digital, donde las leyes de la física del mundo orgánico (como las de la entropía) son sustituidas por las leyes de la teoría de la información y termodinámica computacional.

Vale la pena mencionar que Ray T. elaboró a *Tierra*, un programa precursor a *Amoeba*, en el que la diferencia es que todos los organismos existen en una pila lineal y definen sus fronteras celulares por medio de marcadores de dirección al principio y al final. Mutaciones corrompen estos marcadores de tal forma que las fronteras entre células se vuelven borrosas (véase [56] pp 72). Ahora expondré la siguiente definición de vida inspirada en la de Ruiz Mirazo et Al (2004) (confróntese [19] pp 44) :

Un ser "vivo" es cualquier sistema autopoyético con capacidades de evolución abierta, donde (i) autopoyético hace referencia a: un sistema lejos del equilibrio que se constituye y mantiene así mismo, estableciendo una identidad funcional por sí mismo; una funcionalidad integrada (homeostática y activa) basada en un conjunto de acoplamientos endorgónicos-exorgónicos entre procesos internos autoconstruidos, así como con otros procesos de interacción con su ambiente, y (ii) por capacidad de evolución abierta entendemos el potencial del sistema para reproducir su dinámica funcional constitutiva, trayendo una variedad ilimitada de sistemas equivalentes o maneras de expresar estas dinámicas que no están sujetas a ninguna barrera predeterminada de complejidad organizacional (aún si están sujetas a restricciones energético materiales impuestas por un ambiente finito y por las leyes físico químicas universales).

Esta definición de vida estaría en consonancia con el punto de vista de biólogos expertos en vida artificial como Thomas S. Ray para quienes lo esencial de la vida es la evolución que vendría a ser tanto característica como proceso creativo. Para él, la autorreplicación con errores sería suficiente para generar evolución (véase [43] pp 2).

Aunque esta definición es adecuada en relación a lo visto en la sección 2.1, corresponde solamente a la experiencia del modo en que se ha dado la vida en la Tierra y a nivel de especie, es decir, podrían existir otras formas de vida en otros planetas donde no hubiese la reproducción y, por ende, tampoco selección natural. Es más, en el marco neodarwinista de la selección natural, no hay forma en que se pueda evaluar por separado la aptitud (eficiencia) de los órganos o tejidos individuales (instancias de la vida); la aptitud se mide por el número de descendientes de todo el organismo (contrástese [45] pp 244). Es por esto que debe buscarse otra definición de lo que es la vida.

Sin embargo, la definición de este artículo, permite interpretar modelos sobre el origen de la vida como *Amoeba*, los cuales ayudan a comprender cómo formas simples han dado lugar a formas más complejas a partir de procesos aleatorios sin necesidad de recurrir a argumentos teleológicos.

Capítulo 3

Formación de Patrones

Como se empezó a vislumbrar en la sección 2.3, un ser vivo terrestre posee autopoiesis y una fisonomía (forma) particular asociada a ésta. Esto puede entenderse recordando que los procesos de autoorganización que experimenta tal ser, se deben a rupturas de simetría, que dan lugar a la formación de patrones. Esta morfogénesis (generación de la forma) se da preponderantemente en tres instancias particulares de los seres vivos de la Tierra: el desarrollo y la regeneración por un lado, y la evolución por otra parte. Sin embargo, es posible tener cierta comprensión de los procesos morfogenéticos sin tener que recurrir a las propiedades especiales del sustrato de las formas.

3.1. Independencia de la base material

Tenemos entonces que la vida está asociada con los procesos de morfogénesis y es posible comprenderlos sin necesidad de tener que recurrir a las propiedades especiales del sustrato de las formas o a la naturaleza de las fuerzas actuantes (véase [54] pp 182). Si se tiene en cuenta el concepto de clases de universalidad dinámica ¹tendremos que no importa la naturaleza de un sistema complejo, sino la relación entre sus componentes, ya que si está idéntica en 2 sistemas su dinámica colectiva será la misma, tal como se hablo en la sección 1.2.

¹Según este concepto, diferentes sistemas (biológicos, financieros, computacionales, sociales, etcétera.) poseen las mismas pautas de comportamiento y producen patrones similares independientemente de su base material (incluyendo el modelo matemático que sirve para representar en abstracto a estos sistemas)

Esta idea no es nueva; D'Arcy Thompson y René Thom, ya habían propuesto teorías para tratar la morfogénesis desde este punto de vista (véase [54] pp 182). En particular (durante los simposios en Villa Serbelloni), Thom veía que hacía falta la existencia de una teoría capaz de explicar el crecimiento de estructuras dendríticas como los cristales. Sin embargo, actualmente podemos comprender la geometría de este tipo de estructuras (como la de los helechos y los copos de nieve) mediante la geometría de fractales .

Además, es posible conjeturar mecanismos generadores de éste tipo de formas como los sistemas de funciones iteradas (IFS) y la agregación limitada por difusión (DLA) y otras que se presentan durante el desarrollo y la regeneración que pueden ser estudiadas mediante el uso como del andamiaje conceptual desarrollado por Turing (procesos de reacción y difusión).

Así, el concepto de *campo morfogenético* (grupo de células capaces de responder a señales bioquímicas y regulación genética para formar estructuras) y el de *paisaje epigenético* (que es más general que el anterior y simboliza el conjunto de todas las opciones posibles de desarrollo que tiene a sus disposición una célula) juegan un papel importante en este tipo de modelos^{1.3}.

3.2. Gradientes morfogenéticos

La teoría de los gradientes morfogenéticos se desarrolló para indagar sobre la precisión con la que se reproducen y diferencian las células durante el desarrollo de un individuo al cambiar la concentración de gradientes de diversas sustancias químicas. Según Lewis Wolper: la forma final de un organismo se debe a la acción de tres diferentes factores: la información posicional (que estudiaremos a continuación), el genoma y la epigénesis (historia mediante la cual un organismo se produce gradualmente desde una masa indiferenciada mediante una serie de pasos en los que aparecen nuevas estructuras morfológicas y funcionales)

En este contexto, la *morfogénesis* se debería a un proceso que podría describirse como la acción de señales químicas que expresan gradientes de concentración de sustancias para organizar la formación de estructuras durante la expresión genética. Esto presupondría la existencia de un campo *morfogenético*.

3.3. La teoría de la información posicional

Stern creó en 1968, el concepto de información posicional, que consiste en la idea de campos (*morfogenéticos*) de desarrollo formados por sustancias hipotéticas en los tejidos; estas sustancias bioquímicas dan lugar a la formación de patrones según la concentración de las mismas (véase [26] pp 549 y 550).

Entre 1969 a 1971, Wolpert dió una nueva formulación al concepto de información posicional mediante la idea de que en cada tejido existe un sistema de coordenadas que funge como un mapa al cual las células acceden para localizar su posición, las fronteras del tejido y la posición de las demás células. Después las células interpretan esta información de acuerdo al tipo que pertenezcan, esta interpretación las guía hacia atractores *creados* (en términos waddingtonianos) que las conducen a formar elementos estructurales específicos dentro de un patrón general (Idem 549).

La principal diferencia entre la idea de Wolpert y la de Stern es que la de Wolpert no requiere la existencia de picos de morfógenos bioquímicos específicos subyacentes al desenvolvimiento de patrones específicos. Esto lleva a dos posibilidades importantes:

1. La información posicional en todos los campos de desarrollo de un organismo podría ser idéntica.
2. El sistema de información posicional en todos los organismos podría ser idéntico (Idem 550).

Esto hace todavía más plausible la tesis neodarwinista de que todos los organismos descienden de un ancestro común; sin embargo, como se verá a continuación, la formación de patrones y la existencia de propiedades ordenadas en los organismos pueden entenderse mediante leyes muy simples sin tener que recurrir a conceptos como la evolución adaptativa. Además de que permite ver que el conocer la naturaleza del sustrato no es esencial para la comprensión de estos fenómenos, con lo que se abre la posibilidad de simular estos procesos mediante el uso de autómatas y de catalogar como vivientes a algunos de éstos ².

En el caso de los vertebrados, el proceso mediante el cual los embriones se desarrollan puede verse como una cascada de procesos de autoorganización hacia la zona crítica: las células del embrión a temprana edad son

²Aquellos que cumplan con la definición de la sección 2.4

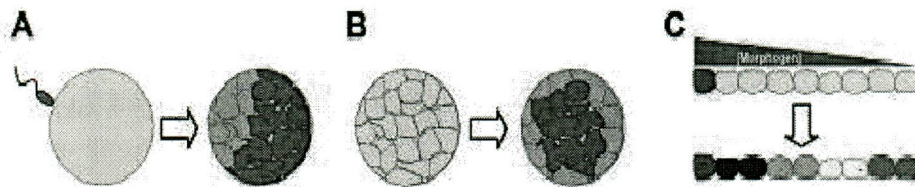


Figura 3.1: Etapa del desarrollo embriológico y procesamiento de información posicional.

equivalentes en el sentido de que pueden generar cualquier célula del animal adulto; esta simetría puede romperse al detectarse (gracias a la información posicional) asimetrías extrínsecas (la iluminación, etc) o internas (cuando las células de la periferia se empiezan a diferenciar de las del centro; después, estas asimetrías pueden usarse para generar morfógenos (sustancias que determinan el estado final de una célula de acuerdo a su concentración y que podrían ser los *evocadores* buscados por Waddington³ 3.3.2) de forma tal que un gradiente de morfógenos puede subdividir un campo de células adyacentes dirigiendo a las células hacia diferentes trayectorias de desarrollo (*canalización*)⁴.

En la figura 3.1 diferentes colores denotan la asunción de distintos destinos que son detectables como cambios en la expresión génica. Azul claro denota células que todavía no han asumido un destino (A) Generación de asimetría debido a señales exteriores, como el punto de entrada del espermatozoide. (B) Generación de asimetría debido a una asimetría interna, como el número de contactos célula-célula. El esquema muestra un embrión bisectado. (C) Elaboración de complejidad por la subdivisión de células causada por un gradiente que emana de un lado del campo (célula roja). La concentración de morfógenos a través del campo es indicado por el triángulo rojo superior

³Más sobre esto se verá en la sección

⁴la figura 3.1 y sus comentarios son tomados de D.J. Headon et K.J. Painter *Stippling the Skin: Generation of Anatomical Periodicity by Reaction-Diffusion Mechanism* en *Math.Model.Nat.Phenom*, Vol 4, No 6, 2009 pp 1 y 2.

3.3.1. Información posicional absoluta contra información posicional relativa

Además de existir estructuras que ocupan una posición única o con simetría bilateral en el cuerpo, muchos órganos contienen elementos con patrones periódicos como: cabellos, plumas, glomérulos renales, vellos intestinales y alvéolos pulmonares. El origen de estas estructuras puede deberse a la existencia de información posicional absoluta, como sucede con los 14 segmentos del cuerpo de la *Drosophila*, de forma que la expresión genética de cada uno de ellos está regulada de manera independiente, ya que la alteración del desarrollo de un segmento no afecta el posicionamiento de otros segmentos en el patrón.

También existen mecanismos de información posicional relativa en la que un solo proceso posiciona conjuntos de elementos en relación con sus vecinos. Ejemplos de esto son el posicionamiento de folículos de pelo en el cuerpo humano o de folículos de plumas en el pollo. Un vistazo a la piel muestra que los cabellos y plumas están posicionadas de manera periódica, con lo cual surge la cuestión acerca de cómo es generada esta periodicidad.

Experimentos donde se han recombinado las dos capas de la piel (dermis y epidermis) en embriones indican que todas las células de la piel son capaces de contribuir al desarrollo de folículos, pero que la formación de patrones indica que solamente algunas lo hacen. Las células que adoptan el destino final de folículo activan la expresión de genes específicos, se empaquetan y forman una estructura llamada placoda que prolifera rápidamente para dirigir el crecimiento hacia la dermis subyacente. La subsecuente diferenciación celular permite la producción de fibra pilosa, sebo y un nicho especializado para el mantenimiento de las células madre ⁵.

En la figura 3.2 la piel de pollo produce placodas relativamente grandes para formar una onda que se esparce a lo largo de la piel. Las placodas de ratón son producidas de manera sincrónica.

⁵La figura 3.2 y sus comentarios han sido tomados de D.J. Headon et K.J. Painter *Stippling the Skin: Generation of Anatomical Periodicity by Reaction-Diffusion Mechanism* en „ *Math.Model.Nat.Phenom* Vol 4, No 6, 2009 pp 5-7.

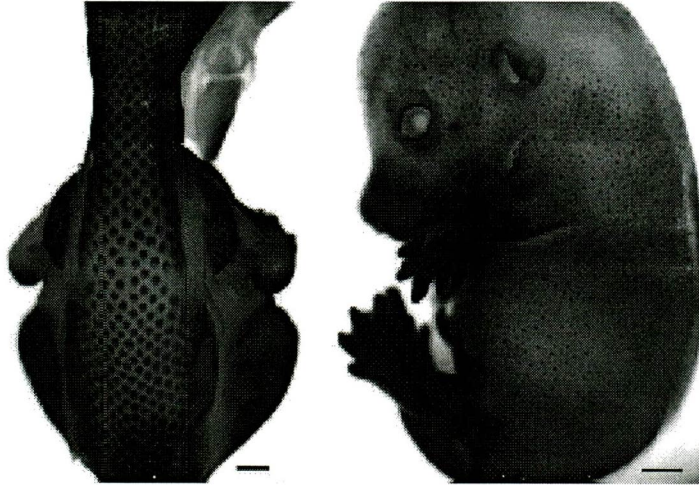


Figura 3.2: Visualización de placodas en los embriones de pollo (izquierda) y ratón (derecha) por medio de hibridación in situ para detectar la expresión de β - *catenina* (color púrpura).

3.3.2. Mecanismos de reacción y difusión en la formación de patrones durante el desarrollo de vertebrados

Desde el punto de vista de la teoría de la información posicional las células en desarrollo adquieren distintos estados finales dependiendo de su localización en el embrión. Esto es lo que sucede en los vertebrados y la producción, recepción e interpretación de las señales intracelulares es lo que subyace a la formación de patrones anatómicos. Es posible que un mecanismo de reacción y difusión subyazca a la generación de información posicional durante el desarrollo.

El mecanismo de inestabilidad dirigida por difusión permite explicar la formación de patrones periódicos a partir de una condición homogénea. Esta idea es originaria de Turing y postula la existencia de dos sustancias; una activadora que estimula el crecimiento y que tanto cataliza su propia producción como estimula la producción de otra sustancia que actúa como su propia inhibidora.

Este modelo proviene de la observación de que los sistemas dinámicos poseen una retroalimentación positiva que autoincrementa la desviación inicial de la media. Este proceso evoca reacciones antagónicas, por ejemplo, un virus proliferante puede disparar la respuesta inmunitaria que lo neutraliza a

sí mismo. Otro parámetro importante de estos sistemas es el esparcimiento de sus componentes, en el ejemplo anterior, el virus puede transmitirse a otra persona y así sucesivamente de tal forma que la infección se esparce como una onda viajera. Esto es posible porque el elemento de autoincremento (el virus) puede transmitirse a otro individuo mientras que la respuesta antagónica (respuesta inmune), no.

En otros sistemas, la reacción antagónica se esparce más rápidamente y puede llevar a la creación de patrones estables. Tal es el caso de la formación de dunas en el desierto (véase la figura 3.3). Una duna puede iniciarse a partir de una piedra que actúa como escudo contra el viento, la arena se acumula atrás del escudo y la duna empieza a crecer. Pero la arena, una vez establecida en el escudo, no puede participar en la formación de otras dunas (corto alcance). El crecimiento de la duna disminuye la cantidad de arena contenida en el aire. La reacción antagónica resulta de este removimiento de las partículas de arena en el viento. De esta forma se reduce la probabilidad de iniciar el crecimiento de dunas en áreas adyacentes (largo alcance). Por esto, los elementos básicos para la formación de patrones estables son una reacción de autoincremento corto y una reacción antagónica de largo alcance (véase [34] pp 1-4).

En la figura 3.3 se muestra la Paradoja de la duna de arena; uno esperaría que el viento del desierto impidiera una distribución estructurada de la arena. Sin embargo, el viento la arena y la superficie de la estructura conforman un sistema inestable. La arena se deposita más rápidamente detrás del escudo contra viento. Esto incrementa el escudo contra viento, lo cual acelera el removimiento de la arena (un proceso de autoincremento)

A continuación se muestra la formulación matemática de un modelo bidimensional de reacción difusión (Gierer-Meinhardt). Aquí los activadores e Inhibidores están representados por u y v respectivamente. Los parámetros D_u y D_v representan coeficientes químicos de difusión, mientras que $\alpha, \beta, \gamma, k_1$ y k_2 son parámetros cinéticos.

$$u_t = D_u \nabla^2 u + \gamma f(u, v) \quad (3.1)$$

$$v_t = D_v \nabla^2 v + \gamma g(u, v) \quad (3.2)$$

$$f(u, v) = \frac{\alpha u^2}{(k_1 + v)(k_2 + u^2)} - u \quad (3.3)$$

$$g(u, v) = u^2 - \beta v \quad (3.4)$$

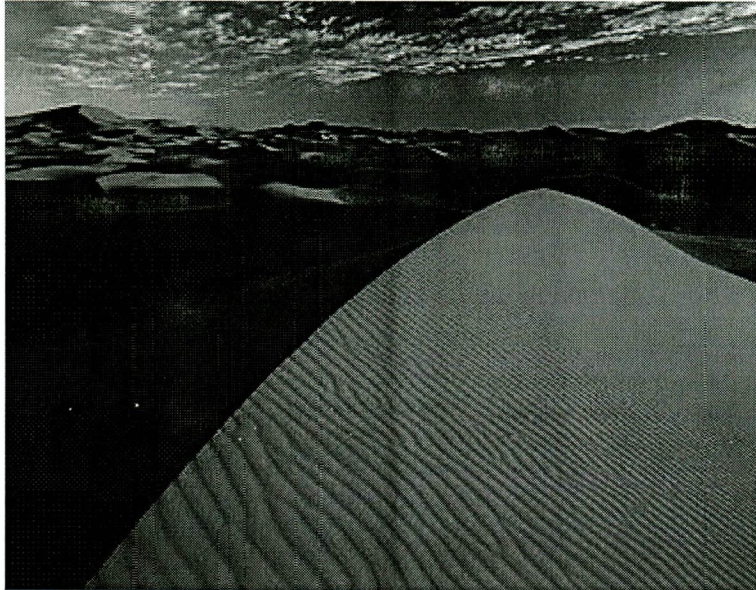
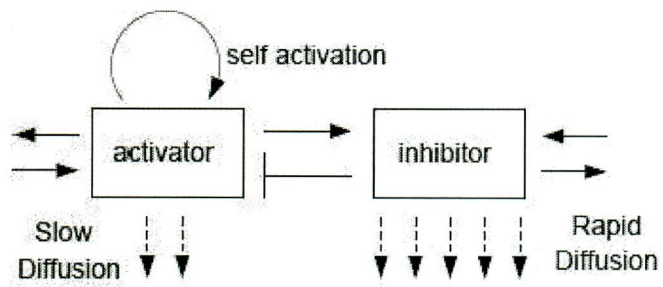


Figura 3.3: Paradoja de la duna de arena



Typical "activator-inhibitor" mechanism

Figura 3.4: Mecanismo activador-inhibidor

Estos mecanismos amplifican las desviaciones de un estado homogéneo para formar un patrón; la difusión desestabiliza el sistema que concentra un foco de gran activación rodeado de una zona inhibitoria; las células de la zona activa tienen un destino mientras que los de la zona inhibitoria asumen un destino diferente, sin necesidad de recurrir a información posicional externa.

Los modelos con ecuaciones de reacción y difusión pueden simularse fácilmente en computadora, observándose que son semejantes a los que se dan en la naturaleza, lo que permite probar hipótesis acerca de los mecanismos que operan en los vivientes. Sin embargo existen pocos ejemplos experimentales donde se hayan presentado interacciones moleculares coincidentes con las predicciones de los modelos matemáticos. En la figura 3.5 se muestran patrones formados por el sistema de reacción difusión de Gierer-Meinhardt. La gradación de blanco a negro indica una concentración de sustancia activadora creciente. Los parámetros fueron establecidos como $D_u = 0.01$, $D_v = 1$, $\alpha = 1000$, $\beta = 1$, $\gamma = 100$, $k_1 = 0.01$ y k_2 fue variado de forma tal que (i) $k_2 = 160$, (ii) $k_2 = 130$, (iii) $k_2 = 110$ y $k_2 = 90$. Las condiciones de frontera fueron tomadas para dar un flujo cero, mientras que las condiciones iniciales fueron establecidas mediante una pequeña perturbación aleatoria del estado estable homogéneo.

3.3.3. Regeneración intercalar de estructuras en un intervalo

Si a un anfibio se le amputa el antebrazo y se cosen el codo y la muñeca, se observará que se regenerará la parte amputada con los huesos y demás elementos dispuestos de manera correcta. A este proceso se le conoce como regeneración epimórfica de patrones y consiste en que los tejidos proximal del hombro y distal de la muñeca, se mantienen intactos, mientras que nuevas células crecen intercalando los elementos de los patrones faltantes.

Esto sugiere que las señales posicionales transitan secuencialmente entre células adyacentes al miembro amputado y que lo que subyace es un sistema que sirve para controlar la creación de patrones de largo alcance (lo suficiente como para reconstruir todas las estructuras faltantes).

El modelo más sencillo para explicar este fenómeno consiste en postular la existencia de gradientes de concentraciones de morfógenos que se distribuyen en todo el tejido de manera continua; las diferentes concentraciones de morfógenos especifica la información posicional de cada célula (véase [26])

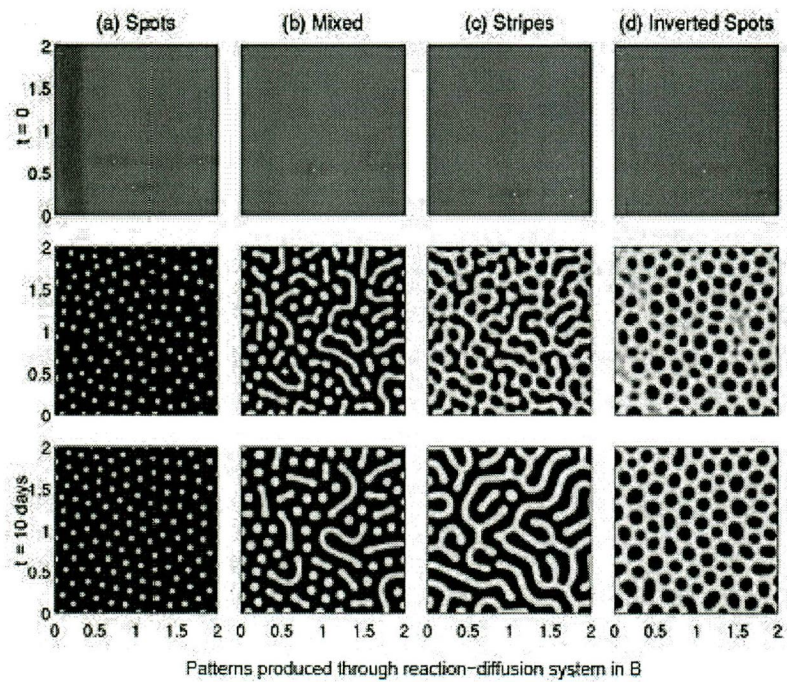


Figura 3.5: Patrones formados por el sistema de reacción y difusión de Gierer-Meinhardt

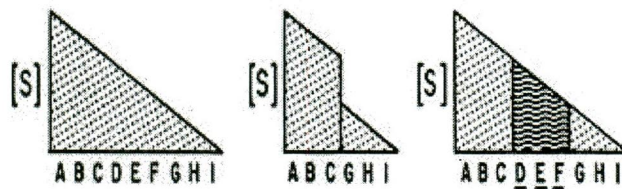


Figura 3.6: $[S]$, el gradiente de concentración de la sustancia S, provee la información próximo-distal en miembros de anfibios. El quitar el miembro, D, E, F, y coserlo crea una discontinuidad.

pp 551)

Al romperse esta continuidad, se desencadena un proceso de suavizamiento que da lugar a la proliferación de células con los gradientes de concentración de morfógenos faltantes. Esto sucede así porque los gradientes de concentración de morfógenos se mantienen sin cambio en los tejidos intactos y, al difundirse los morfógenos a través de la blastema (masa de células indiferenciadas capaz de crecer y regenerar partes del cuerpo y órganos) producida, se promedian las concentraciones de los morfógenos, recreando en el orden espacial adecuado todos los gradientes intermedios faltantes de manera sucesiva hasta recuperar la disposición inicial.⁶

Una explicación de este tipo podría utilizarse en el caso de la regeneración del cristalino amputado de un tritón; tendríamos que los gradientes de concentración de morfógenos de las células que se encuentran en los bordes del conducto hialoideo, los procesos ciliares, el ligamento suspensorio del cristalino, el músculo ciliar y el iris, que son las estructuras adyacentes al cristalino, al difundirse a través de la blastema herida irían reconstruyendo la estructura faltante al seguir el proceso mencionado en el párrafo anterior.

Metafóricamente hablando; después de la amputación del cristalino las células en los bordes de las estructuras adyacentes al cristalino al “conocer” su posición dentro del ojo “identificarían” la carencia de una estructura y actuarían en consecuencia de manera autoorganizada al producir el tipo de células adecuado en cada paso de la regeneración.

⁶figura tomada de [26] pp 551

3.4. Evidencia empírica de procesos de autoorganización durante el desarrollo

Se podría argumentar la falta de evidencia empírica de los modelos vistos hasta ahora y es aquí donde estriba una de las críticas más fuertes de los biólogos neodarwinianos con respecto al uso de modelos matemáticos en biología. Sin embargo, es aquí donde se puede sacar provecho de los experimentos realizados en biología de desarrollo, puesto que existen organismos (entre ellos: la *Arabidopsis thaliana*, la *Drosophila* y diversos embriones de aves) con los que ha sido posible mostrar la plausibilidad de los mencionados modelos y de los mecanismos propuestos por Waddington. En lo que viene mostraré algunos ejemplos de este tipo de experimentos.

3.4.1. La importancia del embrión de pollo como modelo en la biología del desarrollo

El embrión del gallo doméstico (*Gallus gallus*) ha sido sujeto de estudio y experimentación sobre las preguntas más fundamentales relativas a la generación de la vida. Hay documentos de que los antiguos egipcios abrían huevos de gallina en diferentes periodos de tiempo para ver el desarrollo del embrión. Aristóteles en el año 300 a.C. realizó estudios sobre la morfología del embrión de pollo y sus trabajos fueron frecuentemente referidos durante el siglo XIX. Durante la Edad Media se abandonaron los estudios del embrión de pollo, pero fueron retomados a partir del renacimiento; Leonardo da Vinci (1492-1519), Ulises Aldrovandi (1522-1605) y Jerónimo Fabricio (1537-1619) utilizaron el embrión de pollo como referencia durante el debate entre preformacionismo (el individuo empieza a partir de algo ya formado) y epigénesis (el individuo empieza a partir de un material sin forma y la forma emerge gradualmente), William Harvey (1578-1657) descubrió la circulación al observar embriones de pollo durante etapas tempranas del desarrollo.

Los siguientes 200 años se logró conocer mucho acerca del desarrollo del embrión de pollo gracias a la introducción del seccionamiento histológico y a los métodos para colorear tejidos de manera selectiva, lo cual desembocó en la realización del atlas histológico de Mathias Duval (1889).

A finales Del siglo XIX la histología fue desplazada por la embriología experimental; los primeros objetos de investigación fueron los erizos de mar, seguidos por los anfibios y los organismos perteneciente al género *Drosophi-*

la. No fue sino hasta el siglo XX que el embrión de pollo volvió a ser sujeto de estudio; Graeper (1926) consiguió filmar videos que permitieron seguir los movimientos celulares durante la gastrulación en embriones de pollo marcados con tinta; Waddington (1932) mediante transplantes entre especies logró descubrir que el endodermo extraembrionario (hipoblasto) juega un papel importante en el posicionamiento del eje embrional y que el nodo de Hensen es una fuente de señales para inducción neuronal (formación de tejido neuronal) en aves y mamíferos.

En los últimos 50 años el estudio del embrión de pollo ha contribuido al avance de algunos de los conceptos más importantes de la biología del desarrollo de vertebrados. Esto incluye el descubrimiento de mecanismos mediante los cuales se desarrolla el limbo vertebral y el papel de las regiones señalizantes ZPA y AER; la demostración de los movimientos y destinos de la cresta neuronal; el descubrimiento de que el notocordio y el Sonic Hedgehog regulan la polaridad dorsoventral, la importancia de las somitas en el control de la segmentación del sistema nervioso periférico; la recombinación genética, el origen de la diversidad inmunológica, etcétera.

Es notorio que, en los últimos años, en el medio académico se desdeñan los estudios embriológicos, prefiriéndose en cambio la búsqueda de los modos de acción de los genes en organismos particulares como el pez cebra, *C. elegans*, *Drosophila* y ratón.

Sin embargo, la función genética no podrá ser estudiada adecuadamente hasta que sean conocidos los principios celulares del desarrollo.

No obstante, nuevos descubrimientos apuntan que el embrión de pollo volverá a ser un modelo líder para la biología del desarrollo. Ejemplos de estos son: los descubrimientos del grupo de Nakamura que permiten controlar la expresión espacio temporal de genes específicos durante el desarrollo del pollo; el mapeo del genoma del pollo ha revelados que este animal tiene aproximadamente la misma cantidad de genes que el humano además de que posee gran similitud con los mamíferos, es decir, comparte genes localizados en el mismo cromosoma con otras especies; Existen nuevos métodos desarrollados por Petite y Pain para manipular células madres de pollo y; existen nuevos vectores virales que permiten generar linajes transgénicos estables en aves.

A continuación veremos un ejemplo de que las trayectorias epigenéticas normalmente muestran resistencia al cambio. De esta forma los embriones son capaces de regular su desarrollo después de sufrir influencias perturbadoras.

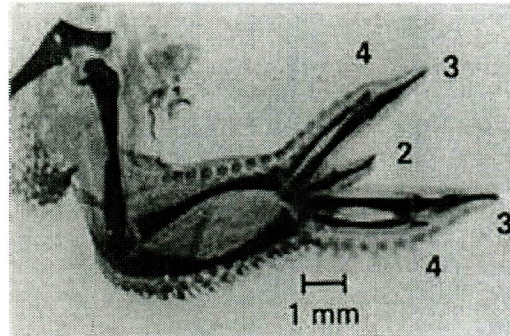


Figura 3.7: Fotografía del miembro al día 10 , la mano consiste de los dígitos 4, 3, 2 , 3,4. En este ejemplo el dígito posterior del injerto es del 98 % de longitud del lado contralateral de control, mientras que el dígito anterior del injerto es de 85 % de longitud de la del miembro de control.

La zona de actividad polarizante (ZPA)

La evidencia más directa acerca de la existencia de un mecanismo de control en el desarrollo del pollo (*campo morfogenético*) viene dado por experimentos en los que una región ZPA es injertada en un limbo receptor, lo cual altera los patrones de desarrollo de tal forma que se forma una duplicación en espejo del mismo; 4 – 5 horas después de la inserción aumenta el índice mitótico (número de núcleos en mitosis por cada 100 núcleos de la región adyacente, según Claudio D. Stern. citado en [49])

1. El número de dígitos formados a ambos lados de la zona de inserción puede predecirse con mucha exactitud; entre ± 1 dígitos 95 % del tiempo y ± 2 de dígitos 67 % del tiempo. (Mucho del error puede provenir de la estimación de las distancias implicadas).
2. El crecimiento del eje próximo distal del limbo de control contralateral no se ve afectado por la inserción.
3. Los tamaños próximo-distales de los nuevos elementos esqueléticos se acercan pero nunca exceden los tamaños de los correspondientes elementos en el limbo receptor (Mientras más temprana sea la inserción menores serán las discrepancias, véase [49] pp 133 y 134).

La cresta ectodérmica apical

Existe una cresta de ectodermo que corre a lo largo del borde distal del limbo en etapa de desarrollo llamada cresta ectodérmica apical (AER). Se creó que puede ser una fuente de morfógenos (tal como se postula para el caso de la ZPA), ya que si se remueve la parte distal del limbo no se desarrolla de forma tal que el truncamiento es menor si la operación se realiza en etapas posteriores. Este truncamiento ocasiona un incremento brusco en la muerte celular y el tiempo del ciclo celular; durante las primeras 24 horas de la operación muchas células son perdidas para recuperarse posteriormente a niveles de división celular normales que de extrapolarse causarían un limbo más largo de lo apropiado, sin embargo, los siguientes días se regula la tasa de crecimiento de tal forma que el tamaño final del limbo operado es exactamente igual al del lado de control contralateral. Esto es similar a lo ocurrido con embriones de ratón tratados con mitomicina y apunta a la existencia de un mecanismo de control estructuralmente estable en el crecimiento, el tamaño y el patrón del limbo de pollo (*canalización*).

Regulación de removimientos próximo distales

La embriología no es una ciencia exacta y depende de generalizaciones como la siguiente: los tejidos embrionales de las aves son maleables hasta cierta etapa en el desarrollo y pueden dar lugar a estructuras diferentes a las que se darían en condiciones normales del desarrollo. Es decir, el limbo aviar posee capacidades regulativas.

Cuando se quitan grandes cantidades de tejido a niveles próximodistales en etapas tardías del desarrollo embrionario, encontramos discrepancias en los patrones y las magnitudes correlacionadas de manera lineal a la proporción de eje próximodistal que se ha quitado. Esto apunta a que, en etapas avanzadas del desarrollo embrionario, actúa un mecanismo en forma de mosaico; es decir, las células de regiones disímiles son diferentes y producen distintas partes del embrión. Esto último indica la existencia de *campos morfogenéticos*.

En contraste, cuando se retiran porciones pequeñas de tejido a niveles más distales de embriones más jóvenes, entonces la anatomía del esqueleto al día 10 puede acercarse mucho a lo normal, conservando características como protuberancias, baches, muñones y puntas. Es decir tenemos que cada célula contribuye a la consecución de un desarrollo embrionario completo,

es decir, tenemos un mecanismo perfectamente regulativo (de regeneración intercalar de estructuras en un intervalo).

La existencia de un mecanismo perfectamente regulativo estaría en consonancia con el concepto de *información posicional* de Wolpert, ya que se requeriría que las células fueran totipotentes (capacidad potencial para actuar como cualquier tipo de célula) y que pudieran actuar en conjunto para modular el comportamiento de cada célula, de tal forma que se puedan compensar las perturbaciones en el campo.

En el caso que nos atañe es posible que la regulación sea meramente epimórfica (la división celular da origen a la restitución del tamaño, número de células y patrón) , pero ciertamente no podría ser puramente morfológica (en la que al no haber división celular se restaura la morfología de manera completa pero no así el tamaño, véase [49] pp 129-131 y 137-139)

Cualquiera que sea el proceso de restauración que opere sobre el embrión de pollo, es posible percatarse de la existencia de un *creodo* (una trayectoria canalizada que actúa como atractor de trayectorias cercanas) y de la actuación de un mecanismo de homeorhesis (estabilización de una trayectoria del desarrollo) . En cualquier caso, la restauración del tejido faltante es un procesos de autoorganización causado por una ruptura de simetría del medio.

3.4.2. Evidencia molecular de la existencia de un mecanismo de activación-inhibición en el desarrollo del ramaje plumáceo en los embriones

A través de la selección natural y sexual, la evolución de la especificación de plumas durante el desarrollo ha producido una variedad de morfologías que funcionan de formas diversas en la vida de las aves. El componente estructural más básico de las plumas es el filamento, ya que su variación en número y patrón contribuye a la diversidad en forma y función de las plumas. A continuación expondré un modelo que da cuenta de la base molecular de la formación de garfios en su número y disposición (la presente sección es una paráfrasis de [23] pp 56 y 57.).

La formación de garfios plumáceos requiere la función de muchos sistemas señalizantes de desarrollo, incluyendo las señales de la proteína Sonic Hedgehog (Shh) y la proteína morfogenética de hueso (Bmp2). Si la morfogénesis está relacionada con un umbral crítico en la concentración de activadores, el resultado puede ser un patrón estable.

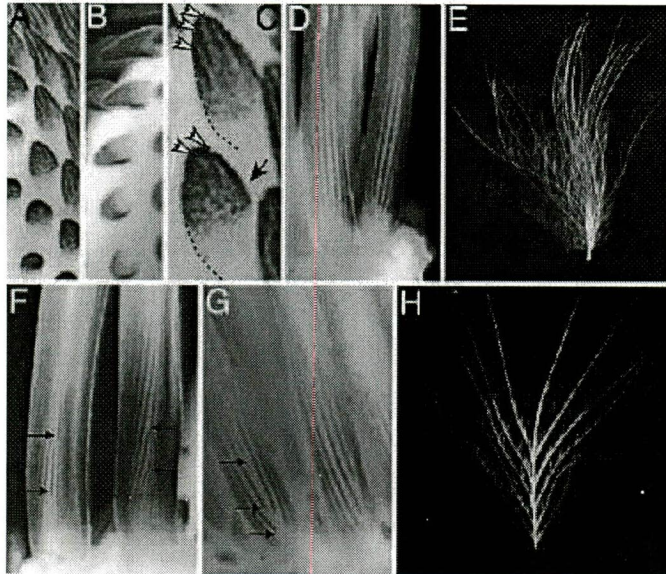


Figura 3.8: La dinámica de expresión de Shh(A) y Bmp2(B) en los cuerpos embrionicos de plumas en dispuestas en forma de plumeros y penachos

En la figura 3.8 se observa la dinámica de expresión de Shh(A) y Bmp2(B) en los cuerpos embrionicos de plumas en dispuestas en forma de plumeros y penachos en desarrollo se expresan en regiones sobrelapadas durante el desarrollo de la yema plumífera.(C) La expresión de Shh es difusa en un principio (flechas negras), pero se vuelve definida en regiones longitudinales del plato marginal epitelial en el borde de los garfios (flechas blancas) (D) En la pelusa del pollo, la expresión longitudinal de Shh corre en paralelo al crecimiento de la pluma. (E) La pluma natal a manera de pelusa del pollo carece de un eje. (F y G) Los gérmenes de penacho de las plumas de patos exhiben un crecimiento helicoidal de las crestas garfiales desde las superficies ventrales a las dorsales. La bifurcación ventral de tiras de Shh (F, flechas) con lleva a la adición de nuevas crestas garfiales, mientras que la extinción dorsal de tiras de Shh (G, flechas) produce la fusión de las crestas garfiales para crear un eje y una forma ramificada. (H) una pluma en forma de penacho natal de pato posee un eje prominente y una forma planar.

A continuación se propone un modelo matemático para replicar la dinámica vista en la figura 3.8: La formación de garfios en el germen tubular plumáceo

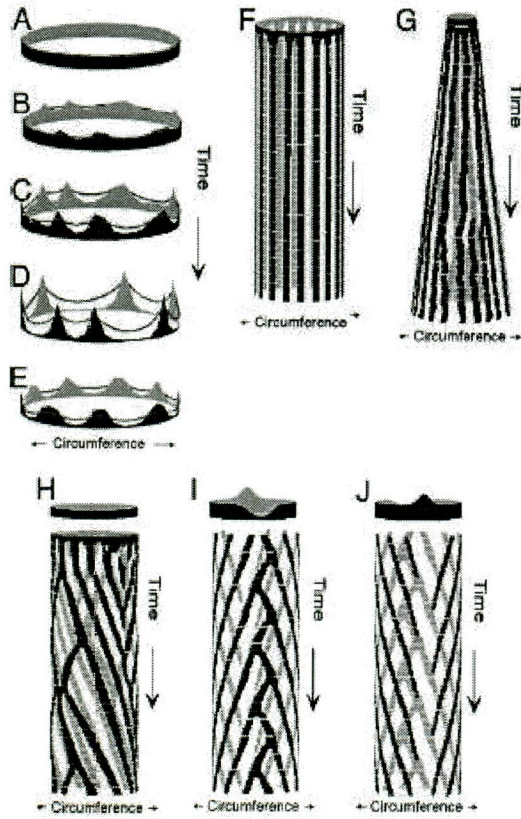


Figura 3.9: Modelado de formación de plumas

fue modelado como una serie temporal de campos en forma de anillo de una circunferencia dada. El crecimiento fue simulado por la adición de nuevos anillos en la base del tubo. En algunas simulaciones los anillos crecieron a través de la adición de nuevas células en posiciones aleatorias. La habilidad de las células para realizar reacciones autocatalíticas, s , fue modulada por un máximo de fluctuaciones de 1 %. El modelo más simple es de 2 componentes y viene dado por las ecuaciones 3.5:

$$\begin{aligned}\frac{\partial a}{\partial t} &= \frac{s(a^2+b_a)}{(1+s_a a^2)(b+s_c c)} - r_a a + D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} \\ \frac{\partial b}{\partial t} &= r_a a^2 + b_b - r_b b + D_b \frac{\partial^2 b}{\partial x^2}\end{aligned}\quad (3.5)$$

Donde a y b representan las concentraciones de activador e inhibidor respectivamente, s_a causa saturación de la catálisis del activador a altas tasas de concentraciones de activadores, s_c hace lo mismo pero supone la introducción de un segundo inhibidor c , que es local y de gran duración para simular el crecimiento helicoidal.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = b_c a^2 - r_c c \quad (3.6)$$

b_a , b_b y b_c son las tasas de producción del activador, del primer inhibidor y del segundo inhibidor respectivamente; b_a es responsable de la inserción de nuevos picos de activación en los espacios entre picos existentes y b_b inhibe la creación de nuevos picos; r_a , r_b y r_c son tasas de decaimiento; y D_a y D_b son tasa de difusión

Como resultado tenemos que el modelo de 2 componentes simula el origen de nuevos picos de activación dentro de un campo circular a partir de una distribución aleatoria de concentraciones iniciales de activador e inhibidor (Figura 3.9 A-D). En la medida que el anillo crece en forma tubular por la división celular en la base, el activador producirá tiras longitudinales altamente estables. El número de picos de activación es proporcional al tamaño de la circunferencia.

La adición de un nuevo parámetro de saturación ocasiona el ensanchamiento de los picos de activación (Figura 3.9 2E) por lo que un pico de activación puede ser desactivado por las células de sus alrededores. En las simulaciones en las que crece el *campo morfogenético*, la saturación produce bifurcaciones

en las concentraciones de activador y la iniciación de nuevos picos de activación (Figura 3.9 2G).

Un modelo de 3 componentes que incluya un inhibidor de corto alcance y gran duración permite simular todas las variantes de la dinámica de la propagación de las tiras: crecimiento helicoidal, bifurcación, extinción, fusión e iniciación (Figura 3.9 2H). Sin embargo, la dirección del crecimiento helicoidal y las posiciones de las inestabilidades en las tiras no son predecibles. En efecto; con un gradiente dorso ventral D/V polarizado se puede simular el origen de los garfios filamentosos de los penachos de los patos, bifurcación de tiras de activador en el lado ventral, crecimiento helicoidal hacia el lado dorsal y la extinción de activadores de tiras en la medida en que se acercan al centro (Figura 3.9 2I y 2J). Específicamente la reducción de inhibidor en el vientre produce la saturación del activador y la iniciación de ondas por la bifurcación de picos de activación en el lado ventral, mientras que el incremento de inhibidor en el lado dorsal causa la extinción de ondas viajeras de activador en el lado dorsal.

Existe congruencia entre los resultados del modelo con dos ecuaciones y los resultados de experimentos realizados en embriones de pollo en los que se suprimió o incentivó la expresión de Shh, lo cual permite modelar la formación de plumas de estos animales (dispuestas en forma de plumero). Sin embargo para modelar la formación de plumas dispuestas en forma de penacho (como las de los patos) se requiere del modelo de tres ecuaciones, lo cual supondría la existencia de un segundo inhibidor y la existencia de un gradiente D/V polarizado de inhibidor. Lo cual es problemático, ya que todavía no se ha establecido la identidad de un segundo inhibidor aunque *patched* (*Ptc*) y *patched2* (*Ptc2*) son buenos candidatos, ya que regulan la expresión de Shh, son de corto alcance y larga duración.

Por otra parte, tampoco se ha podido establecer la existencia (en términos químicos) de un gradiente D/V polarizado, aunque es clara la importancia que juega la existencia de asimetría D/V, ya que mediante la realización de trasplantes de porciones dorsales y ventrales en la papila plumácea en crecimiento se ha logrado alterar la posición de la formación del eje en los penachos y alterar la dirección del crecimiento helicoidal.

Al considerar que se ha trabajado con un modelo matemático que no toma en cuenta que la interacción entre los inhibidores y activadores propuestos no se da de manera directa sino que requiere la existencia de múltiples sistemas señalizantes que actúan de manera modular y que contienen muchos productos genéticos, podemos conjeturar que estos mecanismos son sumamente

estables, y que esta característica permitió su adopción durante la evolución o adaptación para la generación de nuevas estructuras. Es decir, la aparición de plumas dispuestas en forma de penacho sería el resultado de un proceso de coopción.

Esto nos sugiere que la evolución hacia la formación de plumas dispuestas en penacho empezó con mecanismos que dieron lugar al establecimiento de la interacción entre Shh y Bmp2 para luego involucrar la introducción de un segundo inhibidor y un gradiente D/V polarizado. Es decir, los mecanismos señalizantes que producen las plumas en forma de penacho se hallaban existentes potencialmente en los mecanismos que dieron origen a plumas de estructura más sencilla.

3.4.3. Patrones en conchas de moluscos tropicales

A continuación se mostrará que el mismo tipo de modelos puede utilizarse para explicar el surgimiento de patrones en otros organismos. Esto sugiere la universalidad de los mecanismos subyacentes con independencia de la base material (esta es una idea original de D'Arcy Thompson).

La pigmentación en las conchas de los moluscos al parecer carece de importancia funcional (por lo que su origen es difícil de explicar a partir de la selección natural). Los patrones básicos son líneas paralelas, perpendiculares u oblicuas a la dirección de crecimiento y pueden ser explicados mediante ecuaciones similares a las que se utilizaron para describir el surgimiento del ramaje plumáceo (ecuaciones 3.5), donde el primer activador sería responsable del crecimiento en el tiempo, mientras que el segundo, del crecimiento en el espacio). Las células activadas producirían pigmento.

Tomando en cuenta el carácter espacio temporal, está claro que las líneas oblicuas a la dirección del crecimiento son el resultado de ondas viajeras. A semejanza de lo que sucede en las epidemias, las ondas viajeras surten si un lento proceso auto-incremento se acopla con una reacción antagónica que no se esparce. Las regiones vecinas se ven infectadas y la respuesta antagónica lenta lleva al sistema de regreso al estado original (véase la figura 3.10).

En otras conchas existen cruzamientos que provienen de la penetración de las ondas, lo cual es inusual por que las ondas en los medios excitables generalmente se aniquilan. Como las ondas no penetran en regiones que están en fase refractaria, debido a la contra onda, una simulación de este comportamiento puede lograrse si se asume la introducción de un nuevo in-

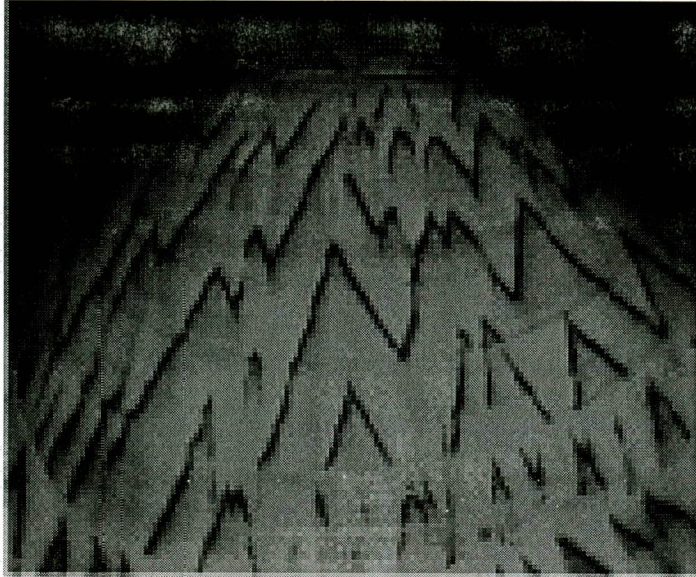


Figura 3.10: Pigmento de Lioconcha lorenziana

hibidor (situación análoga a la introducción de la ecuación 3.6 en la sección anterior). El primer antagonista (no difusor) mantendría una célula activada en estado estable. Debido a la difusión del activador, la activación se esparce. El nuevo inhibidor extingue la activación de la célula precedente. Por lo tanto, se obtienen ondas viajeras que parecen normales. Sin embargo, si colisionan 2 ondas, no existe una nueva célula activada para extinguir la activación en el punto donde ocurrió la colisión (véase la figura 3.11).

Como crítica a estos modelos puede decirse que solamente aportan información acerca del tipo de proceso que podría subyacer a la formación de patrones en conchas, ya que no se obtiene información acerca de la naturaleza de las sustancias implicadas.

3.4.4. Fractalidad y morfogénesis

A continuación se abordará un estudio realizado por científicos de Bruselas y Canadá en el que se hizo uso de los conceptos del análisis fractal para indagar acerca del crecimiento de la red vascular en embriones de pollo. La siguiente sección es en gran parte un resumen de [53]. Aunque no sigue el estilo de los modelos basados en los procesos de reacción y difusión, permite

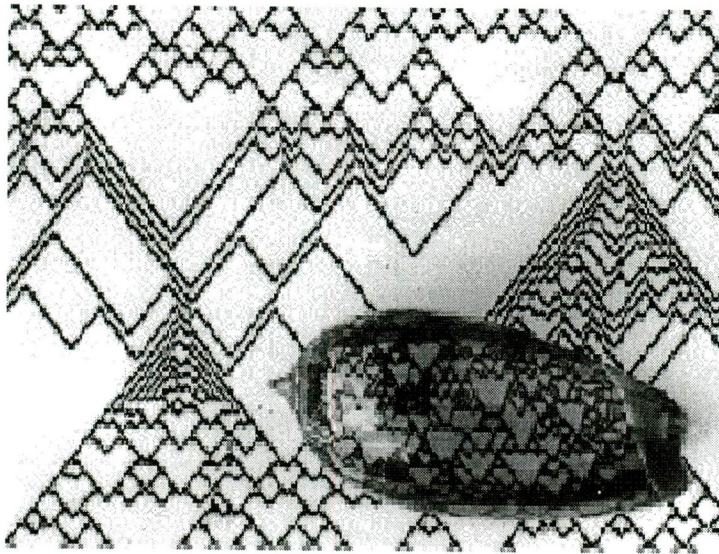


Figura 3.11: Simulación computacional del pigmento de Oliva porphyria

ejemplificar cómo el uso de herramientas matemáticas, por más abstractas que parezcan, nos brindan luz sobre los procesos de formación de patrones comunes tanto en objetos inanimados como en los seres vivos de la Tierra, ya que ambos (independiente mente de su base material) están constreñidos a obedecer las leyes físicas.

Análisis Fractal de la red vascular del embrión de pollo

El análisis fractal es un método conveniente para definir la complejidad de las estructuras naturales. La membrana coriolantoica del embrión de pollo es un modelo experimental estándar para el estudio de la angiogénesis y la vasculogénesis, cuyo crecimiento puede ser estudiado mediante dicho análisis.

El grado de complejidad de una estructura es estimado por la dimensión fractal (D) que puede tener un valor no entero y ser determinado por el método de conteo de cajas. También son importantes los siguientes parámetros : longitud total de los vasos sanguíneos S_i ; superficie total del área vasculoso, S_v ; y la densidad vascular D_v .

Si se considera a la membrana coriolantoica (CAM) y se toma en cuenta que es una estructura vascularizada bidimensional que crece en una hoja bidimensional de tejido se tendrá que su dimensión fractal D deberá estar

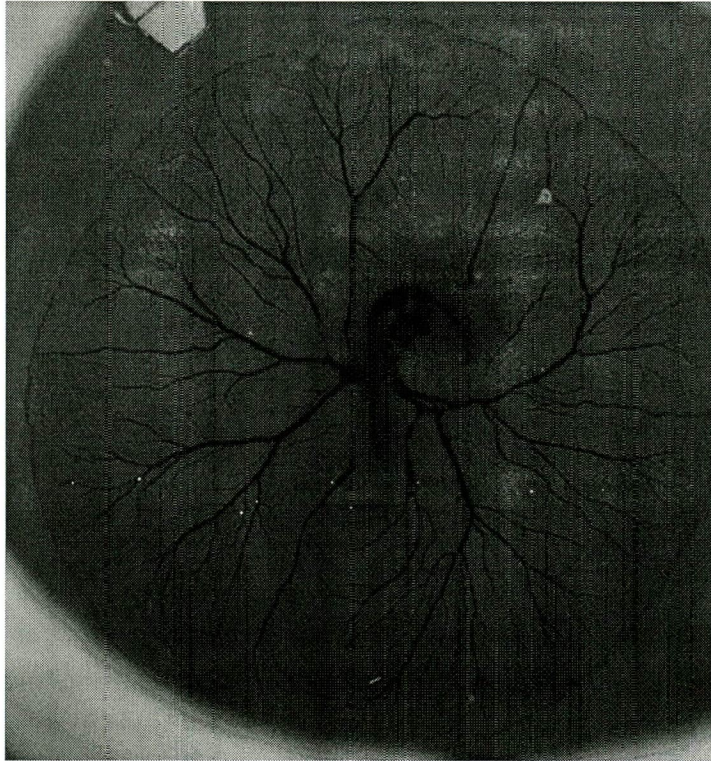


Figura 3.12: Fotografía de la red vascular del embrión de Pollo a las 96 horas

entre 1 y 2 y puede ser tratada fácilmente mediante el análisis de imágenes standard.

Descripción de la base experimental

Se utilizaron 20 huevos de gallina fertilizados que fueron incubados durante 6 días a 38 grados centígrados bajo condiciones atmosféricas (21 % de nivel de oxígeno), mismos que fueron colocados en vitrinas en el segundo día. Esto permitió que los primeros vasos de sangre fueran observados alrededor de la hora 60. Durante el experimento, las redes vasculares fueron controladas cada 8 horas durante los siguientes 3 días y cada 12 horas el último día. Se observó que solamente 9 embriones alcanzaron a vivir hasta las 142 horas, mientras que los demás embriones no fueron considerados en el estudio, ya que no permitían una completa visualización de la red vascular.

Las fotografías fueron tomadas con una cámara Kodak T-Max 100; las redes vasculares fueron trazadas a mano sobre transparencias para el análisis

de imagen; es importante recalcar que no fue hecha ninguna distinción entre ramificaciones arteriales y venosas.

Análisis de imagen

Las imágenes fueron registradas usando el software Neotech Image Grabber 2.1. Para observar la estructura de los vasos sanguíneos las imágenes fueron segmentadas en 2 regiones donde estructura y fondo estuvieron caracterizados por 2 intensidades diferentes, de forma tal que los pixeles correspondientes al intervalo del nivel gris fueron puestas de relieve mientras que los otros se pusieron en negro. Se usó aproximadamente el mismo intervalo de niveles de grises para todas las imágenes. Las imágenes obtenidas fueron sometidas al comando L-skeleton, que permite la representación estructural de un objeto al reducir su grosor a un pixel. Como este estudio se enfocó en conocer la distribución superficial de los vasos sanguíneos, el ancho de las mismas fue ignorado.

Análisis fractal

La dimensión D de un árbol vascular es calculado por el método de conteo de cajas tradicionalmente. En el estudio que está tratando aquí se utiliza una nueva versión de dicho método; el espacio de inserción se divide en una sucesión de cajas de tamaño decreciente ϵ , y se cuenta el número de cajas $N(\epsilon)$ de tamaño ϵ que contienen menos de un pixel de estructura (de tal forma que al utilizar cajas de diferente tamaño se obtienen distintas estimaciones).

Cuando $\epsilon \rightarrow 0$, la relación (si existe) es $N(\epsilon) = K\epsilon^{-D}$, donde D es la dimensión fractal, la cual es calculada a partir de la pendiente de la gráfica de los puntos $(\log(1/\epsilon), \log N(\epsilon))$ que, en lo general, definen una relación en leyes de potencia. El conteo es realizado en un rango que va de ϵ_{min} a ϵ_{max} , donde ϵ_{min} corresponde a un tamaño de caja más grande que el grosor de la estructura (en este caso ϵ_{min}) y ϵ_{max} es el valor que nos da un $N(\epsilon) = 2$. Otros parámetros también fueron evaluados: S_i y D_v que es definido como la razón S_i/S_t (pixel/pixel).

Resultados

Los primeros vasos aparecieron alrededor de la hora 60. D creció desde 1.30 en la hora 64 hasta 1.68 en la hora 112. En la hora 112 una meseta fue alcanzada asintóticamente para $D = 1.7$. En la figura 3.13 se muestra la estimación fractal de la dimensión fractal de una CAM a las 88 horas con $D = 1.64$:

Si se grafica D contra el tiempo (véase figura 3.14) se puede observar que las medias estuvieron dispersas al principio de la vasculogénesis pero se concentraron a medida que la vasculogénesis se desarrolló:

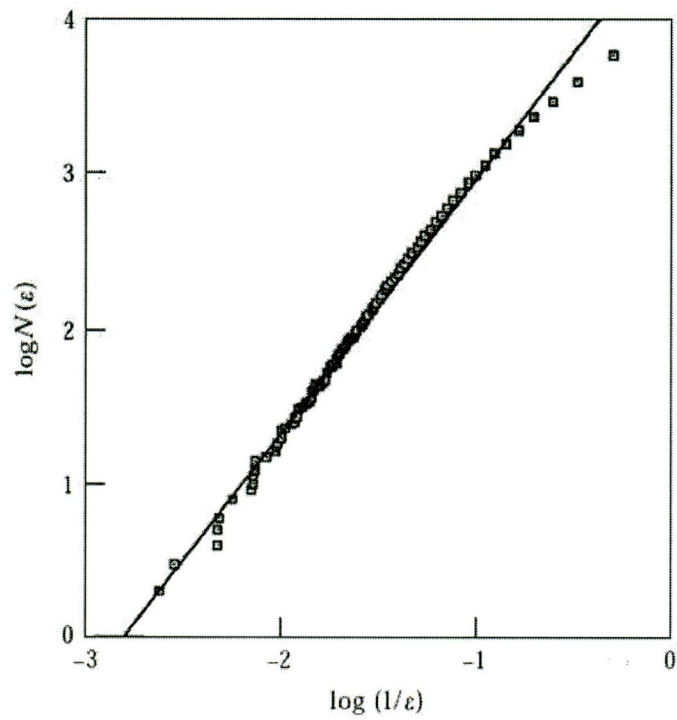


Figura 3.13: Dimensión fractal de la membrana coriolantoica a las 88 horas, $D = 1.64$

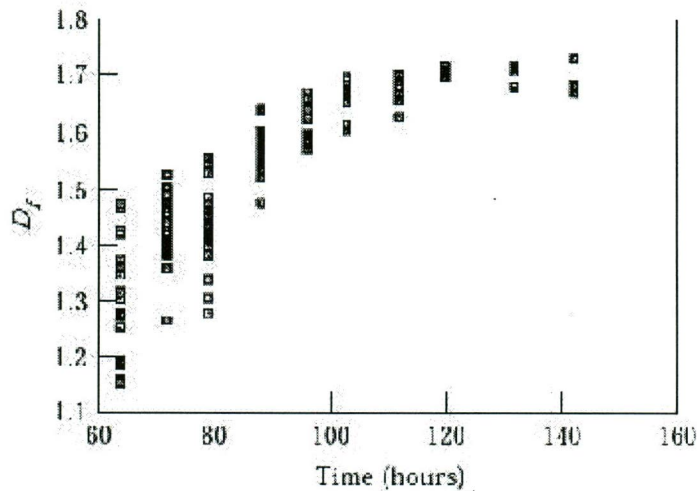


Figura 3.14: Variación de la dimensión fractal de la red vascular en embriones de pollo

También se observa que las distribuciones de S_i y D (véase figura 3.15) siempre estuvieron dispersas sin importar la etapa de la vasculogénesis.

Mientras que al graficar a D como función de S_i (véase figura 3.16) se observó un comportamiento asintótico

Algo similar se observó al comparar a D contra D_v (véase figura 3.17).

Al observar el coeficiente de variación CV (razón entre la varianza y la media) de cada parámetro con el correr el tiempo, se observa muy poca varianza (3%) por parte de D , la dimensión fractal, no sucede lo mismo con S_i , la longitud total de los vasos ni con la densidad vascular D_v (véase figura 3.4.4 donde (Δ) S_i , (\bullet) D_v y (\square) D)

Discusión

La organización fractal del ramaje vascular fue sugerida por Mandelbrot en 1982. Posteriormente se comprobó experimentalmente que ésta se daba en: la retina (Masters, 1982), la piel (Vico & Cartilier, 1993); el riñón, y los pulmones⁷.

Tsonis & Tsonis en 1987 realizaron el análisis fractal del CAM en embriones de pollo de 4 días de edad encontrando una D cercana a 1.7, y sugirieron

⁷Estas citas y el resto de las que aparecen en esta sección se han tomado de Vico et al, *Dynamic Study of the Extraembryonic Vascular Network of the Chick Embryo by Fractal Analysis* en *J.theor.Biol*, 195, 523-532, (1998).

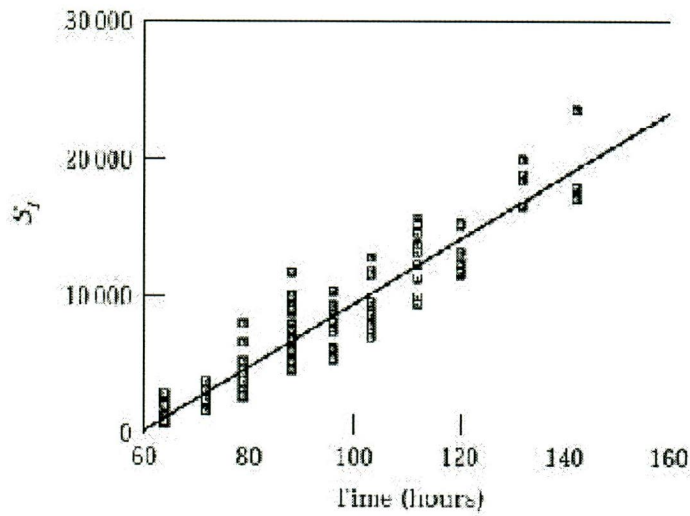


Figura 3.15: La longitud total de los vasos S_t en embriones de pollo se incrementa de manera lineal con el tiempo

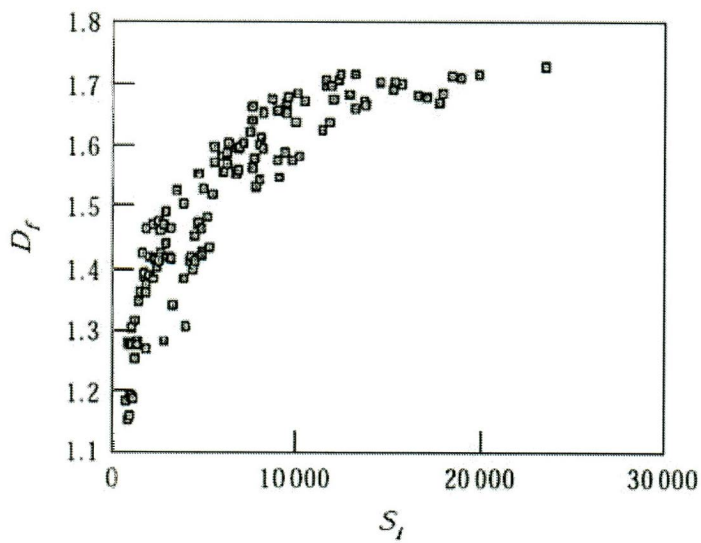


Figura 3.16: D vs S_t : Durante el desarrollo del embrión de pollo, la dimensión fractal D está ligada con S_t , la longitud total de los vasos de manera asintótica

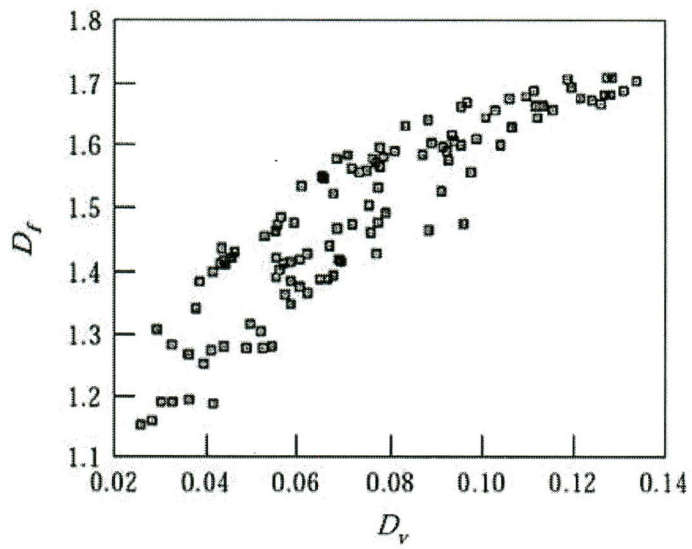
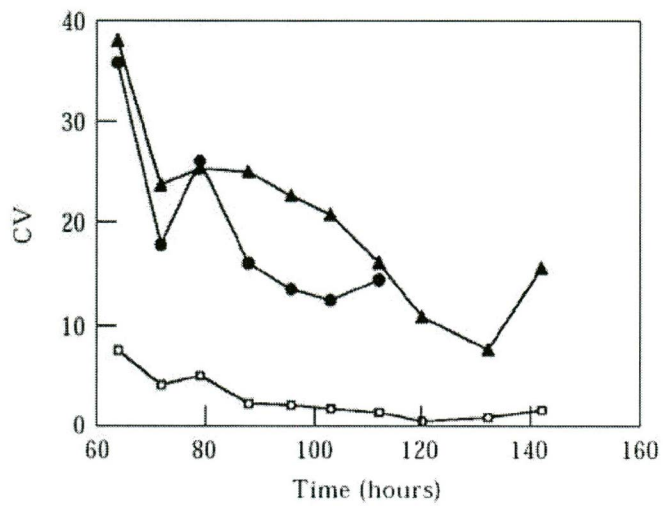


Figura 3.17: D vs D_v : Durante el desarrollo del embrión de pollo, La dimensión fractal D está ligada con la densidad vascular D_v , de manera asintótica



un mecanismo de agregación limitada por difusión o DLA como modelo subyacente al crecimiento vascular. Sin embargo el método para determinar D no fue descrito. Más aún, posteriormente (Kyriacos 1997) demostraron que un modelo de agregación por difusión no es válido para describir el crecimiento vascular. En efecto: existe un ángulo preferente de bifurcación de 36 grados para las estructuras generadas por procesos de DLA; en el caso de la retina los ángulos observados para los vasos son de 60 grados mientras que de 90 grados para las venas. Además el DLA es un proceso de crecimiento irreversible, mientras que la vasculogénesis y la angiogénesis son reversibles en el mundo natural.

Debe recordarse que si bien, en el estado estable, una D diferente para 2 estructuras implica diferentes mecanismos de crecimiento, una D idéntica no implica un mismo proceso de crecimiento. A este respecto se puede aseverar que el DLA no es responsable (al menos como único mecanismo) de la formación del sistema vascular de la retina, ya que los análisis dinámicos y estáticos no exhiben características semejantes a las del sistema vascular retinal que existe en el mundo real.

Por otra parte, Kurtz et al (1994) investigaron el desarrollo de los vasos sanguíneos del CAM de embriones de pollo entre los días 6 y 19, bajo otras condiciones experimentales, encontrando: una D estable de 1.1 para los capilares; una D que recorría los valores entre 1.3 y 1.5 para los vasos intermedios; y una D cercana a 2 para los vasos de mayor tamaño. Esto podría estar relacionado con el concepto de multifractalidad, según el cual una misma estructura natural puede exhibir diferente comportamiento fractal en función de la escala de observación.

Después de presentarnos estas referencias Vico et al nos muestran las interpretaciones de su propio estudio: D alcanza un valor asintótico de 1.7 a pesar de que S_i y D_v continúan creciendo con el tiempo de manera lineal. Esto se podría deber a que la red vascular crezca proporcionalmente dentro del crecimiento total del ara vascular, y a que las nuevas iteraciones aparezcan siguiendo la regla de división de vasos.

El valor estable de D que se alcanza a las 100 horas de incubación podría hacer referencia a que el grado de complejidad que se alcanza corresponde a una capacidad vascular con máxima cobertura de superficie y mínima cantidad de tejido.

También se observa que las variaciones de D son considerables al inicio de la vasculogénesis pero que disminuyen con el curso del tiempo a pesar de los valores de S_i y D_v siempre están dispersos, lo que significa que algunos

embriones crecen más rápido que otros pero que, al final, alcanzan el estado caracterizado por $D = 1.7$.

Finalmente, podría sacarse provecho del pequeño coeficiente de variación de D para futuros estudios que evaluaran los efectos de factores angiogénicos en la red vascular. Las ventajas del uso de este parámetro (D) son que se tiene un método fácilmente reproducible y automatizado para evaluar la complejidad de un árbol vascular; el coeficiente de variación para éste parámetro biológico es muy pequeño; y existe una relación asintótica entre el tiempo y una meseta estable.

Interpretaciones y conclusiones

Es posible que alguna de las formas que encontramos en los seres vivos de la Tierra deban su estructura a la necesidad de satisfacer criterios de optimalidad en sentido físico como cubrir la mayor cantidad de volumen en un área dada y que los organismos que presentan este tipo de estructuras hayan sido favorecidos por la selección natural, como los pulmones, cuya estructura fractal podría deberse a la necesidad de disminuir la resistencia del aire (véase [30] pp 225), sin embargo, esta afirmación no debe tomarse categóricamente, ya que podrían encontrarse contraejemplos, además que pueden ser peligrosas en el sentido que pueden motivar la búsqueda de diseños inteligentes y arquetipos platónicos, trayendo con esto el abandono de la investigación científica.

También es importante recalcar el hecho de que encontrar estructuras en la naturaleza (animada e inanimada) cuyos componentes manifiestan relaciones descritas en términos de leyes de potencia, apunta a que su origen puede deberse a la autoorganización de sus componentes, la cual sería el resultado de un juego entre el determinismo de las leyes físicas y la aleatoriedad como se ve por ejemplo durante la formación de las montañas y las riberas de los ríos.

3.5. Regulación genética de la morfogénesis

Como se vio en la sección 1.2, los genes sirven como reguladores del desarrollo; forman una configuración en forma de red, que cambia en la medida que transcurre el tiempo. También se vio en la sección 3.3.2 que la formación de patrones puede explicarse mediante un proceso de catálisis. Sin embargo ambos modelos pertenecerían al ámbito de la metafísica si no pudiera encontrarse conexión entre ambos y evidencia experimental.

A continuación se expone un modelo debido a Hans Meinhardt (véase [33]) que cumple con los mencionados requisitos. Con lo que se obtiene un sistema completo para la generación e interpretación de la información posicional.

3.5.1. Determinación celular espacio dependiente bajo el control de un gradiente morfogenético

Esta sección es un resumen de [33]; las referencias que se citan aparecen en el mencionado artículo. Durante el desarrollo las estructuras se generan de manera precisa logrando un arreglo espacial exacto. Existe evidencia de que algunos conjuntos de estructuras son formadas bajo un control común que determina el estado de las células circundantes. Tal es el caso de la zona de actividad polarizante (ZPA) de la cual ya se habló en la sección 3.4.1 y que es necesaria para la formación de dígitos del embrión de pollo (Saunders et Gasseling 1968; TickleSummerbell et Wolpert 1975).

Muchos experimentos de trasplante (Wolpert 1969, 1971) sustentan la hipótesis de que una sustancia que es producida en la frontera posterior de la ZPA guía el desarrollo del ala del embrión de pollo a través de su difusión y decaimiento en un orden tal que primero se van formando las estructuras anteriores hasta llegar a las más posteriores. Esta hipótesis requiere que la célula pueda sentir con precisión la concentración particular de morfógeno de tal forma que dependiendo del nivel de concentración, se active un gen y se desactive el anterior. Con lo anterior en consideración y con información obtenida en experimentos en embriones de insectos (confróntese [33]). Pueden establecerse las hipótesis siguientes acerca de la determinación celular en embriones.

1. Inicialmente todas las células son programadas para formar las estructuras más anteriores.
2. La interpretación del gradiente es un proceso escalonado en el que el estado de determinación celular corresponde a la concentración local del morfógeno.
3. Este proceso es irreversible: Después de quitar el morfógeno las células permanecerán en el estado de determinación que hayan alcanzado. En contraste, un incremento en la concentración del morfógeno hará que las células sigan y formen una estructura más posterior.

3.6. Cómo generar información posicional

Gierer y Meinhardt han propuesto el siguiente mecanismo para explicar la formación de patrones:

$$\begin{aligned}\frac{\partial a}{\partial t} &= c\frac{a^2}{h} - \mu a + D_a\frac{\partial^2 a}{\partial x^2} + \rho_0 \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= ca^2 - \nu h + D_h\frac{\partial^2 h}{\partial x^2} + \rho_1\end{aligned}\quad (3.7)$$

Donde a es una sustancia autocatalítica que compite contra su inhibidora h . Esta dinámica provee una explicación a la siguiente observación de (Tickle et al 1975) concerniente a la determinación de los dígitos en el ala de un embrión de pollo; dos ZPA's cosidas cerca una de la otra producen menos dígitos que durante el desarrollo normal. Esto podría ser una consecuencia necesaria de que las dos fuentes de morfógenos se basan en procesos de catálisis.

3.7. Activación de un gen dentro de un conjunto de genes

La activación genética podría deberse a un mecanismo semejante al de formación de patrones, ya que en la formación de patrones una sustancia es producida en un lugar en particular y la producción de la misma es inhibida en otros lugares, mientras que la determinación de una célula corresponde a la activación de un gen particular y la represión de otro. Entonces podría proponerse un sistema en el que: la activación de un gen i de control corresponda a la concentración de un activador genético g_i ; para mantener esta actividad cada gen retroalimenta su propia producción; existe una sustancia represora r que actúa sobre todos los genes, además de que cada gen activado producirá su propio represor. Para asegurar que la activación de cada gen corresponda a la concentración local del morfógeno (de manera escalonada) se pueden hacer las siguientes suposiciones adicionales:

1. Los genes tienen traslapes debido a su semejanza física: la activación del gen g_i puede amarrar la del gen $i + 1$ y el gen $i - 1$ pero de una manera menos efectiva que la del gen i (esto será expresado al tener un valor de δ pequeño en el sistema de ecuaciones 3.8).

2. Los genes tienen una jerarquía oculta dentro de la eficiencia de la autocatálisis: de esta forma los genes más alejados de la fuente del morfógeno tendrán más sensibilidad a la activación (esto será expresado mediante $c_{i+1} > c_i$ en el sistema de ecuaciones 3.8).
3. El gen activo opera en su nivel de saturación superior: entonces, un decremento en la concentración del represor no conllevará un incremento significativo en la producción del activador genético del gen en estado activo.
4. El morfógeno influye e en la producción del activador genético: El morfógeno puede poseer algunas semejanzas físicas con la molécula represora de tal forma que puede bloquear los sitios de enlace sobre los que actúa el represor.

Con lo que se tiene siguiente sistema:

$$\begin{aligned} \frac{\partial g_i}{\partial t} &= \frac{c(g_i + \delta g_{i+1} + \delta g_{i-1})^2}{1 + \kappa g_i^2} - \frac{1}{r/(1+m/r)} - \alpha g_i \\ \frac{\partial r}{\partial t} &= c_1 g_1 + \dots + c_i g_i + \dots - \beta r_1 \end{aligned} \quad (3.8)$$

Para ilustrar cómo la activación genética en este sistema puede ser controlada por un gradiente de morfógeno, supóngase que el gen 1 está activo inicialmente, por lo que el gen 2 también está activo pero limitadamente. Si incrementos en la concentración de las moléculas de morfógeno desplazan al represor de sus lugares de amarre, la efectividad del represor es indeterminada y la concentración de todos los activadores de morfógeno se incrementará. Como el gen 1 está operando en su nivel de máxima concentración, el gen 2 es el que se beneficiará de esta situación. Si la concentración del morfógeno alcanza suficiente nivel, el morfógeno 2 se vuelve autocatalítico y el represor suprimirá al gen 1 (véase la segunda ecuación del sistema 3.8). Ha ocurrido un cambio repentino de un gen activado a otro y un nuevo nivel de determinación celular se ha alcanzado (véase la figura 3.18).

En la figura 3.18 se muestra que $c_{i+1} > c_i$ implica que en el modelo la concentración del represor aumenta a medida que se van activando los genes. Se requiere una mayor cantidad de concentración de morfógeno para desplazar el aumento en el represor, por lo que la secuencia de activación genética terminará cuando se active un gen cuya concentración de represor corresponda la concentración local del morfógeno.

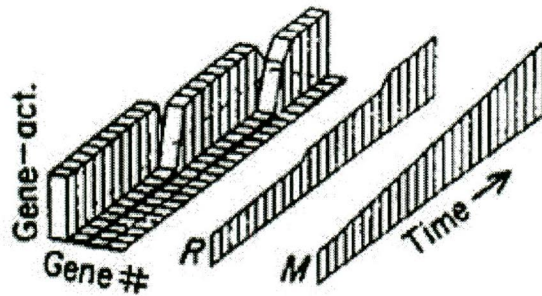


Figura 3.18: La concentración del represor aumenta a medida que se van activando los genes.

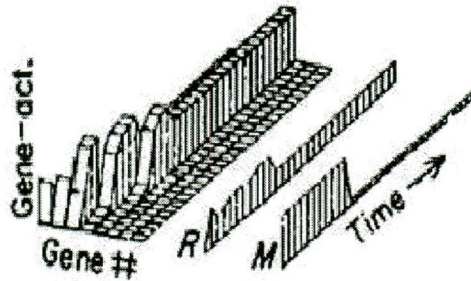


Figura 3.19: Determinación celular tras remoción del morfógeno

El sistema describe algunas propiedades encontradas durante la determinación de segmentos somáticos de insectos: la figura 3.19 muestra que si el morfógeno se quita antes de que se complete el proceso de determinación, la célula permanecerá en el estado de determinación que haya alcanzado. Mientras que la figura 3.20 muestra que si la concentración de morfógeno aumenta en un tiempo posterior, entonces la determinación procede a niveles superiores.

Las figuras 3.21(a)- 3.21(c) muestran el proceso de determinación celular bajo el control de un morfógeno con gradiente suave, el nivel de determinación celular permanece igual en varias células hasta que sufre un cambio abrupto, como la concentración de represor es una propiedad estable de las células aún si es aislada de su vecindario, puede ser usada como un *valor posicional* para la *evocación* (en términos de Waddington). La figura 3.21(d) muestra que

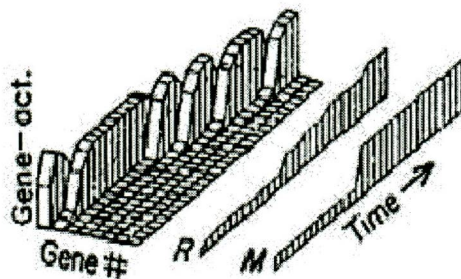


Figura 3.20: Determinación celular tras incremento del morfógeno

si se introduce una ligadura (barrera de difusión), se pierden los elementos cercanos a la ligadura mientras que los segmentos alejados de ésta se siguen formando (tal como sucede con los insectos; véase la figura 3.22⁸).

En la figura ?? se muestra un experimento de ligadura en el embrión de saltamontes (A) Embrión normal (vista ventral). La bola negra representa un conglomerado de bacterias simbióticas que marcan el polo posterior. (B) Después de la ligadura se forman dos embriones parcialmente pero sin la cabeza y el tórax. (C) Si la ligadura se hace más tarde (etapa blastodérmica) se forman más miembros pero siguen faltando los segmentos centrales. (D) Cuando se trasplanta el citoplasma del polo posterior en el embrión en etapa blastodérmica, se forma un embrión pequeño pero completo en la parte anterior, mientras que en la mitad posterior se forma un embrión parcial e invertido. Estos resultados pueden explicarse en términos de gradientes en los polos de los embriones que fomentan un conjunto de estructuras y reprimen otro (After Sander, 1960 y French, 1988).

3.8. Ventajas de ciclos competitivos para el control y mantenimiento de la determinación

El mecanismo propuesto es simple, ya que las moléculas que mantienen la célula en un estado particular y las que permiten la transición al siguiente nivel son las mismas (esto se debe a la naturaleza no lineal de la retroalimentación).

⁸Figuras de ligadura tomadas del sitio web de Scott F Gilbert 2006 ;<http://8e.devbio.com/article.php?ch=9&id=93>

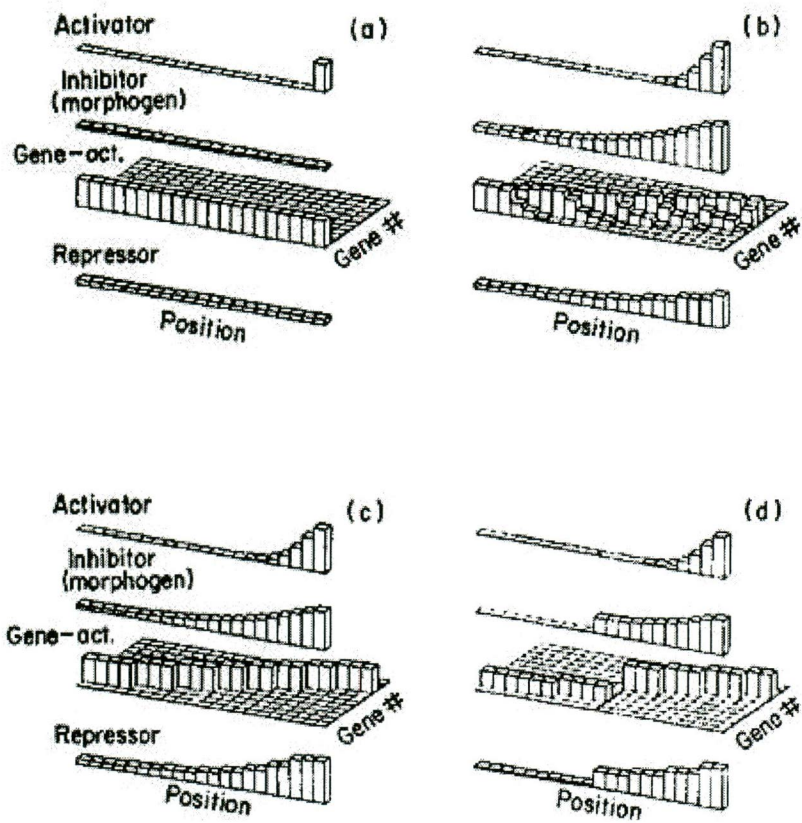


Figura 3.21: Proceso de determinación celular bajo el control de un morfógeno con gradiente suave

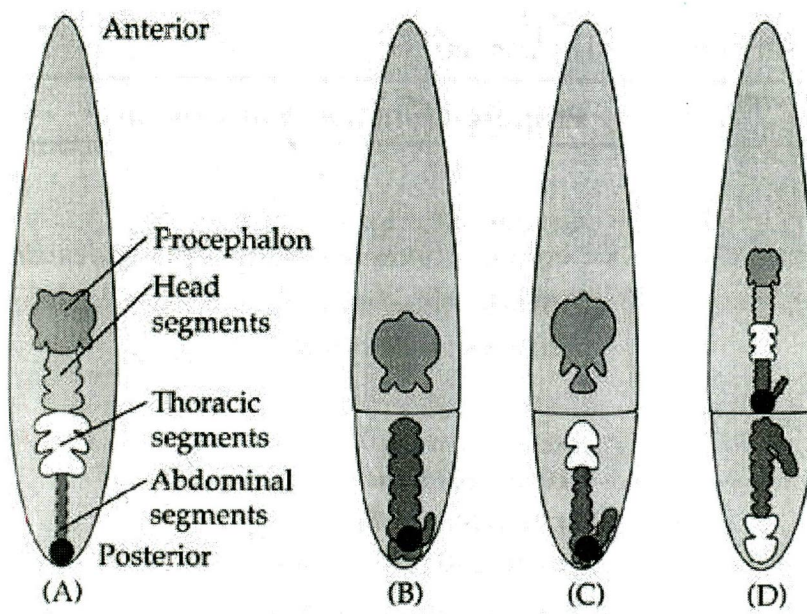


Figura 3.22: Experimento de ligadura en el embrión de saltamontes.

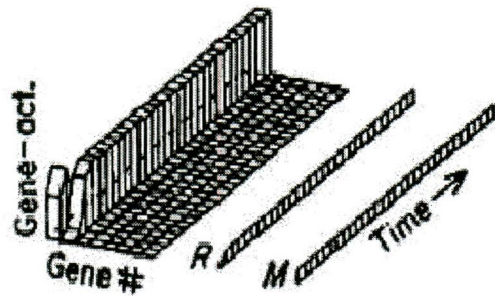


Figura 3.23: La concentración de morfógeno en el modelo es proporcional a la concentración de sustancia represora que se ha visto (Etapa temprana)

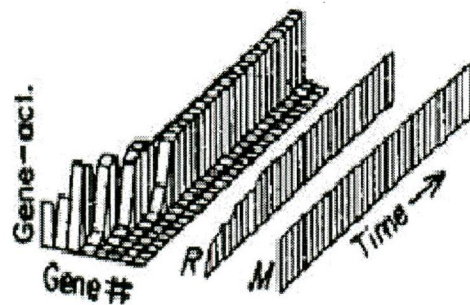


Figura 3.24: la concentración de morfógeno es proporcional a la concentración de sustancia represora que se ha visto (Etapa tardía)

La suposición de que un sólo un gen esté activo, permite que los cambios en la difusión del morfógeno guíen a la estructura hacia una posición más anterior o posterior sin ponerla en peligro. Además de que el proceso de catálisis vendría a compensar los cambios en parámetros tales la temperatura y la nutrición.

Como se observa en las figuras 3.23, 3.24 y 3.21(c) la concentración de morfógeno es proporcional a la concentración de sustancia represora que se ha visto, por lo que si desaparece el morfógeno, podría utilizarse la cantidad de represor como un valor posicional (*evocación*) que dé cuenta de qué gen está activo. La existencia de tal valor posicional cuenta con el apoyo de muchas observaciones experimentales (Lawrence, Crick & Munro 1972; Nardi & Kafatos, 1976)

Kauffman et al (1978) han sugerido un modelo alternativo para la diferen-

ciación espacial en el que una sucesión de diferentes patrones a partir de las mismas sustancias que actúan bajo un sistema de reacción y difusión aparecen gracias a la contracción de los rangos de difusión.

Estos patrones establecerían los elementos de un código epigenético binario. Una célula sujeta a una alta concentración sería trasladada al estado 1, de lo contrario permanecería en el 0. Sin embargo, un código genético de esta naturaleza necesitaría la existencia de un mecanismo de decodificación adicional para la traducción del código binario en la activación del gen correspondiente. Es más, una célula que haya pasado por una concentración 0 dos veces, estaría en un estado diferente a una que solamente haya estado en esta situación una vez, por lo que se requeriría la existencia de un mecanismo adicional de conteo o un mecanismo de reloj sincronizado con el proceso de formación. Sin embargo el largo tiempo que tarda el inducir un segundo abdomen en un insecto (Kalthoff, Kandler-Singer, Schmidt, Zissler & Versen 1973) o un segundo eje dorsal en los anfibios (Spemann 1938; Spemann & Mangold 1924) va en contra de la posibilidad de que exista un mecanismo de reloj o la irreversibilidad de decisiones binarias tomadas a un tiempo temprano.

3.9. Formación de patrones en sistemas con crecimiento y sin crecimiento celular

Existe la hipótesis de que las células pueden “conocer” pasivamente la concentración local de morfógeno, sin que sea necesaria la comunicación celular como se observo en el ejemplo de la ligadura en insectos. Sin embargo, éste mecanismo no podría actuar en sistemas en crecimiento porque las nuevas células registrarían la misma concentración de morfógeno que las anteriores. Por esto, resulta plausible la idea de que la concentración del represor actúe como valor posicional (*evocador*) de retroalimentación que modifique la fuerza de la fuente del organizador y permita la activación de los genes con más alta jerarquía para su posterior arreglo secuencial. La existencia de este mecanismo de retroalimentación podría ser la diferencia entre epimorfosis (formación de patrones debido a la proliferación celular) y morfolaxis (formación de patrones sin proliferación celular).

Ambos mecanismos podrían operar en los sistemas en crecimiento, ya que la primera división en compartimentos antero-posterior y dorso-ventral tiene lugar sin proliferación celular (García-Bellido 1975). De hecho la retroal-

imentación en el sistema de formación del gradiente tendría lugar solamente hasta que algunas células hayan alcanzado un estado de determinación diferente al de otras.

Capítulo 4

Robustez y plasticidad

En los capítulos precedentes se ha podido ver que la característica esencial de los seres vivos es su enorme potencial de adaptabilidad. Esta misma adaptabilidad (merced a la autoorganización) es:

1. La que permitió la supervivencia de los primeros seres vivos en la tierra hace 3860 millones de años a temperaturas extremadamente altas.
2. Responsable de la enorme estabilidad que presentan los mecanismos de regeneración y los procesos de desarrollo embrionario que han surgido a lo largo de la evolución, como los vistos en las secciones 3.2 y 3.4.
3. Causante de la aparición de nuevas fila como resultado de la adaptabilidad a gran escala temporal; la responsable de la formación de organismos autorreplicantes y la formación de colonias al estudiar la vida artificial (véase 2.3.2)
4. La que ha permitido la evolución mediante la especialización y ensamblaje que presentan sistemas como el circulatorio (formado por corazón, arterias, vena y capilares).

Sin embargo, para que los seres vivos presenten adaptabilidad se requieren dos condiciones aparentemente contradictorias: robustez y plasticidad.

4.1. Criticalidad en las redes de regulación genética

Este comportamiento (mezcla de robustez y plasticidad) se ha visto en sistemas que operan al borde del caos (*críticos*), de los cuales ya se ha hablado en las secciones 2.3.1 y 1.2.1 (aunque a nivel evolutivo) y que pueden integrar procesos y transferir información de forma rápida y confiable. Esta característica es consecuencia de correlaciones de largo alcance que emergen cerca de un punto crítico, de forma tal que estos sistemas tienen la habilidad de actuar colectivamente y de adaptarse a un ambiente siempre cambiante.

En [5] se reporta un estudio para determinar la existencia de criticalidad en la red regulatoria genética *GRN* de 5 organismos (*S.cerevisiae*, *E.Coli*, *B.subtilis*, *D.melanogaster* y *A.thaliana*), ya que esta propiedad puede ayudar a entender cómo se realiza la expresión coordinada de los genes ante perturbaciones externas, ya sea para sostener la funcionalidad celular o para generar nuevos fenotipos con el fin de que los organismos se adapten al medio ambiente.

En este estudio se simula computacionalmente la avalancha de perturbaciones en el perfil de expresiones genéticas de esos organismos. Esto permite hacer el mapeo de Derrida $M(x)$ de las 5 redes genéticas: $M(x)$ relaciona el tamaño $x(t)$ de la avalancha al tiempo t con el tamaño de la misma al tiempo $t + 1$ mediante la expresión: $M(x) = x(t + 1)$. De esta forma, al tener toda la información sobre la dinámica de las perturbaciones, Balleza et al (2008) miden el régimen en que operan las redes y demuestran que la dinámica de las avalanchas es crítica. Además, también miden la fracción de funciones canalizantes para después disminuir o añadir funciones a través de simulaciones.

Una función canalizante es una función booleana $F(g_1, g_2, \dots, g_k)$ de k argumentos tal que el valor de F es determinado al fijar el valor de g_i ya sea hacia 0 o 1 (un ejemplo se observa en la figura 4.1)

Balleza E. et al (2008) observan robustez de las redes genéticas ante estas perturbaciones concluyendo que esta propiedad es debida a la arquitectura de las redes más que a la naturaleza de las funciones canalizantes. La criticalidad es una propiedad que confiere grandes ventajas evolutivas porque permite que coexistan robustez y plasticidad.

Con esto y recordando que la criticalidad autoorganizada (véase la sección 1.2.1) juega un papel importante en la evolución tenemos mayor comprensión acerca del proceso evolutivo que ha dado origen al mecanismo hereditario básico que comparten los vivientes, el cual es suficientemente fiel como para permitir la replicación de las mismas estructuras generación tras generación

Table 1. Example of canalizing function.

g_1	g_2	g_3	$F(g_1, g_2, g_3)$
1	1	1	0
1	1	0	0
1	0	1	1
1	0	0	1
0	1	1	0
0	1	0	0
0	0	1	1
0	0	0	0

Figura 4.1: Ejemplo de función booleana de 3 argumentos que es canalizante en uno de ellos. Nótese que $F = 0$ siempre que $g_2 = 0$ independientemente de los valores de los demás argumentos

y suficientemente robusta como para soportar las transformaciones del medio ambiente, pero también lo suficientemente flexible como para permitir la generación de descendencia con un genotipo asociado a nuevas formas.

Gracias a este tipo de redes, se puede entender más acerca de la evolución por especialización de los organismos pluricelulares, la cual ha dado lugar a la formación de sistemas jerarquizados, con estructura de cajas dentro de cajas (por ejemplo, boca, laringe, esófago, intestinos gruesos y delgado y colon) que presentan *cuasidescomponibilidad*; es decir, las interacciones entre ellos son débiles (más no desestimables) mientras que las interacciones dentro de ellos son fuertes (véase [45] pp 240-244).

4.2. Estados transitorios en redes complejas

Un sistema complejo (como un ser vivo) consiste de muchas unidades dinámicas acopladas que forman modos globales a través de su comportamiento colectivo que no dependen de los detalles de las dinámicas de estas unidades. La presente sección es una paráfrasis de [2].

Afraimovich et al (2010) se centran en sistemas complejos multiagentes

gobernados por una fuente y un foso de información con una fuente externa directora. En el enfoque tradicional, para tratar estos sistemas se considera que a largo plazo desaparecen todos los modos transitorios de tal forma que los sistemas convergen hacia puntos fijos, ciclos límites o atractores, donde la densidad de flujo (de materia, energía o información) está balanceada.

Sin embargo, transiciones a lo largo de estados metaestables son comunes en la naturaleza; por ejemplo: el patrón secuencial que presenta la corteza gustativa de la rata al reaccionar a diferentes aromas; la secuencia de movimientos (con la correspondiente activación neuronal) que presentan diferentes animales cuando están en búsqueda de comida; la prevalencia temporal de algunas especies en un ecosistema, de tal forma que diferentes especies son ganadoras en diferentes intervalos de tiempo; la evolución del cáncer donde diversos fenotipos de proliferación celular compiten por expresarse.

Afraimovich et al (2010) comentan que generalmente se estudian sistemas reales mediante el uso de redes complejas disipativas con interacciones simétricas y comentan que dicho enfoque es muy limitante porque dichos sistemas convergen a un atractor, después de lo cual la dinámica del sistema ya no es relevante. Es por esto que ellos prefieren tratar con interacciones asimétricas y fijar su atención en un nuevo objeto matemático: la *sucesión heteroclínica estable* (véase la figura 4.2), formada por estados metaestables, i.e. puntos silla o ciclos límite silla, cada uno de los cuales posee variedades estables e inestables. Los estables definen la atracción hacia la sucesión, mientras que los inestables introducen direcciones de partida desde un estado silla y conducen el sistema hacia otros estados silla. La alternancia secuencial a lo largo de estados silla da una imagen matemática de la *competencia sin ganador* (donde no puede establecerse un comportamiento dominante y se llega a un comportamiento cíclico).

Si se recubre una *sucesión heteroclínica estable* a través de un canal formado por los conjuntos silla y las separatrices que los conectan, se logra obtener un conjunto de estados transitorios que es reproducible. Si el lugar o el orden secuencial de las sillas conllevan información específica de entrada el sistema es robusto ante perturbaciones por ruido y es poco sensible a las condiciones iniciales (véase la figura 4.3). Gracias a esta técnica es posible predecir el orden de los estados transitorios, sin embargo, el tiempo en que se pasa de un estado a otro continúa siendo impredecible.

Afraimovich et al (2010) proponen utilizar esta misma técnica en un modelo generalizado de Lotka Volterra con competencia transiente (aunque hace falta

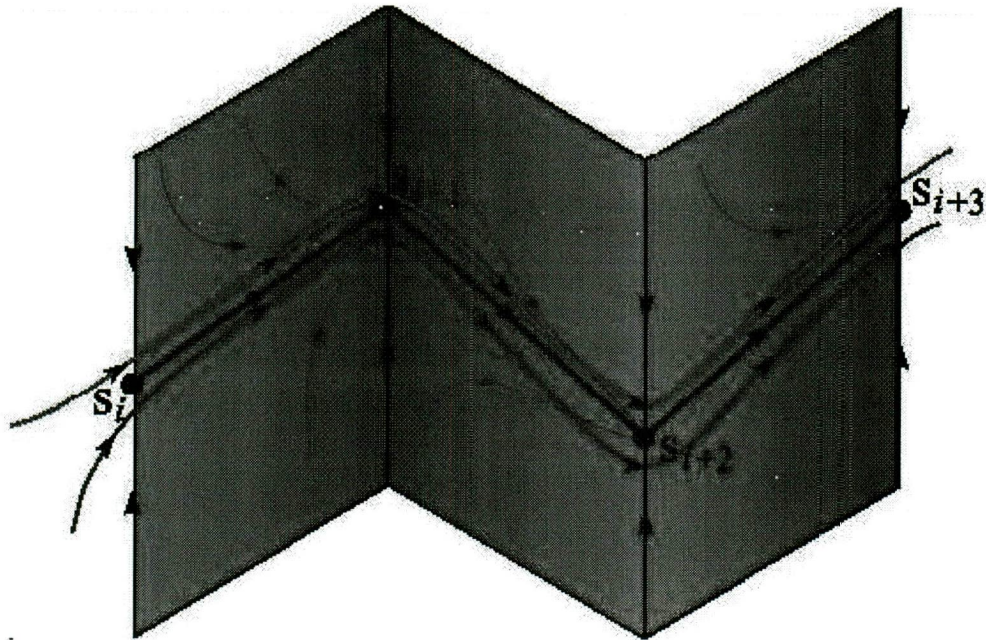


Figura 4.2: Segmento de una cadena heteroclínica estable. Cada nodo de la cadena representa un equilibrio silla con una variedad estable y una inestable. La cadena es estable por sí misma, por lo que los caminos azul y verde cercanos a las vecindades silla no son ciclos límite, sino soluciones en la vecindad de la cadena

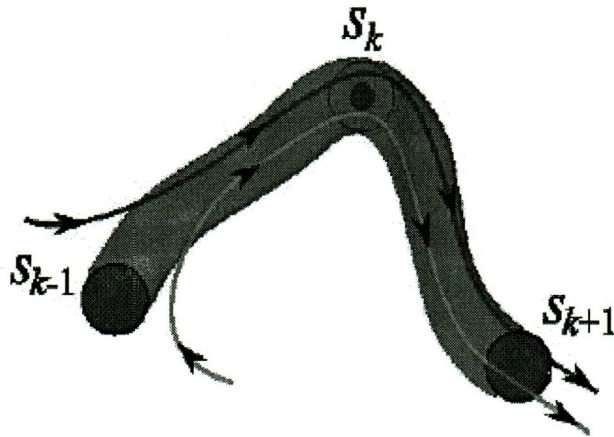


Figura 4.3: Recubrir un esqueleto heteroclínico estable en el espacio fase resulta en un canal que guía al volumen a lo largo de él a través de una sucesión impuesta

trabajo de campo para estimar los parámetros del mismo):

$$\frac{\partial a_i}{\partial t} = a_i \left[\sigma_i(E) + \eta_i(t) - \sum_j^n \rho_{ij} a_j \right] \quad (4.1)$$

Aquí:

1. Cada $a_i(t) \geq 0$ representa la densidad instantánea de la especie i .
2. $\rho_{ij} \geq 0$ es la fuerza de interacción entre las especies i y j .
3. $\sigma_i(E)$ es la tasa de crecimiento para la especie i que depende del parámetro ambiental E .
4. σ_i/ρ_{ij} es la capacidad de carga de la especie i en ausencia de otras especies.
5. η_i es el ruido ambiental.
6. Así, $a_i [\sigma_i(E) + \eta_i(t)]$ determina la interacción de la especie i con el medio ambiente.
7. La interacción no simétrica entre especies está dada por $\rho_{ij} \neq \rho_{ji}$ y permite obtener un canal heteroclínico estable.

La importancia de este tipo de modelos radica en que son robustos y poseen estados metaestables, lo cual está asociado a la plasticidad que presentan los seres vivos para adaptarse a los cambios del medio ambiente. Este mismo tipo de modelos podría aplicarse también para estudiar la regulación genética durante el desarrollo embrionario y la correspondiente formación de patrones. Es más, también podría proveer de sustento matemático a la metáfora de Waddington de que “todo es un huevo”; en el que cada ser se desarrolla siguiendo un creodo hasta dar lugar a la formación de individuos con nuevas características (Es decir, se explicaría el paso de la epigénesis a la filogenia).

Conclusiones

En este trabajo he tratado de mostrar que es posible la unificación entre la biología del desarrollo y la biología de la evolución. Ante la necesidad de tener un marco conceptual que permita esto, he tratado de dar una respuesta afirmativa a la pregunta: ¿Es posible hoy en día el establecimiento de la biología teórica como una disciplina académica? Ésta pregunta hace referencia a si existe acuerdo entre cuáles son los tópicos que debe tratar y la manera de proceder con ellos y fue la que motivó a C.H Waddington a realizar una serie de 3 simposios en intervalos anuales de los cuales el primer tuvo lugar en 1966 en la Villa Serbelloni del lago Como en Italia. La conclusión en ese entonces fue que no. Y esto se debió a que no existía una visión del mundo que permitiera el sincretismo entre las estructuras de pensamiento de los biólogos, matemáticos, físicos y filósofos (véase [54], prefacio). En ese entonces, la teoría de catástrofes de René Thom pretendió constituir el fundamento de una nueva visión del mundo que permitiera la unificación de varias disciplinas en torno a la biología teórica, pero esa herramienta no estaba diseñada para explicar la emergencia de nuevas estructuras ni las interacciones de múltiples agentes.

La respuesta que yo doy a esta pregunta es que sí, y la doy con base en la existencia de la teoría de los sistemas complejos como un nuevo *Paradigma*, que además hace uso de las matemáticas como *lingua franca* entre las distintas disciplinas y cuya área de aplicación es toda la fenomenología de lo vivo, además de que provee, como respaldo del sustento experimental, el uso de simulaciones (*experimentación in silico*), las cuales permiten probar hipótesis acerca de los procesos biológicos antes de realizar experimentos en organismos.

El concepto fundamental de los sistemas complejos que estoy tratando en este momento y que es de especial relevancia para la biología teórica es el de clases de universalidad dinámica, según el cual, diferentes sistemas

(biológicos, financieros, computacionales, sociales, etcétera.) poseen las mismas pautas de comportamiento y producen patrones similares independientemente de su base material (incluyendo el modelo matemático que sirve para representar en abstracto a estos sistemas). Gracias a esto, es posible la transdisciplinariedad entre matemáticas, física, computación y biología. Además, como hemos visto, permite utilizar el mismo modelo (organización hacia la zona crítica) para entender fenómenos tan distantes (desde un punto de vista reduccionista) como el origen de la vida, el metabolismo y la evolución de las grandes filias (véanse las secciones 1.2.1, 2.3.1 y 2.3.1).

Sin embargo, aún hace falta una mayor disposición por parte del gremio biológico (en especial de los biólogos moleculares) a la adopción de herramientas matemáticas y computacionales diferentes a las utilizadas (de manera lineal y reduccionista) en los estudios de estadística frecuentista. Esto es debido en gran parte a que la biología teórica pretende estudiar los fenómenos biológicos en términos de las leyes físicas, lo cual en muchas ocasiones ha sido interpretado como un nuevo tipo de reduccionismo. Sin embargo este no es el caso, ya que no se pretende negar las diferencias entre los seres vivos y los no vivos, sino dar una explicación a las mismas (véase Gierer [20] pp 40).

En biología, las estructuras complejas son generadas de una forma reproducible bajo la instrucción de los genes, una estructura es producto de una sucesión de patrones, subpatrones, subsubpatrones, etcétera. Y cada subpatrón surge en un lugar y orientación reproducible con respecto al patrón del cual es parte, lo cual, sin embargo, no sucede durante la formación de objetos inanimados como cristales y dunas, cuyas propiedades estructurales se deben en gran parte a procesos aleatorios (véase [20] pp 41).

De este modo tenemos que las dos principales escuelas del pensamiento dentro de la biología (desarrollo y evolución) se ven favorecidas con la introducción de herramientas provenientes de la física y la computación (con lo cual, además, se establece un puente entre ambas). Es así que la teoría de la evolución puede contar con modelos como los provenientes de la teoría de la criticalidad autoorganizada y teoría de redes, que permiten proponer mecanismos explícitos que dan coherencia y exactitud a los conceptos de adaptación, variabilidad y selección (sección 1.2.1), y que ayudan a proponer hipótesis acerca del origen de la vida (sección 2.3.2) que pueden ser utilizadas para estudiar la bioquímica del metabolismo (sección 2.3.1) de los organismos actuales. Mientras que la teoría del desarrollo se beneficia de contar con modelos (Turing y redes) que dan cuenta del origen de los patrones biológicos y sus propiedades autorregulativas ([20] pp 40) además de dar un nuevo sen-

tido a la biología molecular al sugerir cuales pueden ser los distintos roles y dinámicas de las sustancias químicas durante el desarrollo (véase la sección 3.4.2).

Sin embargo, la principal dificultad para la aplicación de conceptos de la física a la biología estriba en la necesidad de contar con mayor soporte experimental (lo cual se evidencia al momento de querer conectar la bioquímica con la física) al tratar de dar robustez el concepto de campo morfogenético (de otra forma, la introducción del mismo vendría a ser una nueva suerte de explicación de corte metafísico). El esclarecimiento de este punto haría más plausible la hipótesis de que la evolución y el desarrollo son el resultado del mismo tipo de proceso visto a diferentes escalas.

Esta falta de contacto entre la física y la biología se manifiesta en que en la mayoría de los artículos experimentales que leí, pese a que se utilizaban modelos matemáticos para explicar el desarrollo (como los de reacción y difusión que aparecen en [23],[12],[13] y [41]), las hipótesis que se trataban de demostrar estaban supeditadas a un método experimental de corte lineal y reduccionista. Por ejemplo, cuando se proponía como hipótesis la actuación de un proceso de reacción y difusión como responsable de la formación de plumas de aves, se buscaba dar argumentos plausibles que sugerían la importancia de ciertas proteínas como promotoras o inhibidoras del crecimiento de las plumas; sin embargo, no era posible establecer un sistema de ecuaciones diferenciales explícito a partir del cual se pudiera obtener la morfología completa que tendría una pluma después de un tiempo específico y utilizando cantidades concretas de sustancia. Más aún, una vez que se tenía suficiente evidencia como para no rechazar la actuación de un mecanismo de reacción y difusión, el artículo se centraba en dar razones de tipo selectivo e histórico como los principales mecanismos responsables de la supervivencia de dichas proteínas abandonando por completo el estudio de la morfología y con ello el de los procesos físicos que le acompañan. Sin embargo la biología no puede reducirse al estudio de la bioquímica, ya que un sistema con componentes (en desarrollo o evolución) tiene propiedades que los componentes por sí mismos no tienen (el todo es más que la suma de sus partes véanse [51] y [36]).

La idea de que solamente la estructura molecular es lo único relevante para la comprensión del desarrollo y que los modelos matemáticos solamente tienen sentido si ayudan a la comprensión de la estructura molecular está fundamentalmente errada, ya que las propiedades que caracterizan el desarrollo son propiedades sistémicas, de tal forma que si se tuviera un conocimiento absoluto de todas las moléculas involucradas en la formación de patrones

durante el desarrollo, no sería posible reconstruir los patrones que estas generan sin las leyes físicas de la cinética y sin uso del formalismo matemático. Entonces, también es importante buscar la explicación de la formación de patrones en los mecanismos físicos subyacentes. Ejemplo de esto son los modelos de morfogénesis en términos de mecanismos de reacción y difusión propuestos por Turing para explicar las motas y rayas que se observa en los pelajes de animales (3.3.2) y la utilización de principios de optimalidad para explicar la estructura fractal del sistema sanguíneo en términos de ocupar la mayor área posible en un espacio reducido (3.4.4).

Sin embargo, estos mecanismos no están basados de manera esencial en una ruptura aleatoria de simetrías ni se pueden comprender cabalmente a partir del uso de los modelos físicos que han sido desarrollados bajo condiciones ideales de experimentación. Lo que se requiere no es meramente la comprensión formal de la generación de las estructuras biológicas, sino la confirmación experimental de los modelos matemáticos a través de evidencia bioquímica y fenomenológica mediante la experimentación sobre la regulación de los procesos de desarrollo (véase [20] pp 43).

En relación con la variabilidad de formas que presenta la vida en la Tierra, la explicación aceptada por el neodarwinismo es que la estructura y la función de los seres vivos de la Tierra son el resultado de un larguísimo proceso de transformación gradual de unos seres relativamente simples en otros más complejos. Darwin propone que el mecanismo merced al cual ocurre la evolución biológica consiste en (la existencia de un ancestro común a partir de la cual han derivado los demás) la variación contingente de características y a la selección de aquellas que contribuyen a su mejor adaptación al medio. Con esto, la organización estructural de los organismos es atribuida meramente a la herencia. La manifestación actual de esta teoría es la investigación motivada en la creencia de que el DNA provee un programa que controla el desarrollo del embrión y guía la epigénesis. Sin embargo, como se ha planteado en esta tesis, este paradigma posee serias lagunas:

1. El conocimiento cabal de la composición molecular de un organismo en cada etapa de su desarrollo no es suficiente para definir su ordenamiento espacio temporal, ni conocer su destino a partir de condiciones iniciales y de frontera.
2. la teoría de la selección natural considera a los organismos como meros accidentes de la historia, sin ninguna propiedad intrínseca y con la única necesidad de sobrevivir (véase [22] pp 396).

3. Se necesita, además, un entendimiento de los principios organizacionales que definen el orden en el espacio y el tiempo en el sistema estudiado así como las condiciones iniciales y de frontera. Tal esquema teórico se conoce, en general, como *teorías de campo*. En biología, estos principios se llaman propiedades de campos morfogenéticos, y D'Arcy Thompson los ha descrito en términos de interacciones energéticas (Brian Goodwin citado por [3] pp 16).

En síntesis, el problema con el neodarwinismo es que no aporta explicaciones verdaderamente científicas que puedan dar cuenta del origen de las especies como organismos de una forma específica. Es decir, la teoría que nos proponen los neodarwinianos no permite conocer como se transforma una forma en otra. Lo que se necesita es una taxonomía generativa; una teoría acerca de los procesos causales intrínsecos a los organismos para crear conjuntos de formas, empezando desde huevos o capullos y procediendo a través del desarrollo hacia la edad adulta (véase [22] pp 398). Es cierto que la herencia es uno de los grandes factores biológicos y que no puede ignorarse, sin embargo, como se vió en el modelo de Meinhardt (véase la sección 3.5) , el papel de los genes debe ser redefinido; los estados de la red genética controlan los parámetros que especifican los patrones morfogenéticos, mientras que la concentración local de morfógenos (que presenta la nueva configuración estructural) y la información posicional de la célula (que en el modelo de Meinhardt esta correlacionada con el represor genético) junto con la competencia por la activación genética dictaminan cuales de los genes se activan a manera de interruptores para guiar la subsecuente formación de patrones.

El desarrollo vendría como sigue: los organismos empiezan con una forma particular (una esfera homogénea de células), se da una ruptura de simetría inicial debido al ciclo (de activación- inhibición) de competencia por la activación genética, proceden a través de una secuencia de transformaciones morfogenéticas, donde un grupo de células de la nueva configuración actúan como inhibidoras y otras como activadores, produciendo información posicional que da lugar a la generación de más estructuras reproductivas (esferas de células) que repiten el ciclo. Las redes genéticas son capaces de estabilizar estos ciclos ante las condiciones ambientales gracias a que la generación de patrones por activación e inhibición permiten corregir las desviaciones, de esta forma, si el medio ambiente y los hábitos se alteran, la red genética reacciona a la disposición celular (y al nuevo estado del campo morfogenético) ocasionando cambios en cascada que tenderán a manifestarse no tanto en

fenómenos pequeños y aislados, sino sobre distintas partes correlacionadas, que pueden extenderse a todo el cuerpo y tener repercusiones en la herencia (véanse los modelos que aparecen [22], [17] y [20]).

En el modelo de Meinhardt, esto se debe a que los genes se activan respondiendo a diferentes concentraciones específicas de morfógeno y se desactivan al llegar a un límite de concentración y por que además, tienen una capacidad de carga de activación finita, pero debido a que las células guardan registro de la cantidad de concentración del inhibidor genético y que la pueden utilizar como información posicional (*evocador*) para enviarla mediante una señal de retroalimentación para la secreción de más morfógenos, los genes (que siempre permanecen en estado de competencia con respecto a los demás) nunca pierden la potencialidad de reactivarse y jugar un nuevo papel ante la nueva configuración y dinámica del campo morfogenético (confróntese [33] pp 320). Este tipo de modelos gracias a su adecuación con los hechos experimentales (véase la sección 3.5) muestran que sí es posible tener modelos robustos del campo morfogenético.

Es importante mencionar que los modelos que sirven para explicar la formación de patrones en distintas etapas del desarrollo embrionario (como los de Meinhardt) podrían acoplarse mediante modelos de Lotka-Volterra considerando cada estadio como un estado transitorio (véase la sección 4.2).

A la luz de los argumentos que he dado, D'Arcy Thompson estaba en lo correcto cuando asumió la crítica al adaptacionismo darwiniano, el cual trata de estudiar la evolución a través de cambios en componentes aisladas de su estructura. Porque según sus propias palabras:

Así como las vigas, los tirantes, las traveses y los pilares que forman un puente no sirven para cruzar un río si no se establece entre ellos la disposición relativa y el juego de fuerzas que les da la estructura propia de los puentes, así las vértebras, el fémur, el íleon, las falanges, las costillas, no forman un esqueleto sino cuando las partes están dispuestas con absoluta precisión e interactúan en armonía.

Es por esto, que los cambios adaptativos no podrían manifestarse en elementos aislados porque implicarían cambios integrales, en cascada, observables en toda la distribución y el orden corporal so pena de perderse la armonía necesaria para el funcionamiento. Ejemplo de esto son los experimentos en embriones (véase [41]) donde la supresión de genes y la amputación de miembros causa imprecisión por parte de los mecanismos de

regeneración, de tal forma que tenemos que la información genética no subyace en los patrones recientemente formados, sino que esta se pierde (en cierto grado) debido a la interacción no lineal que se da durante la competencia por la activación genética (confróntese [33] pp 313-317).

Entonces, puede verse que hacer biología teórica no significa reducirla a un mero corolario de la física o las matemáticas, ya que la biología tiene que ver con nociones como la herencia, el desarrollo, la sexualidad, la acción refleja, etcétera., que le son contextualmente particulares (Medawar Peter citado por Aldama et al en [3] pp 6) sino aplicar la herramienta de los sistemas dinámicos al estudio de los procesos de la vida y de realizar investigación siguiendo el paradigma los sistemas complejos. Vale la pena recordar a Kant:

En toda teoría particular de la naturaleza no podrá encontrarse ciencia en sentido propio, más que en la medida en que pueda encontrarse matemática en ella (véase [25] pp 102)

Darwin eliminó todo asomo de física en biología, definiendo la evolución como un mero recuento histórico en el que las condiciones iniciales y las particularidades del desarrollo de las especies están definidas por la herencia y condiciones ambientales. Estas condiciones iniciales y peculiaridades varían aleatoriamente y la selección natural actúa como una condición estabilizadora permitiendo que persistan aquellas especies que sean lo suficientemente aptas para dejar suficiente descendencia que posea las características que las definen como especie. Es evidente la naturaleza tautológica de esta teoría, sin embargo, es campo fértil para la utilización de los sistemas dinámicos al buscar atractores (ciclos límite, atractores extraños y ciclos cuasiperiódicos) que definan la estabilidad de las estructuras biológicas (durante la homeostasis y la herencia) ante las variaciones del medio ambiente (confróntese [22] pp 399-401). Además, de todos los rasgos presentes en una población solamente sobrevivirán aquellos útiles para la supervivencia y la procreación, pero contrariamente al pensamiento darwiniano, no todas las configuraciones son posibles, puesto que solamente existe aquello que no contravenga las leyes físicas.

Vemos así que la emergencia de patrones espaciales, de estructuras geométricas discernibles en la naturaleza y, específicamente, en los seres vivos de la Tierra, es el resultado de la dinámica de autoorganización generada por los procesos físicos, internos y endógenos propios de cada sistema y que estos mecanismos tienen repercusiones a escala temporal y espacial (véase la sección 1.2.1). Es por ello, "que el Tejido y la célula, la concha y el hueso,

la hoja y la flor, que también son materia, obedeciendo las leyes de la física, mueven sus partes, se moldean y ajustan” y que “los problemas de cómo se genera la forma son, en primera instancia, problemas matemáticos; los de su crecimiento, problemas físicos y el morfólogo es ipso facto, un estudioso de las ciencias físicas” (D’Arcy Thompson citado en [3] pp 15).

En este trabajo he querido mostrar, a través de ejemplos, que es posible el establecimiento de una *biología teórica* en la que, desde principios generales y poderosos, sea posible formalizar leyes que den cuenta de lo que ocurre en la materia viva sin perderse ante la inmensidad de todas las configuraciones imaginables. Es ante la gran dificultad que presenta la comprensión de los sistemas biológicos, debido a su gran número de componentes y a sus interacciones no lineales (que se manifiestan desde la escala molecular hasta la visible), es posible la comprensión de cómo es que el todo es más que la suma de las partes, sobre la base de que las interacciones colectivas dan lugar a propiedades emergentes. Muestra de esto son los modelos para comprender la regeneración de estructuras (véase teoría de la información posicional en la sección 3.3) y la regulación genética del desarrollo embrionario (sección 3.5).

En esta tesis he podido recopilar una cantidad de ejemplos suficientes para aseverar que en estos momentos se cuenta con una visión del mundo y herramientas suficientes como para establecer la biología teórica, la “nueva” biología, la de los sistemas complejos; la cual se ocupa de la dinámica y de la emergencia del orden. En ella todo cambia. En lugar de las metáforas de conflicto, competencia, genes egoístas, escalamiento de picos en los paisajes adaptativos... la evolución se ve como una danza. No tiene objetivo. Como Stephen Jay Gould dice:

[la evolución]no tiene propósito, no avanza, no hay sentido de dirección. Es una danza a través del morfoespacio, el espacio de las formas de los organismos (Goodwin Brian citado en [3] pp 16).

En resumen, el principal tópico de la biología teórica es el problema del origen de la forma biológica -punto de encuentro entre la biología del desarrollo y la biología de la evolución- La manera de proceder ante él, realizando modelos sobre los procesos biológicos basándose en los conceptos de *criticalidad*, *autoorganización*, *clases de universalidad dinámica*, *estados transitorios* y *asimetría de la información* y utilizando las herramientas de la experimentación *in silico*, redes complejas y el aparato matemático de la dinámica no lineal.

Como fruto y síntesis de todo este trabajo, mi propia definición de vida es la siguiente:

La vida es una cascada de eventos de autoorganización hacia la zona crítica, cuyo resultado es la construcción de sistemas autopoyéticos (se regeneran a sí mismos mediante flujos de energía en los que ciclos autocatalíticos con información, extraen energía y construyen estructuras internas, propiciando el aumento de entropía en sus ambientes) y disipativos (sistemas abiertos que operan lejos del equilibrio termodinámico). Estos sistemas se caracterizan por partir de un estado inicial, que al sufrir rupturas de simetría, manifiestan cambios morfogenéticos que dan lugar a la formación de subsistemas cuasi descomponibles con estructura jerárquica. Esto lo realizan gracias a que sus partes constituyen una red compleja con intercambio asimétrico de información, lo cual conlleva la formación de estructuras modulares que operan al borde del caos en cada nivel, lo cual permite robustez ante las perturbaciones del medio ambiente, pero también plasticidad para adaptarse y realizar tareas de manera secuencial. Mientras se puedan dar los procesos mencionados anteriormente la base material es irrelevante.

Como reflexión final se tiene que el aspecto matemático es más fundamental que el de la estructura molecular para el entendimiento de los fenómenos biológicos, sin embargo, no es suficiente para proveer una confirmación experimental, por lo que las explicaciones satisfactorias para los problemas de la biología teórica solamente podrán provenir de una síntesis (posible en estos momentos) de aspectos materiales y matemáticos, que vendría a fraguarse dentro de la teoría de los sistemas complejos.

Bibliografía

- [1] Afraimovich Valentin et al (2008): "Winnerless competition principle and prediction of transient dynamis in a Lotka-Volterra Model", en ,*Chaos*,Vol 18, No 6,1195-1208 URL: http://chaos.aip.org/chaoeh/v18/i4/p043103_s1?view=fulltext&display=print&bypassSSO=1.
- [2] Afraimovich Valentin et al (2010): "Transients versus attractors in complex networks", en ,*International Journal of Bifurcation and Chaos*,Vol 20, No 6,1653-1675.
- [3] Aldama Alberto et al (2010): "D'Arcy Wentworth Thompson (1860-1948)", en ,*Ludus Vitalis*, Vol XVIII, No 35, (En prensa).
- [4] Ball Philip (2006): *Critical Mass: How one thing leads to another*. Nueva York. Ferrar,Straus and Giroux.
- [5] Balleza et al (2008): "Critical Dynamics in Genetic Regulatory Networks: Examples from Four Kingdoms", en , *PLoS ONE*, Vol 3, No 6,1-10.
- [6] Bak Per et Sneppen Kim (1993): "Punctuated Equilibrium and Criticality in a Simple Model of Evolution", en , *Physical Review Letters* (Vol 71), No 24,4083-4086.
- [7] Bak, Per (1997): *How Nature Works. The Science of Self-organized Criticality*. Nueva York. Oxford University Press.
- [8] Bak, P et Paczuski M.(2009): "Colloquium Paper", en , *Proc. Natl. Acad. Sci*, Vol 92, No 15 , 6689-6696.
- [9] Bertalanffy, Ludwig von (1968): *General System Theory. Foundations, Development, Applications*. Nueva York. George Braziller.

- [10] Brooks Daniel R. & Wiley E.O. (1986): *Toward a Unified Theory of Biology*, Chicago, The university of Chicago .
- [11] Chaos Cador Alvaro (2010): *Importancia biológica y evolutiva de la estructura y de la dinámica de redes genéticas pequeñas: modelos de simulación inspirados en redes reales*. Tesis doctoral UNAM, México, D.F.
- [12] Chuong Cheng-Min & Richardson Michael (2009a): *Pattern formation today*, en *Int.J.Dev.Biol*, No 53, 653-658 .
- [13] Chuong Cheng-Min et al (2009b): "Reptile scale paradigm: Evo-Devo, pattern formation and regeneration", en *Int.J.Dev.Biol*, No 53, 813-826 .
- [14] Cocho, Germinal. (2002): "Ernst Mayr, la teoría sintética de la evolución natural y una nueva visión del azar y la necesidad" en *Clásicos de la biología matemática*. (Sánchez Garduño, F., P. Miramontes y J.L. Gutiérrez, Coord.), México, CEIICH-UNAM-Siglo XXI. (pp. 11-21).
- [15] Cocho Gil, Germinal; José Luis Gutiérrez S y Pedro Miramontes (2007): "La evolución biológica desde la perspectiva de los sistemas complejos", en *La interdisciplina y las grandes teorías del mundo moderno*, México, CEIICH-UNAM, Colección Debate y Reflexión, 151-180.
- [16] Collado, S. (2008): *teoría del Diseño Inteligente (Intelligent Design)*, en Fernández Labastida, F. - Mercado, J. A. (editores), *Philosophica: Enciclopedia filosófica on line* URL: [http://www.philosophica.info/archivo/2008/voces/disenoInteligente/Diseno inteligente.html](http://www.philosophica.info/archivo/2008/voces/disenoInteligente/Diseno%20inteligente.html)
- [17] Cummings, F.W. (1994): "Aspects of growth and form", en *Physica D*, No 79, 149-163.
- [18] Cyganowski et al. (2001): *From Elementary Probability to Stochastic Differential Equations with Maple*, Berlin, Springer.
- [19] Garcia, T. (2005): *Evolución, desarrollo y (auto)organización. Un estudio sobre los principios filosóficos de la evo-devo*. Tesis doctoral Universidad del País Vasco. Don Ostia- San Sebastian .
- [20] Gierer Alfred. (1981): "Generation of biological patterns and form: Some physical, mathematical, and logical aspects. Prog. Biophys. molec.", en *Biol*, No 37, 1-47.

- [21] Gierer Alfred.(2002): "Theoretical approaches to holistic biological features: Pattern formation , neural networks and the brain-mind relation" ,en ,*J.Biosci*, No 27, 195-205.
- [22] Goodwin Brian C.(1999): "D'Arcy Thompson and the Problem of Biological Form", en , *On Growth and Form: Spatio-temporal Pattern Formation in Biology*, Editores: M.A.J. Chaplain, C.D. Singh y J.C McLachlan, New York,John Wiley & son, LTD,395-401.
- [23] Harris Mathew P et al (2005): "Molecular evidence for an activator-inhibitor mechanism in development of embryonic feather branching", en ,*PNAS*,Vol 102, No 33,11734-11739.
- [24] Headon D.J. et Painter K.J. (2009) : "Stippling the Skin: Generation of Anatomical Periodicity by *Reaction – Difusion* Mechanism", en ,*Math.Model.Nat.Phenom*,Vol 4, No 6, 1-20.
- [25] Kant Immanuel (1993): *principios matemáticos de la ciencia de la naturaleza* , México, Universidad Autónoma de México.
- [26] Kauffman,S.A. (1961) : *At Home in the Universe. The search for the laws of Self-Organisation and Complexity*,New York , Oxford University Press.
- [27] Kuhn T.S (1993):*La estructura de las revoluciones científicas*, México, Fondo de cultura económica.
- [28] Maini Philip.K. (1999): "Some Mathematical Models for Biological Pattern Formation" en *On Growth and Form: Spatio-temporal Pattern Formation in Biology*, Editores: M.A.J. Chaplain, C.D. Singh y J.C McLachlan, New York,Wiley & son, LTD, 111-128.
- [29] Mainzer, K. (2007): *Thinking in Complexity. The computational dynamics of Matter, Mind and Mankind. M*,New York ,Springer 5th edition .
- [30] Mandelbrot, Benoît (1997): *La geometría fractal de la naturaleza*, Barcelona, Tusquets.
- [31] Martínez Maximiliano (2009): "Los constreñimientos del desarrollo y la integración EvoDevo: precisiones y distinciones entorno al tema", en , *Acta biol.Colomb*, No 14, 151-168.

- [32] Maturana Humberto & Varela Francisco (1984): *El árbol del conocimiento: Las bases biológicas del entendimiento Humano*, Santiago de Chile, Editorial Universitaria S.A.
- [33] Meinhardt Hans (1978): "Space-dependent Cell Determination Under the control of a Morphogen Gradient", en, *J.theor.Biol.*, No 74, 307-321.
- [34] Meinhardt Hans (1995): *The Algorithmic Beauty of Sea Shells*, Berlin, Springer.
- [35] Meinhardt Hans (1999): "On Pattern and Growth" en *On Growth and Form: Spatio-temporal Pattern Formation in Biology*, Editores: M.A.J. Chaplain, C.D. Singh y J.C McLachlan, New York, Wiley & son, LTD, 129-146.
- [36] Méndez Rodrigo (2005): "La evolución biológica como sistema autoorganizado, dinámicas no lineales y sistemas biológicos", en, *Ciencias*, No 79, 26-34 .
- [37] Morris, R. (2001): *The evolutionists. The struggle for Darwin's soul*, New York. Oxford University Press, W.H Freeman and Company.
- [38] O'Higgins Paul (1999): *On Pattern and Form* en *On Growth and Form: Spatio-temporal Pattern Formation in Biology*, Editores: M.A.J. Chaplain, C.D. Singh y J.C McLachlan, New York, Wiley & son, LTD, 374-393 .
- [39] Padilla Pablo and Miramontes Pedro. (2006): "A Theoretical Framework for Defining Some Concepts in Evolution" , en , *Rivista di Biologia/ Biology Forum*, No 99, 273-286.
- [40] Pargellis Andrew (2003): *Self-organizing Genetic Codes and the Emergence of Digital Life*, en, *Complexity*, Vol 8, No 4, Wiley Periodicals, 69-78.
- [41] Pispa Johanna et Thesleff Irma. (2003): "Mechanisms of ectodermal organogenesis", en , *Developmental Biology*, No 262 , 195- 205.
- [42] P.Alberch & Gale A Emily (1983): "Size dependence Turing the development of the amphibian foot. Colchicine-induced digital loss and reduction", en , *J. Embryol exp Morph* , No 76 , 177-197 .

- [43] Ray, T. (1993): *How I created life in a virtual universe*, en, URL: <http://life.ou.edu/pubs/nathist/>
- [44] Sekimura Toshio (1999): "Diversity in Pattern and Form of Biological Systems and Evolution: A Theoretical Approach", en , *On Pattern and en On Growth and Form: Spatio-temporal Pattern Formation in Biology*, Editores: M.A.J. Chaplain, C.D. Singh y J.C McLachlan, New York, Wiley & son, LTD, 149-154.
- [45] Simon Herbert (2006): *Las ciencias de lo artificial*, Colección *La razón áurea*, Serie *Obras Clave*, n1, Granada .
- [46] Slack Jonathan M.W. (2002): "Perspectives", en, *Nature*, No 3, 889-895 .
- [47] Solé, Goodwin (2000): *Sings of life, How complexity pervades biology*, New York , Basic Books .
- [48] Stern Claudio D. (2004): "The chick Embryo-past, present and future as a model system in developmental biology", en , *Mechanisms of Development*, No 121, 1011-1013.
- [49] Summerbell Dennis (1981): "Evidence for regulation of growth, size and pattern in the developing chick limb bud", en , *Mechanisms of Development*, No 65, 129-150 .
- [50] Thompson, D'Arcy Wentworth. (1992): *On Growth and Form*. Nueva York. Dover.
- [51] Vega Ernesto (2000): "Ecología, arcos de vegetación y sistemas complejos", en , *Ciencias*, No 59 , 24-31 .
- [52] Velázquez, H. (2007): *¿Qué es la naturaleza? introducción filosófica a la Historia de la ciencia*, México, Editorial Porrúa .
- [53] Vico et al (1998): "Dynamic Study of the Extraembryonic Vascular Network of the Chick Embryo by Fractal Analysis" , en , *J.theor.Biol* , No 195 , 523-532 .
- [54] Waddington C.H. et al (1968) : *Towards a Theoretical Biology* , 1. *Prolegomena*, Edinburgh, Edinburgh University Press.
- [55] Waddington C.H. et al (1970) : *Hacia una biología teorica*, Madrid, Alianza.

- [56] Wagner Andreas (1994): "The large Scale-Structure of Metabolic Networks:A Glimpse at life's Origin?" , en, *Complexity*, Vol 8, No 1, Wiley Periodicals, 15-19.



IMPRESA DIGITAL

IMPRESA OFFSET PLOTADO TESIS

Medicina 56, Esq. Medicina

Copilco Universidad

C.P. 04360, Coyoacan, México, D.F.

TEL. 5659 0009

impresadigital@prodigy.net.mx

Coordinación de Certificación y Registro

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México

Nada Humano me es ajeno