
ONTOGENIA Y FISIONOMÍA DEL PAISAJE EPIGENÉTICO: UN MODELO GENERAL PARA EXPLICAR SISTEMAS EN DESARROLLO

Ontogeny and Physiognomy of the Epigenetic Landscape: A General Model to Explain Developmental Systems

LUKAS TAMAYO-ORREGO, M.D.

Molecular Biology of Neural Development, Institut de Recherches
Cliniques de Montréal (IRCM) and McGill University Integrated
Program in Neuroscience. Montreal, Canada.

110 Pine Avenue West. Montreal. H2W 1R7. Canada.

Tel.: 514 987 5784. lukas.tamayo@mail.mcgill.ca

Presentado 5 de diciembre de 2011, aceptado 16 de noviembre de 2012, correcciones 7 de enero de 2013.

RESUMEN

El paisaje epigenético es una metáfora gráfica propuesta por Conrad H. Waddington para explicar el desarrollo de los organismos mediante la imagen de un paisaje compuesto por una superficie ondulante con cimas y valles, que representan las vías por las cuales se desplazan las células del organismo en su proceso de diferenciación. C.H. Waddington, considerado como el padre de la epigenética, es notable por sus aportes teóricos, que incluyen las nociones de asimilación genética, la canalización del desarrollo y el epi-genotipo. Estas ideas surgieron a partir de estudios experimentales en biología del desarrollo, los cuales resultaron en el descubrimiento del “organizador” en embriones de aves y, posteriormente, de fenocopias inducidas por factores ambientales en *Drosophila*. En el presente artículo se presenta una interpretación del paisaje epigenético y conceptos relacionados, que ponen en evidencia el poder heurístico de este modelo y su importancia para la biología contemporánea. Este trabajo es un homenaje a la vida de C. H. Waddington, cuya obra continúa siendo de gran actualidad.

Palabras clave: asimilación genética, canalización del desarrollo, diferenciación celular, epi-genotipo, paisaje epigenético, Waddington.

ABSTRACT

The epigenetic landscape is a graphic metaphor proposed by Conrad H. Waddington to explain the development of organisms and their parts. It is depicted as a wavy surface with summits and descending valleys, representing the paths followed by cells along their differentiation process, as part of organismal development. Conrad H. Waddington, regarded as the father of epigenetics, stands out for his theoretical contributions, that include the notions of genetic assimilation, canalization of development and epi-genotype. These ideas were inspired by experimental works in developmental biology, that lead to

the discovery of the organizer in bird embryos, as well as environmentally-induced phenocopies in *Drosophila*. In the current essay, I present an interpretation of the epigenetic landscape and related concepts that highlight the heuristic power of this model and its importance for contemporary biology. This work is a tribute to the life of C. H. Waddington, whose work is still of great significance.

Keywords: canalization of development, cell differentiation, epigenetic landscape, epigenotype, genetic assimilation, Waddington.

INTRODUCCIÓN

Conrad H. Waddington trató de unificar la biología del desarrollo, la genética y la evolución a partir de sus estudios teóricos y experimentales, la mayor parte de los cuales fueron publicados entre 1930 y 1970 (Gilbert, 1991). Dichos estudios fueron únicos y se pueden considerar como precursores de la biología evolutiva y del desarrollo. A continuación se presenta una reflexión sobre el origen intelectual y el funcionamiento del Paisaje Epigenético, metáfora formulada por Conrad Hal Waddington en el primer tercio del siglo XX, para explicar de forma gráfica el proceso general de desarrollo y diferenciación de los organismos. Posteriormente se analizarán los fenómenos de “canalización del desarrollo”, “asimilación genética” y “competencia”, y se realizará un comentario breve sobre la relación existente entre este modelo y la termodinámica. Todos estos conceptos fueron formulados por Waddington con la intención de comprender el fenómeno crucial del desarrollo sin reducirlo a la genética (Gilbert, 2000), motivo por el cual se le considera como el padre de la epigenética.

EPIGENÉTICA COMO REACCIÓN

La epigenética estudia lo que la genética ignora
Michel Morange

Las relaciones entre la genética y la embriología, y la distancia entre estas disciplinas a principios del siglo XX fueron esenciales en la vida intelectual de Waddington, quien comenzó a elaborar un edificio teórico para explicar el desarrollo embrionario, fenómeno que consideró como el más sorprendente de toda la naturaleza: “*Embryos are about the most seductive objects in nature to the mind capable of wonder and curiosity*” (Waddington, 1935). El término “epigenética” fue una de las más importantes invenciones teóricas de Conrad Waddington. Los razonamientos que justifican este nuevo concepto surgieron a raíz de varios experimentos sobre la inducción en embriones. El concepto de inducción embrionaria proviene de los trabajos de Spemann y Mangold en anfibios, quienes observaron que al transplantar la región del blastóporo (conocida como organizador), se alteraba el desarrollo de las regiones circundantes del embrión receptor (Robertson, 1977). Waddington descubrió este fenómeno en aves, y postuló la existencia de un periodo de “competencia” correspondiente a una fase de susceptibilidad genética durante la cual las células embrionarias responden al inductor. Posteriormente, Waddington continuó sus estudios para dilucidar la naturaleza química del “evocador” mediante esfuerzos infructuosos que solo comenzaron a dar resultados en recientes décadas (Slack, 2005). Acorde

con lo anterior, la epigenética fue propuesta para designar el análisis causal de los procesos de desarrollo, es decir, una “nueva ciencia” cuyo objetivo es el estudio de los mecanismos precisos por medio de los cuales el genotipo da origen al fenotipo. Esta concepción es heredera de la teoría clásica de la epigénesis (Morange, 2005) y de la “mecánica del desarrollo” defendida por los embriólogos alemanes (especialmente Roux).

Además, aunque pareciera paradójico para sus opositores, la ontogenia intelectual de Waddington fue influenciada por el importante genetista T.H. Morgan, quien comenzó su carrera como embriólogo:

“He [Morgan] firmly advocated the point... that the fundamental agents that bring about embryonic development are the genes, and the only finally satisfactory theory of embryology must be a theory of how the activity of genes is controlled” (Waddington, 1966, p. 18).

Una de las concepciones más importantes de Waddington sobre la epigenética, perfectamente ejemplificada por el paisaje epigenético, es la interacción entre el organismo, los genes y el ambiente durante el desarrollo, de modo que el modelo permite representar las influencias ambientales en el desarrollo y la expresión génica, criticando así la comprensión unidireccional de la relación entre gen y producto de expresión. Sin embargo, Waddington nunca definió la epigenética de una sola forma sino que utilizó dicho concepto para oponerse a los intelectuales de la época, es decir, como reacción a las insuficiencias de la genética para explicar el desarrollo (Morange, 2002). Por ejemplo, muchos de los problemas que enfrentó la escuela francesa de la biología molecular (representada por André Lwoff, François Jacob y Jacques Monod) eran cuestiones epigenéticas genuinas, las cuales fueron reducidas o explicadas por el modelo del Operón. Igualmente, los estudios en epigenética fueron posteriores y secundarios a la formulación de la noción de “programa genético” y a la enunciación del dogma central de la biología molecular (Morange, 2002).

Este tipo de concepciones epigenetistas son vistas con aire de herejía por parte del neodarwinismo, principalmente porque evocan ideas lamarckianas (Vermuza, 2003). Pero esta no es la única razón por la cual Waddington es encasillado en el “neolamarckismo”; conceptos y experimentos como el de asimilación genética, considerado por Waddington como una forma de *efecto Baldwin* (es decir, compatible con una explicación darwiniana), y que rememoran “la herencia de los caracteres adquiridos”, han contribuido a esta imagen. No obstante, el reconocimiento de la existencia de mecanismos de herencia epigenéticos no debe entenderse como un retorno al lamarckismo; más bien, debe pensarse que la intención de Waddington y sus herederos intelectuales era la explicación del desarrollo y la búsqueda de sus causas como un problema básico de la biología, diferente al problema de la evolución de los organismos.

El término epigenética, no obstante, tiene múltiples significados en la actualidad y comenzó a ser utilizado con mayor frecuencia a partir de la década de los años 90. La definición corriente de epigenética es “el estudio de cambios en la función génica heredables mitótica o meióticamente que no pueden ser explicados por cambios en la secuencia de ADN” (Russo *et al.*, 1996), o simplemente el estudio de los mecanismos por medio de los cuales los genes ejercen sus efectos fenotípicos (King *et al.*, 2006). Otro sentido para la epigenética, dominante en la actualidad, es el estudio de los procesos que regulan la

actividad génica por medio de modificaciones postraduccionales, la metilación del ADN o cambios cromatínicos como las modificaciones de histonas (Morange, 2005). Las publicaciones más recientes sobre el tema han abordado la epigenética de una forma más completa, reconociendo su importancia práctica y teórica en biología, así como las similitudes entre la concepción de Waddington y las conceptualizaciones “divergentes”, como el reconocimiento de vías alternativas de desarrollo, la existencia de redes complejas en los procesos de desarrollo, la estabilidad y plasticidad fenotípicas, y la influencia del medio ambiente en los organismos a lo largo de su desarrollo (Jablonka y Lamb, 2002).

EPIGENÉTICA COMO SÍNTESIS

De las dos tradiciones biológicas más importantes que explican el desarrollo de los organismos (la epigénesis y el preformacionismo), Waddington realizó una síntesis equitativa con la cual trató de zanjar las diferencias; prueba de esto es la composición original del término: “epigenética” = “epigenesis + genética”. Esta es la llamada ecuación de Waddington (van Speybroeck, 2002) y, debido a que él asimiló la genética al preformacionismo, puede decirse que sintetizó el debate de los siglos XVII - XX de la biología europea:

“We know that a fertilized egg contains some preformed elements — namely, the genes and a certain number of different regions of cytoplasm — and we know that during development these interact in epigenetic processes to produce final adult characters and features that are not individually represented in the egg. We see, therefore, that both preformation and epigenesis are involved in embryonic development...” (Waddington, citado en van Speybroeck, 2002, p. 67).

La virtud más grande de la síntesis de Waddington es su holismo: la epigenética busca explicar el desarrollo sin reducirlo al estudio de los genes (“genocentrismo”), pero al mismo tiempo considera la genética como el fundamento o el punto de partida para el estudio del desarrollo — quienes critican a Waddington dicen que desplaza la atención de lo genético a lo no genético. En las teorías y experimentos de Waddington la genética no jugó un papel menor, ni fue construida para ser refutada, sino que fue fundamental, pues por primera vez la embriología dependía de la genética y no de argumentos trascendentales. El descubrimiento de los genes homeóticos y su función en el desarrollo y segmentación embrionaria puede considerarse un paso adelante en el programa de la epigenética (el descubrimiento de nuevos genes esenciales que guían el desarrollo no constituyen un ejemplo de preformacionismo, puesto que dichos genes no determinan desarrollo, sino que lo hacen posible. Múltiples mecanismos epigenéticos, como las modificaciones de la cromatina, regulan la activación de los genes en cuestión).

Una forma de ver esto es otra aproximación de Waddington para comprender el desarrollo, en la cual: “genotipo + epigenotipo = fenotipo” (van Speybroeck, 2002); esta es una forma resumida de comprender la producción de un fenotipo como el resultado de interacciones genéticas y epigenéticas durante el proceso de desarrollo. La distinción genotipo-fenotipo responde a la doctrina de la continuidad del plasma germinal de August Weismann, ideada para refutar cualquier asomo de lamarckismo. Según esta distinción, existe una transferencia inequitativa de la “sustancia hereditaria” de la línea

germinal hacia las células somáticas, pero nunca en sentido inverso. La “invención” de un nivel intermedio entre los anteriores, el “epigenotipo” de Waddington, abre la posibilidad de una comunicación bidireccional entre el fenotipo y el genotipo. Es por esto que las teorías de Waddington evocan ideas lamarckianas, pero si se analiza la ecuación con atención, se puede ver que esta afirma únicamente que el fenotipo es el resultado no solo de interacciones genéticas sino también de otras llamadas epigenéticas; nunca se afirma que el genotipo se modifica por acción de estas interacciones.

Es posible que la relativa poca importancia que se concedió a Waddington durante el periodo de la síntesis moderna o el neodarwinismo (que fue también su periodo de máxima producción intelectual), se deba a que, en sus concepciones evolutivas, él no consideró la selección natural como el factor omnipotente de cambio. Gould ha mencionado los posibles factores por los cuales Waddington nunca apareció como una figura importante en el darwinismo del siglo XX; el más importante de ellos es el endurecimiento de la síntesis moderna, es decir la restricción de la teoría evolutiva a la genética de poblaciones y el rechazo de argumentos antiadaptacionistas (Gould, 2002). Sin embargo, estas explicaciones alternas están reemergiendo bajo el nombre de biología evolutiva del desarrollo o *evo-devo*.

Otra faceta fundamental de la epigenética en Waddington fue la postura y relación de esta con otras disciplinas como la biología del desarrollo o la ecología. De vital importancia es establecer la diferencia de enfoques entre la biología del desarrollo y la epigenética: mientras la primera trata de establecer el acoplamiento entre las variaciones genotípicas y fenotípicas, de una forma más o menos lineal, la segunda intenta explicar por qué estos dos tipos de variaciones muchas veces no están acoplados (Jablonka y Lamb, 2002); la búsqueda de estas explicaciones implica la necesidad de utilizar aproximaciones desde la biología de sistemas, que permitan abordar estos problemas en los cuales la causalidad no es lineal. El paisaje epigenético es una de ellas y se presenta a continuación.

ONTOGENIA DEL PAISAJE EPIGENÉTICO

El paisaje epigenético fue una contribución completamente original para la biología del desarrollo, aunque la idea fue derivada del “fitness landscape” o paisaje de aptitud de Sewall Wright, el cual fue aplicado a la teoría de la evolución. Este es un espacio multidimensional en el cual la superficie con múltiples picos representa el espacio matemático de los genotipos posibles y la altura de cada pico representa la aptitud o *fitness* de los organismos. La imagen de Wright fue usada principalmente para argumentar que habría picos locales de aptitud, a partir de los cuales los organismos no podrían alcanzar fácilmente picos más altos, así que tendrían que transcurrir por caminos de menor aptitud, formando un “paisaje” con picos, laderas y valles.

En el libro de Waddington de los años treinta, *How Animals Develop?*, el autor presentó un sugestivo dibujo (Fig. 1), que parece ser un precursor del paisaje epigenético: se trata de una fotografía de la estación de trenes *Whitemoor Marshalling Yard* en la cual aparece un puesto de control donde se estacionan vagones, los cuales son dirigidos por rieles diferentes, colina abajo. Se aprecian puntos de bifurcación, de forma que en el horizonte se ve una imagen como las ramas de un árbol o los valles de un paisaje. En esta época Waddington todavía no había formulado la noción del paisaje epigenético, pero en la descripción de la fotografía afirmó:

“Think of a big railway sorting yard... You are looking an incline called the Hump. The wagons are pushed over the Hump and go running downhill and are sorted out by the systems of points into the various sidings. Now an embryo is in some ways analogous to a set of trucks sliding down the Hump. The first point, which you see just in front of the nearest two trucks in the picture, is the primary organization centre, and shunts of one set of trucks to the left, to become skin, and another set to the right, to become neural plate. The next set of points are the secondary organizers [...] and they again sort out the neural plate trucks into brain trucks and spinal cord trucks, and the skin trucks into lens and epidermis trucks. And so on through all the sets of points, representing all the organizers, till the final trains are made up in the sidings, or, as we may say, the final organs are developed from the embryo.”

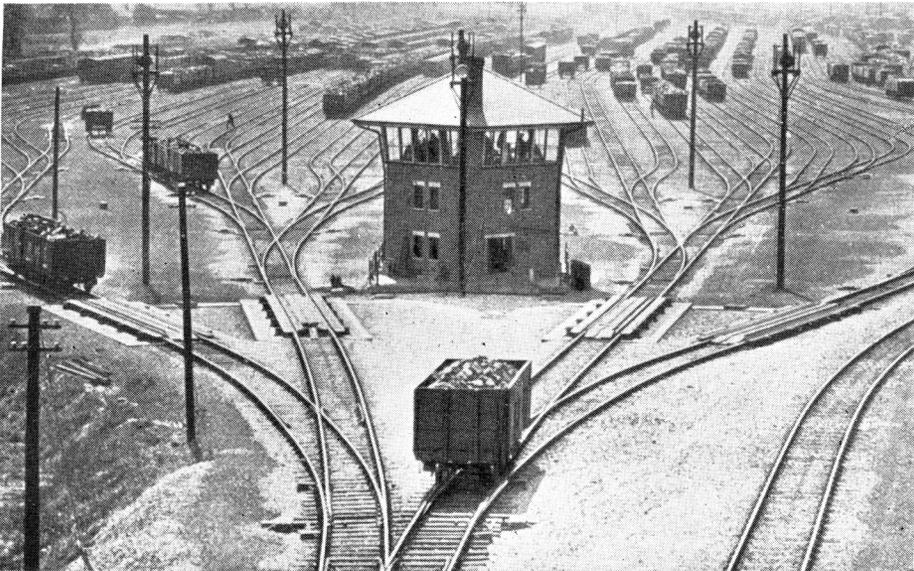


Figura 1. *Whitemoor Marshalling Yard, L.N.E.R.* (Tomado de *How Animals Develop*, 1935. p. 96).

En 1940, Waddington presentó por primera vez la propuesta del paisaje epigenético, con un dibujo que, como se ve, funciona de la misma forma que los vagones en la colina; en este caso, una esfera rueda por los valles del paisaje (Fig. 2).

FISIONOMÍA DEL PAISAJE: UNA METÁFORA DE LA EPIGENÉTICA

El paisaje epigenético, formulado por Waddington en 1940 en su libro *Organisers and genes*, es un modelo visual o descripción de las propiedades de un sistema, en el cual aparecen las vías estables del desarrollo y los procesos de “toma de decisiones” durante el mismo (Slack, 2002), así como la intervención de complejos sistemas genéticos e interacciones reguladoras en la configuración de dichas vías de desarrollo (Jablonka y Lamb, 2005). El paisaje se compone de una superficie con pliegues, con unos valles más profundos que otros, separados por montañas. La esfera, localizada en la parte más alta y distante

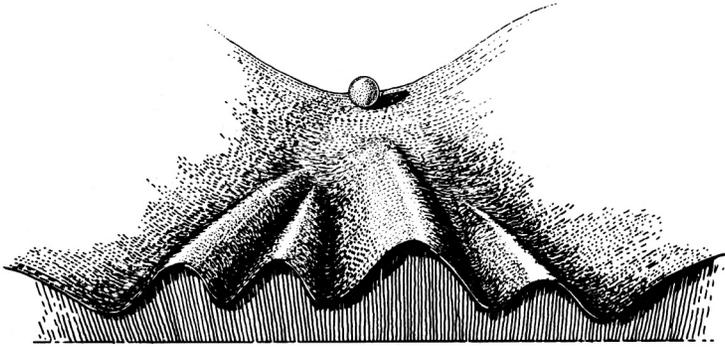


Figura 2. Paisaje epigenético. Tomado de Waddington (1966).

representa una célula o parte de un organismo (embrión) que debe recorrer el paisaje por un valle¹ hasta completar su desarrollo, de un estadio inmaduro a uno diferenciado (van Speybroeck, 2002). Cuando la esfera llega a una bifurcación se está representando un instante de toma de decisiones, en el cual hay dos posibilidades; pero debido a que siempre hay un valle más profundo, la esfera tiene la tendencia a rodar por él; se puede decir entonces que la esfera está “canalizada”. En palabras de Waddington:

“One can make a mental picture of the situation by thinking of the development of a particular part of an egg as a ball running down a valley. It will, of course, tend to run down to the bottom of the valley, and if something temporarily pushes it up to one side, it will again have a tendency to run down to the bottom and finally finish up in its normal place. If one thinks of all the different parts of the egg, developing into wings, eyes, legs, and so on, one would have to represent the whole system by a series of different valleys, all starting out from the fertilized egg but gradually diverging and finishing up at a number of different adult organs. Such a mental picture has been called the “epigenetic landscape”.” (Waddington, 1966, p. 49).

Por tanto, cada bifurcación corresponde a un “organizador”, que dirige el destino de cada región. Aunque siempre se habla de “el paisaje”, el modelo señala más bien que cada región de un embrión en desarrollo, representada por una esfera, tiene su propio paisaje epigenético, por lo cual el desarrollo de un organismo completo es un conjunto de paisajes.

Pero, ¿qué determina la topografía del paisaje?. Para Waddington, el paisaje es un espacio multidimensional enclavado en el metabolismo celular; así, en otra de sus ilustraciones, aparece la configuración del paisaje por debajo de su superficie, con las relaciones hipotéticas entre los genes anclados en la parte inferior, unidos a la superficie irregular del paisaje por medio de cuerdas, de forma que se establece una red. La redun-

¹ Cada valle o camino permitido fue llamado creodo (*chreode*) por Waddington, nombre que aunque no se usa, es muy significativo, pues proviene de los vocablos griegos “*chre*”, necesidad y “*hodos*”, trayectoria.

dancia de la red genética explica los efectos discretos de los genes que, de forma individual, no tienen la capacidad de alterar la topografía del paisaje²; Waddington reconoció (en *The Strategy of the Genes*) que no existe una relación simple entre un gen y su efecto fenotípico porque si la mutación de un gen altera o suprime la tensión de una cuerda, la magnitud o intensidad del cambio en el ondulado de la superficie depende de las interacciones con las otras cuerdas³. Esta noción difiere notablemente de la doctrina “un gen, un enzima”, de Beadle y Tatum, en la cual la relación entre genes y productos es lineal (van Speybroeck, 2002). Sin embargo, es posible que un conjunto de genes al mismo tiempo, o genes reguladores, acompañados o no de modificaciones ambientales (que actúan sobre la superficie del paisaje), puedan producir una alteración significativa de la topografía que cambie el destino de la esfera, es decir, de la célula en proceso de diferenciación (Slack, 2002). Waddington describió este tipo de interacciones entre el ambiente, el organismo en desarrollo y sus genes, con el término (ya usado en la época) de retroalimentación — *feedback* (Waddington, 1966). Por tanto, el paisaje es un modelo algorítmico y dicotómico que, además de las posibilidades de elección binaria, incorpora las variables que intervienen en la elección (cambios topográficos tanto ambientales como genéticos).

El modelo explicativo del paisaje dicta que a partir de la masa indiferenciada del embrión, cada parte recorrerá un camino específico hasta convertirse en un órgano determinado, por ejemplo, un ojo o parte de éste. Waddington utilizó los términos histogénesis, organogénesis (o regionalización) y morfogénesis para distinguir, respectivamente, los procesos de diferenciación en tiempo, espacio y forma (Waddington, 1966; van Speybroeck, 2002); en la primera, de naturaleza química, se forman los tejidos (sustancia), en la segunda se diferencian los órganos, y en la tercera, para la que utilizó también el término “individuación”, se forman los tejidos en estructuras coherentes por la intervención de fuerzas mecánicas. Estas tres categorías de diferenciación embrionaria fueron propuestas por Waddington porque conllevan distintas formas de explicación, aunque ocurren simultáneamente y en conexión íntima. Según la naturaleza de estos procesos de diferenciación, es difícil intervenir una parte específica del embrión para que finalice en un destino intermedio, en términos de Waddington:

“An organ or tissue is formed by a sequence of changes which can be called the “epigenetic path” leading to it. In a normal egg which contains the genes usually found in the wild individuals of the species, these paths are rather definitely distinct from one another, so that a developing mass of tissue turns either into a leg or into a wing, say, but it is difficult to persuade it to become something intermediate. And also each path is “canalized”, or protected by threshold reactions so that if the development is mildly disturbed it nevertheless tends to regulate back to the normal end-result”. (Citado en Robertson, 1977; p. 593).

² Los estudios con organismos *knockout* en los cuales se suprime un gen totalmente han mostrado que en muchos casos el fenotipo no se altera. Este fenómeno es perfectamente bien explicado por el paisaje epigenético (Jablonka y Lamb, 2005).

³ Se conoce como epistasia a estas relaciones múltiples, no recíprocas entre los genes, en las cuales un gen puede enmascarar la expresión de otros (Mayr, 2002).

Waddington acuñó el término “homeorresis” (flujo estable) para designar este fenómeno en el cual hay estabilidad en el tiempo; si un sistema homeorrésico sufre una perturbación, es posible que retorne al camino inicial, pero no en el momento en el que ocurrió la perturbación sino en el que debería estar en el momento actual (van Speybroeck, 2002). En el análisis del desarrollo el concepto de homeostasis (de Bernard) debe reinterpretarse mediante la introducción de variables temporales; por ejemplo, el término homeorresis se usa de rutina en endocrinología para designar el proceso conocido como crecimiento de recuperación, que consiste en el recobro de la talla o tasa de crecimiento en pacientes que tenían talla baja, de forma que alcanzan su percentil (camino) inicial en la curva de crecimiento según la edad. Es decir, pacientes que habían sufrido una desviación de su recorrido normal, se recuperan y alcanzan un estado normal para la edad. El término alostasis se ha usado en el mismo sentido, como proceso adaptativo que mantiene la estabilidad a través del cambio (Lackie, 2007).

“CANALIZACIÓN DEL DESARROLLO”

El fenómeno mencionado en el pasaje anterior de llama desde entonces “canalización del desarrollo” y consiste en la propiedad que poseen los organismos para producir un fenotipo final estable o único a pesar de las perturbaciones ambientales y genéticas (Scharloo, 1991). Volviendo al paisaje, la esfera desciende por el canal más profundo; la forma de la superficie de los valles está determinada por las redes genéticas subyacentes y es muy estable frente a cambios mutacionales o ambientales, los cuales son amortiguados.

Algunas observaciones influyeron en la génesis de esta explicación. Desde los tiempos de Darwin, era bien conocido que el fenotipo de los organismos salvajes era muy similar o estable entre distintos individuos, mientras que se encontraban mayores diferencias entre animales domésticos o individuos de cepas específicas de laboratorio cuya mutación se conocía, hecho aparentemente contraintuitivo. Esto llevó a Waddington a la siguiente explicación: el fenotipo se encuentra amortiguado o “canalizado” por la selección natural en las poblaciones naturales (Jablonka y Lamb, 2005). Como los organismos silvestres han vivido en el medio ambiente por generaciones, han sido “filtrados” por la selección natural de forma que los fenotipos inestables ya se han eliminado; por el contrario, en estado de domesticación las condiciones de selección se relajan preservando un mayor rango de variabilidad genética, que se manifiesta en fenotipos variables. Esta elaboración no solo muestra cómo el ambiente es determinante en el desarrollo orgánico, sino que soporta la idea según la cual la selección natural es fundamental para el mantenimiento de fenotipos estables.

La “canalización del desarrollo” también se conoce y acepta en la biología evolutiva como “estabilidad del desarrollo”, “robustez biológica” o “robustez del desarrollo”. Este fenómeno debe existir por simple lógica: la operación efectiva de la selección natural requiere mecanismos que mantengan el desarrollo fiel o estable (Fox-Keller, 2002), pues solo así los cambios genéticos se correlacionan con los fenotípicos y se hacen, por tanto, “visibles” para la selección natural. Esta se puede considerar como una propiedad emergente de los sistemas biológicos, y tiene una importancia inusitada en algunas situaciones que funcionan de forma opuesta: si un organismo mantiene un desarrollo estable, se pueden acumular variaciones genéticas de carácter neutro que permanecen

“ocultas” para la selección natural. Experimentos recientes de biología molecular, especialmente aquellos de Rutherford y Lindquist (1998), muestran que existen mecanismos del desarrollo que permiten amortiguar mutaciones. Por ejemplo, proteínas de choque térmico como la HSP90 ayudan al plegamiento normal de las proteínas, aun cuando aparecen mutaciones importantes que alteran la secuencia de aminoácidos. Cuando se reducen los niveles de HSP90 por medios genéticos o farmacológicos, aparecen variantes fenotípicas en las poblaciones, hecho que demuestra el papel de esta proteína en el amortiguamiento de los cambios genéticos y en el mantenimiento de un fenotipo final estable. Un análisis reciente de esta literatura sugiere que HSP90 es un factor genético importante en el control del amortiguamiento del desarrollo, pero se limita únicamente a algunos rasgos y es solo uno de varios mecanismos (Patterson y Klingenberg, 2007). Seguramente aparecerán muchos más ejemplos de amortiguadores del desarrollo en los próximos años.

Por tanto, parece sensato afirmar que existe evidencia empírica y teórica (ver Siegal y Bergman, 2002) contemporánea, que soporta el concepto de “canalización del desarrollo” elaborado por Waddington. Sin embargo, él llegó a esta conclusión a partir de varios experimentos concernientes a la polémica “asimilación genética”, noción que le dio importancia en biología evolutiva al concepto de “canalización” (Scharloo, 1991).

“ASIMILACIÓN GENÉTICA”

Es la fijación genética de una reacción fenotípica a un estímulo ambiental. En esta noción de “asimilación genética”, los cambios fenotípicos, desencadenados por un factor ambiental, ocurren antes que los genotípicos, y son asimilados por estos últimos. Estas ideas fueron postuladas por Waddington a partir de sus experimentos con mutantes de *Drosophila melanogaster*. Aunque todos los experimentos realizados siguieron la misma metodología presentada inicialmente en 1942 (Waddington, 1942), expondré uno posterior (Waddington, 1959a). Se seleccionaron tres cepas de *D. melanogaster* y se dejaron crecer en un medio con concentraciones de cloruro de sodio lo suficientemente altas como para matar a más del 60 % de las larvas. Esta condición se mantuvo en aumento por 21 generaciones, ajustando siempre las concentraciones de sal para que la mortalidad se mantuviera en el 60 %. Después se dispusieron los huevos de las últimas larvas en concentraciones diferentes de sal y se compararon con las cepas originarias, al mismo tiempo que se medía el tamaño de la papila anal de las larvas, pues se pensaba que esta intervenía en la homeostasis de la sal. Como resultado, las larvas que habían sido objeto de selección artificial, tuvieron una tasa de supervivencia mayor que las de control a concentraciones altas de sal, al tiempo que presentaban papilas anales de mayor tamaño en todas las concentraciones. Además, los cambios fenotípicos fueron totalmente heredables una vez suspendidas las condiciones hipertónicas. Como conclusión, Waddington señaló que la selección artificial aumentó la adaptabilidad por medio de la asimilación genética, es decir, la modificación resultante de un cambio ambiental sostenido se había fijado genéticamente. De acuerdo con Robertson (1977), el fenómeno se puede conceptualizar como la capacidad de respuesta a estímulos externos por reacciones del desarrollo que están bajo control genético; en caso de cambios que aumenten la aptitud de los individuos, estos serán seleccionados, al igual que sus genes.

Esta explicación se parece bastante a la “selección orgánica”, fenómeno más conocido como *efecto Baldwin*⁴. Waddington reconoció esta similitud y aceptó que la “asimilación” genética era una forma moderna del *efecto Baldwin*, a pesar de que en el momento en que realizó estos experimentos cruciales, él no conocía en detalle el trabajo de Baldwin (Robertson, 1977).

Uno de los puntos claves de este fenómeno se relaciona con la canalización del desarrollo. Si, según este principio, el desarrollo de los rasgos es estable y resistente a las perturbaciones, entonces puede ocurrir gran cantidad de variaciones genéticas que no se expresan, pues están amortiguadas y son invisibles para la selección natural. Se produce por tanto un desacople genotipo-fenotipo, que se puede ejemplificar en el paisaje epigenético y puede ser el origen de la asimilación genética: cuando hay cambios ambientales, se producen reacciones o cambios del desarrollo que se mantienen y pueden permitir la fijación de los cambios genéticos acumulados (West-Eberhard, 2005). Paradójicamente, el enmascaramiento de estas mutaciones aumenta las posibilidades potenciales de cambio evolutivo. En términos de Waddington, lo que ocurre es que un cambio ambiental radical, por medio de mecanismos epigenéticos (que tienen lugar entre los genes y la superficie del paisaje) expone la variación genética oculta que ya estaba presente en la población original, al afectar grupos de genes que intervienen en el desarrollo del carácter en cuestión (para un análisis detallado, ver Jablonka y Lamb, 2005, p. 260-265).

Durante este periodo de asimilación se genera un acoplamiento entre el genotipo que se está expresando y los rasgos fenotípicos nuevos y, si se mantienen las condiciones desencadenantes, la selección sexual (entre organismos con la variante), fija la combinación de alelos implicados en el desarrollo del rasgo, de forma que el estímulo inicial ya no es necesario ni suficiente. Lo que ocurre en este fenómeno no es la aparición de nuevas mutaciones ni de nuevos genes, ni el aumento de la tasa mutacional, sino un cambio en la expresión de un grupo de genes (previamente presente) que, en su conjunto, es capaz de producir el desarrollo de un nuevo rasgo coherente con el medio ambiente. Por tanto, el fenómeno aparentemente lamarckiano de la asimilación genética (de los caracteres adquiridos) es genuinamente darwiniano (Scharloo, 1991). No hay instrucción directa del medio ambiente, sino una mediación por un mecanismo epigenético. La aparición de un nuevo carácter por los mecanismos mencionados es fijada por la selección natural, de forma que ya no se necesita del estímulo ambiental inicial; en este sentido se puede considerar también el paisaje epigenético como un modelo gráfico del *efecto Baldwin*. Entonces, la asimilación genética implica un cambio de énfasis en cómo la evolución produce cambios adaptativos (Moczek, 2007).

“CANALIZACIÓN” Y PLASTICIDAD: LAS DOS CARAS DE LA MONEDA

Uno de los principales aportes del paisaje epigenético es la explicación gráfica de dos fenómenos fundamentales del desarrollo que tienen signo opuesto, pero también un

⁴ El efecto Baldwin consiste en la fijación genética de un comportamiento aprendido. En primer lugar debe aparecer una nueva presión ambiental que genera una adaptación comportamental de los organismos. Si la presión se mantiene por generaciones, entonces es posible la aparición de mutaciones coherentes con el cambio fenotípico, de forma que este se vuelve hereditario.

factor en común; en ambos los cambios genotípicos están desacoplados de los fenotípicos: la estabilidad y la plasticidad del desarrollo (Jablonka y Lamb, 2002). La primera propiedad (i.e. homeorresis o canalización para Waddington) hace referencia a la resistencia de los organismos durante su crecimiento y desarrollo para llegar al mismo fin (fenotipo) o para mantener la funcionalidad contra las perturbaciones externas (influencias ambientales) o internas (mutaciones). Esta es una propiedad de sistemas complejos con capacidad evolutiva (Kitano, 2004). En el paisaje, como ya se mencionó, hay más posibilidades de que una célula tome el camino del valle más profundo y se requiere de muchas influencias genéticas (mutaciones) y/o ambientales para modificar el camino del desarrollo, pues este se encuentra canalizado. Del mismo modo, la plasticidad del desarrollo encuentra su lugar en el paisaje, pero con el signo opuesto a la estabilidad, pues es posible que la configuración del paisaje cambie y la esfera tome un camino diferente al inicial, como ejemplifican Jablonka y Lamb (2005, p. 263). Para resaltar la dependencia de los procesos de estabilidad y plasticidad de las influencias genéticas, cito este aparte de Waddington (1959b), ya cerca del final de su obra:

“In multi-cellular organisms the development of tissues and organs commonly exhibits a balance between flexibility and inflexibility; while a sufficient external stress will cause development to diverge and reach some unusual end-result, there are counter-acting tendencies to attain the normal adult condition even in the face of disturbing influences. This condition, which has been referred to as the ‘canalization of development’, must be regarded as a result of the complex interactions between the numerous gene-controlled processes by which development is brought about”.

En síntesis, si el desarrollo está canalizado, se encuentra, en parte, desacoplado de los genes. Y cualquier cambio en el desenlace del desarrollo (plasticidad) sería también indiferente a los genes. Por esta misma razón, es factible la producción de cambios genéticos crípticos; pero cuando una nueva situación genera un cambio fenotípico que se correlaciona con las variaciones genéticas previas, vuelve a existir acoplamiento entre el fenotipo y el genotipo: es lo que ocurre en la asimilación genética.

EL CONCEPTO DE COMPETENCIA

Un concepto también esencial en Waddington es el de competencia, que hace referencia al periodo de tiempo en el cual las células del embrión responden al inductor y que corresponde aproximadamente a la gastrulación. Aquí de nuevo, se presenta el fenómeno de inestabilidad en el cual una pequeña perturbación puede desviar el camino del desarrollo (Kitano, 2004). En general, el concepto se aplica muy bien a todos los fenómenos de diferenciación, por ejemplo, la diferenciación a partir de células madre o la producción de clones celulares para la producción de anticuerpos. La idea de competencia, fundamental para el desarrollo del paisaje epigenético (Gilbert, 1991), surgió de experimentos sobre el inductor del tejido neural, en los cuales Waddington concluyó que el factor “neuralizante” ya estaba presente en ciertas células y que simplemente era activado por las sustancias inductoras. A partir de esta conclusión, Waddington se enfocó en el estudio de las células susceptibles o competentes en lugar de las células inductoras (Gilbert, 1991). Así, las células competentes se encontrarían canalizadas, pues

solo se requería un pequeño “empujón” del inductor neural para desencadenar su desarrollo. Nada alejado de la realidad (Slack, 2005).

TERMODINÁMICA

El paisaje epigenético puede comprenderse también en términos termodinámicos. Cada bifurcación de un valle es un nuevo punto crítico de inestabilidad a partir del cual es posible acceder a un nuevo estado (Prigogine y Stengers, 1997; Andrade, 2003); en estos puntos de inestabilidad, una perturbación infinitesimal es suficiente para orientar el sistema hacia un nuevo estado de atractor. A medida que el sistema recorre el diagrama de bifurcaciones (paisaje epigenético) de forma algorítmica, en una sucesión de inestabilidades y fluctuaciones, está produciendo su propia historia evolutiva o proceso de desarrollo. El proceso es irreversible y, con cada bifurcación, el sistema pasa a un estado de mayor diferenciación, es decir, a un estado energéticamente más estable. La inestabilidad parece ser el único mecanismo capaz de romper la simetría de un entorno inicialmente homogéneo (Prigogine y Stengers, 1997).

Se puede sugerir una correlación entre estos procesos de inestabilidad y los de plasticidad. En su libro *Organisers and Genes*, Waddington habla de fenómenos que llama “crisis epigenéticas”, los cuales corresponden a periodos de gran inestabilidad en el desarrollo. Estas crisis ocurren en ciertos momentos de mayor inestabilidad de la usual durante la organogénesis, de forma que pequeños disturbios en esos momentos precisos son capaces de producir grandes efectos en eventos posteriores (Robertson, 1977).

CONCLUSIÓN

Puede afirmarse que la descripción del paisaje epigenético es en realidad una metáfora de un sistema dinámico, tema que permeó toda la obra de Waddington; él siempre consideró a los embriones y a los organismos como sistemas (Waddington, 1959b) y conceptualizó la evolución de los organismos como evolución de sistemas de desarrollo (Robertson, 1977).

Otras preguntas fueron planteadas por Waddington en referencia al modelo del paisaje. ¿Cómo entran las diferentes partes de un embrión en los diferentes valles? o, ¿una vez que una parte del embrión ha viajado por un valle, puede devolverse?, ¿son reversibles los cambios del desarrollo? (Waddington, 1966). Ni estas cuestiones, ni las tratadas en el presente artículo tienen una respuesta clara, pues el problema del desarrollo es una de las grandes cuestiones de la biología pasada y presente. Sin embargo, la epigenética y el modelo del paisaje epigenético fueron contribuciones originales que permitieron una concepción más holista de las cuestiones mencionadas. Desde Waddington se sabe que la morfogénesis, la organización y complejización direccionales del organismo hacen necesario considerarlo como un todo; la ontogenia es un proceso emergente y el comportamiento global del organismo no puede explicarse por la lógica de las partes, ni la de los genes exclusivamente. Este constituye uno de los errores lógicos fundamentales del preformacionismo y uno de los principales argumentos en su contra. Para cerrar con palabras del gran biólogo:

“a new level of organisation cannot be accounted for in terms of the properties of its elementary units as they behave in isolation, but is accounted for if we add to these certain other properties which the units only exhibit when in combination with one another.”(Waddington, citado en van Speybroeck, 2002, p.71).

AGRADECIMIENTOS

Aprecio los comentarios y sugerencias de Eugenio Andrade, que ayudaron a mejorar la coherencia y estilo del ensayo. El autor es soportado por una beca Francisco José de Caldas (Colciencias).

BIBLIOGRAFÍA

- ANDRADE E. Los demonios de Darwin. Semiótica y termodinámica de la evolución biológica. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2003. p. 1-265.
- FOX KELLER E. Developmental robustness. *Ann NY Acad Sci.* 2002;981:189-201.
- GILBERT SF. Epigenetic landscaping: Waddington’s use of cell fate bifurcation diagrams. *Biol Philos.* 1991;6(2):135-154.
- GILBERT SF. Diachronic biology meets *evo-devo*: C.H. Waddington’s approach to evolutionary developmental biology. *Amer Zool.* 2000;40(5):729-737.
- GOULD SJ. La estructura de la teoría de la evolución. Barcelona: Tusquets; 2002. p. 115-1374.
- GRIESEMER J. What is “Epi” about Epigenetics? *Ann NY Acad Sci.* 2002;981: 97-110.
- JABLONKA E, LAMB M. Evolution in four dimensions. Cambridge MA: MIT Press; 2005. p. 1-472.
- JABLONKA E, LAMB M. The changing concept of epigenetics. *Ann NY Acad Sci.* 2002;981:82-96.
- KING RC, STANSFIELD WD, MULLIGAN PK. A dictionary of genetics. New York: Oxford University Press; 2006. p.146.
- KITANO H. Biological Robustness. *Nat Rev Genet.* 2004;5:826-837.
- LACKIE JM. The dictionary of cell and molecular biology. Academic Press; 2007. p. 18.
- MAYR E. What evolution is. New York NY: Basic Books; 2001. p. 1-318.
- MOCZEC AP. Developmental capacitance, genetic accomodation and adaptive evolution. *Evol Development.* 2007;9(3):299-305.
- MORANGE M. Quelle place pour l’*épigénétique*. *Medecine/Sciences.* 2005;21(4):367-369.
- MORANGE M. The relations between genetics and epigenetics. A historical point of view. *Ann NY Acad Sci.* 2002;981:50-60.
- PATTERSON JS, KLINGENBERG CP. Developmental buffering: how many genes? *Evol Develop.* 2007;9(6):525-526.
- PRIGOGINE I, STENGERS I. La nueva alianza. *Metamorfosis de la ciencia.* Bogotá: Círculo de lectores; 1997. p. 9-432.
- ROBERTSON A. Conrad Hal Waddington. 8 November 1905 – 26 September

1975. *Biogr Mem Fellows R Soc.* 1977;23:575-622.

RUSSO VEA, MARTIENSEN RA, RIGGS AD. Eds. *Epigenetic mechanisms of gene regulation*. Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1996. p. 1-692.

RUTHERFORD SL, LINDQUIST S. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*. 1998;396:336-342.

SHARLOO W. Canalization: Genetic and developmental aspects. *Annu Rev Ecol Syst.* 1991;22:65-93.

SIEGAL ML, BERGMAN A. Waddington's canalization revisited: Developmental stability and evolution. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(16):10528-10532.

SLACK JMW. *Essential developmental biology*. Blackwell; 2005. p. 1-496.

SLACK JMW. Conrad Hal Waddington: the last renaissance biologist? *Nat Rev Genet.* 2002;3:889-895.

VAN SPEYBROECK L. From epigenesis to epigenetics. The case of C. H. Waddington. *Ann NY Acad Sci.* 2002;981:61-81.

VERMUZA S. Epigenetics and the renaissance of heresy. *Genome.* 2003;46(6):963-967.

WADDINGTON CH. *How animals develop*. London: George Allen y Unwin Ltd; 1935. p. 14-134.

WADDINGTON CH. The "Baldwin effect", "genetic assimilation" and "homeostasis". *Evolution.* 1953;7(4):386-387.

WADDINGTON CH. Canalization of development and the genetic assimilation of acquired characters. *Nature.* 1959;183:1654-1655.

WADDINGTON CH. Evolutionary systems — animal and human. *Nature.* 1959;183:1634-1638.

WADDINGTON CH. *Principles of development and differentiation*. New York: The Macmillan Company; 1966. p. 1-128.

WEST-EBERHARD MJ. Developmental plasticity and the origin of species differences. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102(Suppl. 1):6543-6549.

