

De la modularidad a la complejidad: jerarquía de partes, jerarquía de procesos y los agentes causales en la Evo-Devo

Diego Rasskin-Gutman*

Biología Teórica, Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva
Universidad de Valencia

*Biology cannot be philosophical and scientific,
emergent and resultant, indeterminate and determinate,
teleological and mechanical at one and the same time.*
Joseph Needham. 1931. *Chemical Embryology*: 31.

RESUMEN: *En la biología de organismos multicelulares, el cambio evolutivo responde a un juego entre la deriva genética y los procesos de desarrollo: ambos mecanismos contribuyen a dar forma a las nuevas especies que deben, a posteriori, responder a las demandas de la selección natural. Las aproximaciones formalistas permiten establecer marcos generales de análisis para comprender mejor estos procesos responsables de la evolución biológica. Para destacar la importancia de estas aproximaciones, comenzaré la discusión con una introducción histórica y conceptual sobre la aparición de estos formalismos. Centraré mi argumentación en la relación entre modularidad, jerarquía y complejidad, que conduce a la discusión acerca de la causalidad entre los niveles de organización biológica. Para ello, analizaré nociones causales acerca de la complejidad que emergen como consecuencia de la organización modular, donde el concepto de jerarquía juega un papel decisivo.*

Argumentaré que aunque el reduccionismo en la biología del desarrollo es importante para entender los mecanismos que operan a una escala determinada de la jerarquía, su uso exclusivo genera problemas conceptuales: los diferentes niveles de organización dentro de la jerarquía se explican por la acción de otros niveles, sin un mecanismo que las una. Este problema causal puede verse desde otra perspectiva si se acepta, además de la jerarquía tradicional de partes, la existencia de una jerarquía de procesos donde la “generación recursiva” de algunos de sus niveles impide la reducción causal a los niveles inferiores. Concluiré que esta nueva jerarquía de procesos no

* Diego.Rasskin@uv.es

permite el uso exclusivo de estrategias reduccionistas para explicar las causas del proceso evolutivo, sino que necesitan complementarse con estrategias más inclusivas.

PALABRAS CLAVE: jerarquía, modularidad, evolución, desarrollo.

ABSTRACT: *In multicellular organisms, evolutionary change results from an interplay between genetic drift and development processes. Both mechanisms contribute in shaping a new species, which will then have to meet, a posteriori, the demands of natural selection. Formalist approaches are general frameworks that can be used to better understand these processes responsible for biological evolution. To highlight the importance of these approaches, I'll start the discussion with a historical and conceptual introduction to the emergence of these formalisms. I will focus on the relationship between modularity, hierarchy and complexity, leading to a discussion about the causality between levels of biological organization. To do this, I will analyze causal notions about the complexity that emerge as a result of modular organization, where the concept of hierarchy plays a decisive role. I will argue that, although reductionism in developmental biology is important for understanding the mechanisms that operate at a certain level of the hierarchy, using only this strategy leads to conceptual problems: the different levels of organization within the hierarchy are explained by the action of other levels, without a mechanism that puts them into relation. This causal problem may be seen on a different light by accepting the existence of, in addition to the traditional hierarchy of parts, a hierarchy of processes where the "recursive generation" of some levels prevents the causal reduction to the immediate lower levels. I conclude that this new process hierarchy does not allow the exclusive use of reductionist strategies for explaining the causes of evolutionary processes; rather, they call for more inclusive strategies.*

KEYWORDS: *hierarchy, modularity, evolution, development.*

EL CONTEXTO HISTÓRICO: APROXIMACIONES FORMALISTAS A LA BIOLOGÍA

La organización y la complejidad biológica subyace a la tradición clásica de la relación entre evolución y desarrollo. Los morfólogos del siglo XIX abundaron en esta vinculación gracias a su trabajo empírico-comparativo, recogido por el propio Darwin en *El origen de las especies*, pero serán las propuestas de D'Arcy W. Thompson las que dieron un cariz formal y teórico a este nexo, una perspectiva que ha dado pequeños pero constantes frutos desde que publicó su clásico *On Growth and Form* a principios de siglo XX [Thompson 1917]. Su teoría de transformación de coordenadas o sus interesantes ideas acerca de la analogía entre procesos físicos y biológicos y su insistencia en el uso de formalismos matemáticos en biología sirvió de ejemplo erudito y académico para la eclosión de la biología teórica o la actual biología de sistemas [Rasskin-Gutman 2008].

Autores como Joseph Needham y Conrad Waddington —miembros del Theoretical Biology Club, en Cambridge, procedentes de la emergente

biología del desarrollo de la década de los años veinte— entraron con fuerza en la escena de la biología teórica [Etxeberria y Umerez 2006]. El primero, desde lo que él mismo denominó “embriología química”, planteó cuestiones que fundamentaron la vinculación entre procesos bioquímicos y embrionarios con posiciones autoproclamadas como “neo-mecanicistas”. El segundo incidió en la canalización del desarrollo a través de la idea de las “creodas” y su relación putativa con el paisaje adaptativo, un análisis netamente internalista de la evolución [Waddington 1957]. Estos argumentos supusieron el germen de la noción moderna de restricción o constreñimiento del desarrollo que sería plenamente abordada en el último cuarto del siglo xx por Pere Alberch y otros [véase para una visión amplia de la obra de Alberch en su contexto histórico, filosófico y biológico, el volumen editado de Rasskin-Gutman y De Renzi 2009].

Junto a estas aproximaciones teóricas que surgen a partir de un trasfondo biológico experimental claro se encuentran las aportaciones de otros autores, no menos importantes, pero procedentes de un campo más teórico como Ludwig von Bertalanffy y Walter Elsasser [Bertalanffy 1950; Elsasser 1958] o el célebre ensayo divulgativo de Erwin Schrödinger, “What is Life?”, que marcó toda una época de pensamiento teórico en biología [Schrödinger 1944]. Todas estas teorías acercaban las ciencias biológicas a un plano más “duro” desde el punto de vista de la formalización, una línea a lo largo de la cual también se desplazó Joseph Woodger, autor intermedio entre la biología y la filosofía (prefirió dedicarse a lo segundo al no encontrar gusanos que estudiar en la fría Viena) [Hall 1999: 93], explorando una tendencia formalista en el marco de la lógica y la teoría de grupos [Woodger 1937].

El elemento común que subyace tras estos intentos de comprender la vida como fenómeno natural es justamente el ejercicio de la formalización. Por ejemplo, no hay que olvidarse que Waddington trabajó con el matemático francés René Thom para reglamentar la teoría de las creodas mediante la teoría matemática de estabilidad estructural de sistemas dinámicos, que tomó el nombre poco biológico de “teoría de catástrofes elementales” [Thom 1972].

Esta teoría intentó proporcionar un marco formal al concepto de canalización embrionaria: el desarrollo embrionario como un proceso de toma de decisiones o bifurcaciones que llevan a estados estables del organismo en crecimiento. En ocasiones todas estas ideas (llámense organicistas, holistas, sistémicas o fisicalistas) se entrelazaban sin la intención del autor con ideas vitalistas o neovitalistas de dudosa verificación científica. El propio Needham utilizó los primeros capítulos de su monumental *Chemical Embryology* para desacreditar las ideas neovitalistas de la época [Needham 1931].

Los acercamientos de Elsasser, por ejemplo, con sus “leyes biotónicas”, irreducibles a la física, se aleja claramente de las ideas neovitalistas y constituye un ejemplo claro de la posición contraria, máxime cuando procede, como Schrödinger, de un físico reconocido en otros campos inequívocamente científicos (el geomagnetismo, el primero, o la física cuántica, el segundo). Sin embargo, en mi opinión, no se puede subestimar la influencia de posiciones holísticas de filósofos como Whitehead o Bergson, lo que oscurece un tanto la frontera entre vitalismo *vs.* neovitalismo y formalismo mecanicista *vs.* neomecanicista, como aparece en las argumentaciones en favor o en contra de dichas posiciones en la primera mitad del siglo xx [Bergson 1907; Whitehead 1928].

EL FORMALISMO EN LA EVO-DEVO

Como relata acertadamente Linde-Medina [2010], todo empieza con la dialéctica entre la preformación y la epigénesis que hace de la noción de orden y organización la protagonista de la historia de la biología y de la teoría evolutiva. La constatación de que los organismos están organizados (ambas palabras proceden de la misma raíz griega y una, organismo, deriva de la otra) es trivial y aristotélica, pero la naturaleza de esta organización no lo es tanto, pues de ella depende nuestra capacidad para establecer relaciones de parentesco, comprender las pautas durante el desarrollo embrionario y abordar problemas como la vinculación entre evolución y desarrollo.

El término de autoorganización (de clara ascendencia formalista como modelo matemático de emergencia de orden) incide en las propiedades físico-químicas de los sistemas vivos que favorecerían la formación de estructuras organizadas con independencia de un agente externo, a excepción, claro está, del aporte energético [Meinhardt 1982; Kauffman 1993; Goodwin 1994; Strogatz 2003]. Cuando dicha contribución se toma en cuenta, cobran importancia las ideas dinámicas de Von Bertalanffy [Bertalanffy 1950], la noción de neguentropía de Schrödinger [Schrödinger 1944], la idea de los seres vivos como estructuras disipativas lejos del equilibrio de Prigogine [Prigogine 1984] o las ideas abstractas sobre sistemas abiertos de Rosen [Rosen 1991] y el concepto de autopoiesis de Humberto Maturana y Francisco Varela [Varela y Maturana 1973].

Cualquiera que sea la perspectiva teórica y formal, hay dos conceptos clave que aparecen continuamente en esta tradición formalista y que han permanecido en la biología teórica de hoy: el de la jerarquía de las relaciones y el de la modularidad. Ambos términos giran en torno a la noción de

complejidad biológica, la cual posee una métrica difícil de universalizar a todos los niveles de la escala biológica, por lo cual no es sencillo emplearla para estudiar la dinámica de los procesos evolutivos ni las relaciones sistémicas entre especies.

Desde la aparición de la vida en nuestro planeta hasta la actualidad, los organismos han evolucionado y han complejizado tanto su fenotipo como su genotipo, así como el control que el segundo tiene del primero. Esto constituye también una afirmación trivial, pero que encubre, valga la redundancia, una gran complejidad de mecanismos y procesos que han posibilitado este incremento, no siempre lineal. Las métricas de la complejidad, que incluyen la complejidad algorítmica, la relación funcional con el número y diferenciación de partes y muchas otras procedentes de las ciencias de la computación tratan al fenómeno vivo como un sistema de partes relacionadas, cuya interacción genera el fenómeno complejo.

El trabajo seminal de John Taylor Bonner sigue siendo la referencia obligada sobre la complejidad biológica, junto con el de sistemas complejos adaptativos de la escuela del Instituto Santa Fe, de Nuevo México, y el reciente estudio de Dan McShea y Robert Brandon sobre la necesidad del incremento de complejidad [Bonner 1988; Kauffman 1993, Solé y Goodwin 2000; McShea y Brandon 2010]. Desde Bonner, la complejidad biológica se analiza como número de partes: a más componentes, más posibilidad para crecer y, sobre todo, para generar partes nuevas, para diferenciarse, lo cual equivaldría a poseer una mayor complejidad. En este escenario falta un elemento muy importante que dota al hecho de la complejidad de un ingrediente inesperado: la organización de ese mayor número de elementos en conjuntos denominados módulos. Veamos cómo afecta la modularidad y la jerarquía a la complejidad biológica.

MODULARIDAD

La fusión entre los paradigmas de la organización con el problema de la complejidad fue sugerida en un artículo clave de Herbert Simon "On the Architecture of Complexity", donde propone que la modularidad es la única manera de adquirir formas transitorias estables con altos niveles de complejidad en un contexto evolutivo [Simon 1962]. Antes, el propio Needham postuló la hipótesis de la "disociabilidad" de los procesos de desarrollo de un organismo, es decir, la posibilidad de que la organización biológica fuese modular; lo cual explicaría que los módulos pudiesen cambiar sin afectar al resto del organismo y las especies evolucionaran [Needham 1933].

Todo este debate entronca directamente con la cuestión acerca de las contribuciones internas ante las contribuciones externas para el establecimiento de la organización y su modificación durante el proceso evolutivo [Alberch 1989, 1991]. Efectivamente, si los organismos se organizan en estructuras modulares, el aumento de complejidad es probable sin la necesidad de una contribución externa, por ejemplo, sin el concurso de la presión selectiva, con lo que la flecha evolutiva hacia una complejidad creciente se vuelve inevitable. Las especies “saltarían” de fenotipo modular a fenotipo modular dentro del espacio de todas las posibles transformaciones, pues cualquier desviación de una arquitectura modular supondría una pérdida para la capacidad de responder a las presiones selectivas cambiantes [Rasskin-Gutman 2005].

Pero, ¿qué es exactamente la modularidad? Una aproximación general define a la modularidad como la organización de un sistema donde existen subsistemas (módulos), cuyas partes integrantes tienen entre sí más vinculaciones a las que mantiene con otros segmentos del sistema. La modularidad puede ocurrir en cualquier nivel de la jerarquía de un sistema, incluso la relación entre niveles puede ser modular [Schlosser y Wagner 2004; Callebaut y Rasskin-Gutman 2005].

El uso de la teoría de redes para examinar la modularidad de un sistema de elementos que se relacionan entre sí proporciona un formalismo y un modelo de análisis muy bien definido. Al abstraer los elementos de un sistema (por ejemplo, los huesos de un cráneo como nodos de una red y sus suturas y articulaciones como conexiones) se delimita un nuevo sistema que permite estudiar la modularidad de manera eficiente: por un lado, cuando la estructura de la red es de “mundo pequeño”, los módulos pueden aparecer de manera significativa. Por otro, la modularidad puede analizarse a partir de la superposición topológica, una medida de la similitud de vecinos entre elementos de una red [Esteve-Altava *et al.* 2013]. Para una revisión de los conceptos de teoría de redes aplicados a la anatomía comparada se puede consultar Rasskin-Gutman y Esteve-Altava [2014].

La estructura ósea del cráneo, altamente modular, proporciona un ejemplo del aumento de complejidad en todos los linajes evolutivos. La Ley de Williston, enunciada a finales del siglo XIX, constata una tendencia evolutiva hacia la pérdida de huesos en el cráneo de reptiles [Williston 1914]; posteriormente se generaliza la observación a todos los cráneos de mamíferos [Gregory 1935]. Recientemente, en mi grupo de investigación demostramos que esta pérdida de huesos genera un incremento de complejidad en todos los grandes grupos de vertebrados relacionado con las

interacciones y codependencias funcionales entre los huesos [Esteve-Altava *et al.* 2013a, 2013b].

Gracias a modelos de conectividad con el empleo de teoría de redes se demuestra que, por motivos estadísticos, se favorece la pérdida de aquellos huesos que están menos conectados en el cráneo, es decir, aquellos que tienen mínimas suturas y poseen menos relaciones funcionales de codependencia. Como resultado, los huesos más conectados son menos susceptibles de perderse durante la evolución, mientras que los menos conectados sí lo son. Esta relación evolutiva es también una relación del desarrollo embrionario, una restricción o constreñimiento del desarrollo, ya que esas codependencias funcionales se establecen durante el crecimiento del embrión. El concepto de “carga” (*burden*) de Riedl [1978] aúna esta relación evolutiva y del desarrollo.

JERARQUÍA COMPOSICIONAL VS. JERARQUÍA GENERATIVA

La escala biológica es enorme; la organización de lo vivo se desarrolla a lo largo de 10 órdenes de magnitud, desde los virus hasta los ecosistemas. Lo mismo puede decirse de las escalas de tiempo, donde hay fenómenos que duran escasos milisegundos, como las reacciones bioquímicas durante el metabolismo, hasta fenómenos evolutivos cuya persistencia se debe medir en cientos de millones de años. Estos rangos se manifiestan en una jerarquía de organización que se describe comúnmente mediante la metáfora de las muñecas rusas o de las “cajas dentro de cajas”. Los componentes más grandes estarían constituidos por unos más pequeños en una serie que empezaría con los elementos químicos hasta los individuos y éstos, a su vez, organizados en poblaciones, especies y otros rangos taxonómicos de orden superior.

En la tradición biológica clásica, el organismo es considerado como una jerarquía de células dentro de tejidos y de órganos. Esta jerarquía de partes es estructural y la denominaremos “composicional” para distinguirla de una jerarquía de procesos, que originan los propios niveles jerárquicos a la cual llamaremos jerarquía “generativa”. Por tanto, tenemos dos jerarquías biológicas que describen la organización y, de paso, ayudan a incidir acerca de la complejidad de los niveles de organización. La jerarquía composicional es reduccionista a todas luces, define la idea de que los organismos son cajas dentro de cajas. La jerarquía generativa es dinámica y modular, especifica los procesos que dan lugar a los organismos durante su desarrollo. Ambas jerarquías necesitan analizarse por separado e integradas conjuntamente para

apreciar el fenómeno biológico de la organización y la complejidad en toda su extensión [Rasskin-Gutman y Esteve-Altava 2009].

En la jerarquía composicional cada nivel está integrado por partes más pequeñas que pertenecen a los niveles más bajos y se combinan siguiendo reglas específicas de cada nivel de organización; estas normas aparecen en ocasiones como reglas de autoorganización. Ejemplos triviales serían los átomos que componen moléculas, moléculas que estructuran partes subcelulares, partes subcelulares que constituyen células, células que conforman tejidos, etc. Como resultado de esta organización anidada en la jerarquía composicional, la inclusión *ad infinitum* de segmentos en partes más grandes constituyen una vía continua entre átomos y organismos. Y la inferencia continúa a poblaciones, a especies, grupos taxonómicos superiores y ecosistemas. ¿Hay también una línea causal entre cada nivel de la jerarquía composicional? Dejaré la respuesta a esta importante pregunta para la siguiente sección, antes describiré la jerarquía generativa y sus consecuencias.

La jerarquía generativa es una descripción de procesos. No se trata de dividir los componentes biológicos como cajas anidadas, sino de describir los mecanismos que generan que los distintos niveles de la jerarquía composicional entren en contacto. Las diferencias van más allá de la semántica. Por ejemplo, si en la jerarquía composicional las moléculas están integradas por átomos, en la jerarquía generativa los átomos generan moléculas mediante un mecanismo que depende de interacciones eléctricas. En la jerarquía composicional, los tejidos están hechos de células; en la generativa, la adhesión celular, nuevamente un mecanismo, permite la formación de un tejido. A medida que los niveles de abajo construyen los niveles de arriba y nos movemos dentro de la jerarquía composicional, desde los átomos hasta las especies, sucede un fenómeno de interés que no ha sido debidamente considerado: aparecen puntos de ruptura causal donde la formación de componentes de nivel superior ya no puede hacerse a partir de los segmentos de nivel inferior, sólo se forman de manera recursiva y autónoma a partir de componentes de su propio nivel, tanto en la escala del desarrollo embrionario como en la escala evolutiva.

Se pueden describir al menos cuatro niveles de generación recursiva: genoma, célula, organismo y especie. Éstos no pueden generarse mediante el ensamblaje de partes de niveles inferiores, necesitan una plantilla preexistente proporcionada por su propia estructura individual para generar un elemento nuevo, idéntico, salvo errores, al elemento parental. Así, los genomas se fabrican a partir de genomas preexistentes a través del proceso de replicación; las células se dividen para formar células hijas por medio del proceso de división celular; los individuos dentro de una población

nacen de otros individuos y las especies se forman a partir de otras especies. La jerarquía generativa posee estos niveles recursivos, exclusivos de los fenómenos biológicos, los cuales aparecieron en el origen de cada hito evolutivo: una vez originado el primer genoma, la primera célula, el primer individuo o la primera especie (con todos los procesos orgánicos que esto requiere), el proceso nunca se detiene.

Los genomas nuevos, que aparecen en las células hijas, no son producidos a partir de los niveles inferiores inmediatos (en este caso bases nitrogenadas) ni mediante una serie de procesos dinámicos ni la combinación ordenada de éstos. Igualmente ocurre con las células (no se organizan a partir de las partes subcelulares), con los organismos (no se forman como combinación de órganos) y con las especies (no aparecen como combinación de poblaciones). En cada caso se perpetúan por una dinámica de división a varios niveles: el genoma actúa como plantilla para la organización del nuevo genoma; la célula crece hasta que llega la señal de división donde a partir de una célula madre se forman dos células hijas, hay un continuo perpetuo en esta dinámica celular, que es el auténtico continuo de la vida en nuestro planeta desde la formación de la primera célula.

Para el caso de los organismos, si son unicelulares siguen el mismo proceso que las células para perpetuarse y si son multicelulares es necesario la formación de células germinales, la fecundación y el desarrollo embrionario subsecuente, siguiendo un proceso de autoorganización codificado en el genoma. Cualquier otro nivel se perpetúa de manera composicional, por ejemplo, las partes subcelulares se integran a partir de la autoorganización de moléculas orgánicas; los tejidos se forman por la autoorganización de las células en proliferación y los órganos como autoorganización de los tejidos en crecimiento.

La organización biológica es jerárquica tanto en su generación como en su composición y, al mismo tiempo, muestra altos grados de modularidad. En la siguiente sección veremos cuál es la relación causal entre niveles de la jerarquía composicional. En particular, nos interesa ahondar en la relación genotipo-fenotipo, es decir, la "caja negra" del desarrollo que define la flecha evolutiva en los organismos multicelulares.

LA CUESTIÓN DE LA LÍNEA CAUSAL ENTRE NIVELES DE LA JERARQUÍA COMPOSICIONAL: LA ALTERACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

La jerarquía como principio organizador aparece en la tradición biológica como parte de una idea más amplia de la ciencia, donde el reduccionismo

como estrategia de explicación intenta dibujar un continuo causal entre las cajas más pequeñas y las más grandes. En ocasiones, en biología esto se ha llevado a extremos, donde el más pequeño estaría representado (conveniente pero no arbitrariamente) por genes y el más grande por el organismo. La ausencia de cajas intermedias (y de una explicación satisfactoria entre cada una de ellas) no representa un problema demasiado engorroso para la idea reduccionista actual de la genética del desarrollo. Eso plantea funciones para genes que apuntan a un producto final, en vez de presentar la actividad real de los mismos y centrar el ámbito de estudio en los mecanismos morfogénicos que dan forma a los distintos órganos del embrión en desarrollo.

Los experimentos de alteración de la expresión génica proporcionan abundantes evidencias de la falta de relación entre lo que hoy se denomina la “funcionalidad de un gen” y su verdadera actividad bioquímica. Estas pruebas se realizan en embriones en desarrollo para analizar su influencia sobre la formación de algún fenotipo determinado. La transformación de la expresión génica puede llevarse a cabo silenciando la acción de un gen o sobreexpresando el mismo, para modificar la red de vinculaciones e interacciones entre los productos génicos dentro de las células afectadas. Al hacer el experimento, la alteración local de esas redes provoca un resultado, también local, donde se efectuó el cambio, del embrión en crecimiento. Estos productos no guardan un nexo causa-efecto mecanicista entre lo que “verdaderamente” hace el gen (actuar como plantilla para la elaboración de un ARN mensajero o regular la misma, ni más ni menos) y la consecuencia macroscópica final que puede ser funcional o morfológica (o incluso de comportamiento). Dos ejemplos, uno sobre el desarrollo de las extremidades en pollo, y otro sobre el cierre de la sutura coronal en el desarrollo del cráneo de ratón servirán para ilustrar esta idea.

Un caso muy bien estudiado consiste en la sobreexpresión de algunos genes de la familia Wnt (homólogo en vertebrados del gen *wingless* en *Drosophila*) en el mesodermo lateral del embrión de pollo. Estos genes codifican proteínas de secreción que están implicadas en redes de regulación de múltiples procesos del desarrollo. El experimento consiste en la implantación de fibroblastos de embriones de pollo previamente infectados con un virus capaz de estimular la expresión del gen Wnt-2b en puntos del mesodermo lateral que normalmente no iniciarían el desarrollo de una extremidad, durante el estadio 13/14 en otros embriones. El resultado de estas pruebas es la regulación de la expresión del FGF-10, otro gen involucrado en la formación de extremidades y la inducción final ectópica del AER (cresta ectodérmica apical) que inicia la formación de un primordio de extremidad y

genera un ala anatómicamente completa, con su estilopodio, zeugopodio y autopodio [Kawakami *et al.* 2001].

El segundo ejemplo lo proporciona la alteración de la expresión de los receptores de FGF, en particular de los genes *FGFR1*, 2 y 3 en la formación de la sutura coronal durante el desarrollo del cráneo en ratón. Estos experimentos demuestran que al insertar una cuenta embebida en *FGFR2* durante el estadio E15, la sutura cierra antes de tiempo, alterándose la regulación de *FGFR1* y *FGFR2*, concluyéndose que el receptor 2 está relacionado con el mantenimiento de la proliferación celular de las células madre osteogénicas y el receptor 1 lo está con el inicio de la diferenciación de los osteoblastos. Si se mantiene la proliferación, los huesos parietal y temporal siguen creciendo, mientras que si se estimula la diferenciación, este proceso de crecimiento se detiene y comienza la formación de la sutura [Iseki *et al.* 1999].

La pregunta es: ¿puede decirse que la “función” de Wnt (y de los genes asociados) es la de formar el ala y la de *FGFR2* la de cerrar la sutura coronal? Y dentro del paradigma de la jerarquía, tanto la composicional como la generativa, ¿cómo explica dichas funciones el paso de niveles entre el genotipo (Wnt y *FGFR2*) y el fenotipo (ala y sutura coronal)?

Resumamos. La formación de un ala a partir de los tejidos embrionarios fomenta un aumento en la complejidad del sistema. Este incremento se hace gracias a la acción de la jerarquía generativa: las células proliferan y se diferencian, integrando los tejidos del ala. Se pasa de unas células indiferenciadas del mesodermo lateral, junto con las células del ectodermo apical, a una estructura delimitada con huesos, cartílagos, tejido conectivo, vascular, nervioso, etc. Es decir, se amplía no sólo el número de células sino su tipo y, lo que es más importante, nos encontramos con una estructura jerárquica composicional: células que constituyen tejidos que forman el ala, cajas dentro de cajas. Donde antes no había nada más que células del mesodermo, la interacción entre señales procedentes de los tejidos embrionarios genera una cascada de reacciones bioquímicas que provoca dos cosas: la proliferación con tasas desiguales de todas las células del tejido, y la diferenciación de dichas células en tipos celulares concretos que promueve el crecimiento de un ala en un sitio donde no debería, gracias al impulso inicial de las células implantadas que expresaban Wnt cuando, en una situación normal, no deberían hacerlo. Esto muestra que Wnt induce la formación del ala, ¿o no? Si miramos la cuestión mecanicista y al problema de las jerarquías debemos concluir que no.

El gen Wnt es una secuencia de bases que posee intrones que serán transcritos a un ARN mensajero, el cual una vez procesado es traducido en la proteína Wnt (en el caso del experimento del ala, la proteína Wnt-2b).

Desde el punto de vista mecanicista, esta proteína es un eslabón más de una larga vía de reacciones en cadena, entre las que se encuentran su interacción con la beta-catenina, una de las múltiples proteínas que participan en procesos de adhesión celular, o con miembros de la familia de FGF, de otras funciones celulares (por algo se denominan FGF o factores de crecimiento de fibroblastos).

La red genética o la vía que pasa por la proteína Wnt no es única, es decir, Wnt participa también en otras redes o vías dependiendo del lugar y el momento. Cuando el gen Wnt se sobreexpresa se involucran a decenas, si no cientos, de otras proteínas que llevan a cabo funciones celulares de diversa índole, alguna de las cuales, acompañada de las señales adecuadas (en este caso estar en un medio celular como es el mesodermo lateral y dentro de un rango temporal muy definido, los estadios 13/14, ni antes ni después), estimulan la proliferación celular acompañada de nuevas reacciones moleculares, entre las cuales se encuentran más expresiones genéticas reguladas, que terminan por formar primero un primordio embrionario de un ala y, finalmente, un ala. Si el experimento de sobreexpresión del gen Wnt se hiciese sobre un epitelio de un individuo adulto, por ejemplo, el resultado no sería el ala de un pollo ni nada parecido.

Además, es necesario incidir en que cualquier explicación mecanicista que pretenda relacionar dos niveles de la jerarquía composicional debe pasar, para que sea completa y causal, por los niveles de la jerarquía generativa. Es decir, los procesos moleculares y los procesos celulares de proliferación, como hemos visto, están separados por la recursividad de los procesos mitóticos, son dos niveles que no pueden reducirse linealmente uno al otro. Es la conjunción y la vinculación entre estos mecanismos moleculares y celulares los que proporcionan las claves para la integración de los niveles superiores de organización dentro de un organismo. Afirmar que la expresión de Wnt induce la formación de un ala es una aseveración reduccionista que no explica nada, sólo la dependencia molecular del proceso morfogénico en un tiempo y lugar específicos. Es la dinámica celular que pone en marcha este juego de señales la verdadera responsable morfogénica.

En este sentido, una propuesta reciente, el modelo LMD (Divisoria del Mesodermo Lateral), de la aparición de extremidades pares en vertebrados propuesto por Nuño de la Rosa *et al.* [2014] es más explicativo. Este modelo relaciona a todos los actores celulares, dando las condiciones para la aparición de una extremidad en el mesodermo lateral cuando los tejidos circundantes permiten el comienzo de la cascada de señalización. Aún así, falta un gran camino por recorrer hasta que se analicen los mapas de destino de cada célula y su descendencia, mediante el proceso recursivo de la

proliferación, capaz de formar el nuevo apéndice corporal. Otros modelos [Hentschel *et al.* 2004; Newman y Bhat 2007] inciden en la posibilidad de un sistema de reacción y difusión como mecanismo molecular para explicar el patrón de formación de los huesos.

Por último, los DPM (módulos dinámicos de formación del patrón) propuestos por Newman y Bhat [2009] vinculan redes de regulación génica directamente implicadas con procesos morfogenéticos genéricos [véase Hernández-Hernández *et al.* 2012, para los mismo módulos en plantas], proporcionan un punto de partida para unificar criterios reduccionistas y sistémicos para la explicación de la formación de estructuras complejas durante el desarrollo y la evolución.

El caso de la sutura coronal, por el contrario, implica a uno de esos módulos dinámicos directamente. Las células reciben señales que las inducen a seguir proliferando o a diferenciarse, con lo cual el crecimiento se detiene y se cierra la sutura. Aquí tenemos una explicación mecanicista que involucra de manera directa a la dinámica celular. La regulación de la red genética en la que se encuentran los receptores de FGF produce un comportamiento celular y un producto morfológico a gran escala: el cierre de una sutura. El mecanismo es un caso particular de un módulo DPM, el de interacción asimétrica entre tejidos, mediante el cual la secreción de señales de un tejido (en este caso las células madres osteogénicas) estimulan la diferenciación de osteoblastos en los tejidos circundantes, cerrando la sutura.

CONCLUSIÓN

El empleo de formalismos en biología se ha extendido desde finales del siglo XIX. Los conceptos de jerarquía, modularidad y complejidad son ejemplos que permiten enfocar el estudio de la relación entre el desarrollo de los organismos multicelulares y su evolución en un marco común. La complejidad del mundo orgánico es una consecuencia de la organización modular, gracias a que las partes de un organismo pueden cambiar, evolucionar, sin comprometer a otras. Estos segmentos, organizados en jerarquías, tienen vinculaciones causa-efecto entre sí que deben ser analizadas en su debida escala. La modularidad, estructural y dinámica, permite la construcción de la complejidad a partir de los componentes elementales de cada nivel de la jerarquía composicional. Gracias a los procesos unificados que ocurren en la jerarquía generativa las especies se transforman, saltando por el morfoespacio fenotípico modular a lo largo de la evolución [Rasskin-Gutman 2005].

El reduccionismo en la biología del desarrollo conduce a problemas conceptuales, donde “cajas” de diferentes niveles de organización dentro de la jerarquía se explican por la acción de otras cajas, sin un mecanismo que las una. También lleva al progreso científico, por lo cual no se le debe despreciar. Por ejemplo, al analizar las reacciones que da lugar a un proceso de desarrollo podemos controlar —aunque no sepamos cómo desde el punto de vista de los mecanismos que operan entre las reacciones moleculares y el comportamiento celular final— el proceso mismo y atajar una enfermedad como algunos tipos de cáncer, simplemente actuando (regulando) la expresión de un oncogén (el propio Wnt está implicado en este proceso) [Polakis 2000].

La afirmación de Needham, acerca de la ambigüedad de la naturaleza de la biología reseñada al principio de este artículo, refleja la necesidad de algunos autores de circunscribir la biología a un espacio de estudio definido y no a otro. Es un objetivo lógico y honesto en la ciencia. Pero me quedo con otro mensaje, justo el contrario de lo que pretendía Needham y, si se me permite, más acorde con nuestro tiempo: la biología es en realidad un campo de estudio donde toda aproximación es válida en sus propios términos. La jerarquía de cajas y la jerarquía generativa son ámbitos de estudios complementarios que se necesitan y deberían enriquecerse mutuamente. Me gustaría parafrasear a Needham y tomarme la libertad de aseverar, como conclusión, que la biología puede ser filosófica y científica, emergente y resultante, indeterminada y determinada, teleológica y mecánica al mismo tiempo.

REFERENCIAS

Alberch, P.

1989 *The Logic of Monsters: Evidence for Internal Constraint in Development and Evolution*. Geobios. Mémoire special 12: 21-57.

1991 From Genes to Phenotype: Dynamical Systems and Evolvability. *Genetica* (84): 5-11.

Bergson, H.

1985 *La evolución creadora* (primera edición francesa 1907). Espasa-Calpe. Madrid.

Bertalanffy, L. von

1950 An Outline of General Systems Theory. *The British Journal for the Philosophy of Science* (1): 134-165.

Bonner, J.T.

1988 *The Evolution of Complexity by Means of Natural Selection*. Princeton University Press.

Callebaut, W. y D. Rasskin-Gutman (eds.)

2005 *Modularity: Understanding the Development and Evolution of Complex Natural Systems*. MIT Press. Boston.

Elsasser, WM.

1958 *The Physical Foundation of Biology: An Analytical Study*. Pergamon Press. Londres.

Esteve-Altava B., et al.

2013 Grist for Riedl's Mill: A Network Model Perspective on the Integration and Modularity of the Human Skull. *JEZ Part B. Molecular and Developmental Evolution* 320 (8): 489-500.

Esteve-Altava, B., H. Botella, J. Marugán-Lobón y D. Rasskin-Gutman

2013a Structural Constraints in the Evolution of the Skull: Williston's Law Revisited. *Evolutionary Biology* (40): 209-219.

Esteve-Altava, B., H. Botella, J. Marugán-Lobón y D. Rasskin-Gutman

2013b *Random Loss and Selective Fusion of Bones Originate Morphological Complexity Trends in Tetrapod Skull Networks*. *Evolutionary Biology*, en prensa. <DOI 10.1007/s11692-013-9245-4>.

Etxeberria, A. y J. Umerez

2006 Organización y organismo en la biología teórica. ¿Vuelta al organicismo? *Ludus Vitalis* (26): 3-38.

Goodwin, B.

1994 *How the Leopard Changed Its Spots: The Evolution of Complexity*. Charles Scribner's Sons. Nueva York.

Gregory, WK.

1935 Williston's Law Relating to the Evolution of Skull Bones in the Vertebrates. *American Journal of Physical Anthropology* (20): 123-152.

Hall, BK.

1999 *Evolutionary Developmental Biology* (2a edición). The Netherlands, Kluwer Academic Publishers. Dordrecht.

Hentschel, H. G. E., Tilmann Glimm, James A. Glazier y Stuart A. Newman

2004 Dynamical Mechanisms for Skeletal Pattern Formation in the Vertebrate Limb. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 271 (1549): 1713-22.

Hernández-Hernández, V., KJ. Niklas, S. A. Newman y M. Benítez

2012 Dynamical Patterning Modules in Plant Development and Evolution *Int. J. Dev. Biol.* (56): 661-674.

Iseki, S., AOM Wilkie y GM Morriss-Kay

1999 Fgfr1 and Fgfr2 have Distinct Differentiation-and Proliferation-Related Roles in the Developing Mouse Skull Vault. *Development* (126): 5611-5620.

Kauffman, S.

1993 *The Origins of Order. Self-Organization and Selection in Evolution*. Oxford University Press.

Kawakami, Y. et al.

2001 Wnt Signals Control FGF-Dependent Limb Initiation and AER Induction in the Chick Embryo. *Cell* (104): 891-900.

Linde-Medina, M.

2010 Natural Selection and Self-Organization: a Deep Dichotomy in the Study of Organic Form. *Ludus Vitalis* (34): 25-56.

McShea, D. y R. Brandon

2010 *Biology's First Law. The Tendency for Diversity and Complexity to Increase in Evolutionary Systems.* The University of Chicago Press. Chicago.

Meinhardt, H.

1982 *Models of Biological Pattern Formation.* Academic Press.

Needham, J.

1931 *Chemical Embryology* (vol. 1). The MacMillan Co. Nueva York.

1933 On the Dissociability of the Fundamental Processes in Ontogenesis. *Biological Reviews* (8): 180-233.

Newman, S. A., y R. Bhat

2007 Activator-Inhibitor Dynamics of Vertebrate Limb Pattern Formation. Birth Defects Research. Part C. *Embryo Today Reviews* 81 (4): 305-19.

Newman, S. A. y R. Bhat

2009 Dynamical Patterning Modules: a "Pattern Language" for Development and Evolution of Multicellular Form. *Int J Dev Biol* (53): 693-705.

Nuño de la Rosa, L., G.B. Müller, y B.D. Metschera

2014 The Lateral Mesodermal Divide: an Epigenetic Model of the Origin of Paired Fins. *Evolution & Development* 16 (1): 38-48.

Polakis, P.

2000 Wnt Signaling and Cancer. *Genes Dev* (14):1837-1851.

Prigogine, I.

1984 *¿Tan sólo una ilusión?* Tusquets. Barcelona.

Rasskin-Gutman, D.

2005 Modularity: Jumping Forms Inside Morphospace, en *Modularity: Understanding the Development and Evolution of Complex Natural Systems*, Callebaut W., Rasskin-Gutman D. (eds.). MIT Press: 207-222.

2008 Nuevos horizontes de la biología teórica. *Ludus Vitalis* 16(30): 229-232.

Rasskin-Gutman, D. y M. De Renzi (eds.)

2009 *Pere Alberch. The Creative Trajectory of an Evo-Devo Biologist.* Publicaciones de la Universidad de Valencia.

Rasskin-Gutman, D., B. y Esteve-Altava

2009 Modeling Evo-Devo: Broken Hierarchies and Multiple Scales of Organization and Complexity, en *Multiscale Phenomena in Biology: Proceedings of the 2nd Okinawa Conference on Mathematics and Biology*, Robert M. Sinclair, Klaus M. Stiefel (eds.). AIP Conference Proceedings 1167: 43-56.

2014 Connecting the Dots: Anatomical Network Analysis in Morphological Evo-Devo. *Biological Theory* (9): 178-193.

Riedl, R.

1978 *Order in Living Organisms: A Systems Analysis of Evolution.* Wiley. Nueva York.

Rosen, R.

1991 *Life Itself: A Comprehensive Inquiry into the Nature, Origin, and Fabrication of Life.* Columbia University Press.

Schlosser, G., Wagner G. P. (eds.)

2004 *Modularity in Development and Evolution.* University of Chicago Press. Chicago y Londres.

Schrödinger, E.

2008 *¿Qué es la vida?* (primera edición inglesa, 1944). Tusquets. Barcelona.

Simon, H.A.

1962 *The Architecture of Complexity. Proceedings of the American Philosophical society* 106 (6): 467-482.

Solé, R. y B. Goodwin

2000 *Signs of Life. How Complexity Pervades Biology*. Basic Books.

Strogatz, S.

2003 *Sync. The Emerging Science of Spontaneous Order*. Hyperion. Nueva York.

Thom, R.

1987 *Estabilidad estructural y morfogénesis: ensayo de una teoría general de los modelos* (primera edición en francés, 1972). Gedisa.

Thompson, D'aw

1917 *On Growth and Form* (editada en español en su versión abreviada y comentada por John Taylor Bonner con el título "Sobre el crecimiento y la forma", Hermann Blume, 1980; Akal, 2003). Cambridge.

Varela, F.J. y H. Maturana

1973 *De máquinas y seres vivos: una teoría de la organización biológica*. Editorial Universitaria. Santiago.

Waddington, C.H.

1957 *The Strategy of the Genes*. George Allen & Unwin.

Whitehead, A.N.

1928 *Process and Reality*. Free Press. Nueva York.

Williston, S.W.

1914 *Water Reptiles of the Past and Present*. Chicago University Press. Chicago.

Woodger, J.H.

1937 *The Axiomatic Method in Biology*. Cambridge University Press. Cambridge.

