

Importancia del contexto en la genética

El entorno influye en los efectos de los genes y condiciona la herencia de los caracteres, se trate del color de una flor o de la probabilidad de desarrollar un cáncer

H. Frederik Nijhout

En los primeros días de la genética se pensaba que cada gen codificaba la información correspondiente a un único rasgo: el color, la forma o el tamaño. Esta creencia surgió en el siglo XIX como resultado del trabajo del padre de la genética, Gregor Mendel, quien de intento o por casualidad estudió caracteres cuya variación se debía casi por completo a los cambios en un solo gen. Pudo así deducir los patrones básicos que conforman las leyes fundamentales de la genética.

A medida que nuestra experiencia con la genética creció, se hizo patente, sin embargo, que la mayoría de los caracteres o *fenotipos* se heredan mediante mecanismos más complicados que los descritos por Mendel. La razón estriba en que las diferencias observadas entre los rasgos de cualquier par de individuos se deben casi siempre a diferencias en muchos genes. El efecto aislado de un solo gen se observa normalmente sólo mediante experimentos de entrecruzamiento muy controlados, o bien en aquellos casos, poco frecuentes, en que un gen se encuentra tan dañado, que su ausencia afecta al fenotipo sobremanera, enmascarando la variación de otros genes que influyen en el mismo.

Cuando muchos genes contribuyen a un carácter, quizá resulte difícil discernir la contribución particular de cada uno al resultado final. Además, cuando abundan los genes que varían de un individuo a otro, el patrón hereditario de un rasgo determinado puede ser extraordinariamente complejo. De hecho, la expresión *carácter complejo* se refiere a los rasgos cuya

herencia de generación en generación no se ajusta a las leyes de Mendel.

El análisis de los mecanismos bioquímicos mediante los cuales los genes afectan al fenotipo es una de las maneras que tenemos de entender la transmisión de los caracteres complejos. Más adelante, hablaré de la naturaleza general de los rasgos genéticos complejos e ilustraré con simples gráficas de qué forma las interacciones entre muchos genes controlan un carácter. Tal visualización nos proporciona una clave para una comprensión intuitiva de la herencia compleja y nos ayuda a explicar por qué el ser portador de un gen de una determinada enfermedad no siempre permite una predicción del riesgo de desarrollarla.

Flores y fenotipos

Mendel observó que, cuando se cruzaba una planta de guisante de flores blancas genéticamente pura con otra de flores violetas, también pura, siempre resultaba una progenie con flores violetas. Curiosamente, cuando esas flores violetas de segunda generación se cruzaban a su vez entre sí, una cuarta parte de la progenie presentaban flores blancas y el resto eran, de nuevo, plantas con flores violetas. Esta observación se explica por el hecho de que cada individuo hereda una versión de un gen, llamada alelo, de cada progenitor; a su vez, uno de dichos alelos se transmite a cada uno de sus descendientes. Se denomina a esta composición genética el *genotipo* de un individuo. En este caso, el alelo para el color violeta es dominante sobre el del color



blanco, de manera que, cuando los dos alelos se encuentran, la flor es siempre violeta. Que exista la misma probabilidad de que un descendiente reciba uno u otro alelo de cada progenitor explica que dos progenitores con flores violetas puedan tener descendencia con flores blancas.

Todos los caracteres estudiados por Mendel son ejemplos de *fenotipos discontinuos*: flores blancas o violetas, guisantes lisos o rugosos, tallos largos o cortos. En cada caso había dos alelos por gen, y uno de ellos era completamente dominante sobre el otro. No obstante, no siempre funcionan así las cosas, ni siquiera cuando se trata de rasgos que parecen estar gobernados por un solo gen.

Consideremos la herencia del color en las flores de dragón, descrita en la aurora del siglo XX, por Erwin Baur, investigador del que hoy es el Instituto Max Planck de Mejora Vegetal. Como ocurre con las del guisante, el color de las flores del dragón depende de un simple gen con dos alelos típicos: rojo y blanco. La particularidad reside aquí en que ninguno es dominante. Cruzando una planta pura con flores rojas con una planta pura con

1. **ALGUNOS CARACTERES** ofrecen una amplia gama de variación en el seno de una población, como se muestra en esta fotografía de conchas del caracol arborícola cubano *Polymita picta*, especie endémica del extremo oriental de la isla de Cuba. Esta variación es el producto de la acción conjunta de muchos genes; el resultado de la variación de cualquier gen está bajo la influencia de la composición genética global del individuo.

flores blancas se obtiene progenie con flores rosas. O sea, la combinación de alelos rojo y blanco produce un resultado intermedio. Este fenómeno de dominancia incompleta puede observarse enseguida porque el color de la flor de dragón es un *fenotipo continuo*, potencialmente con un rango continuo de tonos rosa entre el blanco y el rojo.

Caracteres simples y pasos que limitan rendimientos

Los dragones reflejan una observación común: la existencia de caracteres que varían de manera continua dentro de una población. En unos pocos casos se debe a cambios en un solo gen, pero en la inmensa mayoría de los rasgos intervienen muchos genes. El mismo color de una flor es producto de varias causas genéticas subyacentes.

Los genes que controlan la biosíntesis de pigmentos en las flores son muchos. Unos codifican enzimas

que transforman precursores incoloros —aminoácidos, azúcares— en varios pigmentos cromáticos. Esas rutas de biosíntesis pueden incluir más de una docena de pasos, cada uno de ellos regulado por una enzima diferente. Otros genes codifican proteínas que regulan la síntesis y la actividad enzimática; se trata de reguladores que afectan al momento y lugar donde se producen los pigmentos. Y otras proteínas controlan la estabilidad y localización subcelular de los pigmentos. Los genes que codifican estas proteínas reguladoras están, a su vez, regulados por otras proteínas, los factores de transcripción, cada uno de ellos codificado por un gen particular. Y un conjunto diferente de genes controla la producción de factores de transcripción. Esta especie de regresión interminable de regulación e interacción entre genes, por extraña que parezca, constituye la regla ge-

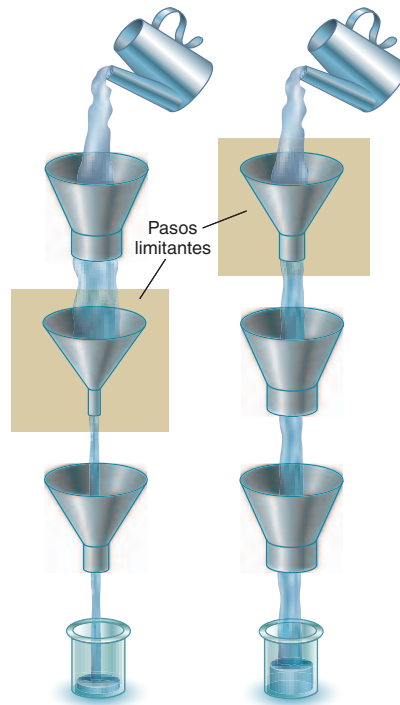
neral, incluso para el más simple de los caracteres.

¿Cómo es posible entonces que un solo gen parezca controlar las propiedades de un carácter determinado? Puede ocurrir, de manera hasta cierto punto inmediata, si la enzima codificada por ese gen actúa en el paso que limite la velocidad de reacción, ese punto de cualquier sistema que obstruye el flujo. Imaginemos agua que fluya sucesivamente por tres embudos de diferente tamaño. ¿Qué determinará el caudal del flujo en este sistema? El embudo más estrecho (véase la figura 2)

Para aplicar la imagen a la explicación de los genotipos y fenotipos, imaginemos que cada embudo representa la acción de una enzima en una ruta metabólica. Altos niveles de actividad enzimática —que podrían reflejar una abundancia de proteína o una alta eficiencia— corresponden a embudos de boca ancha, mientras que los niveles bajos vendrían representados por las bocas estrechas.

Por otra parte, podemos extender este ejemplo para explicar por qué la transmisión en la herencia del color de la flor parece estar controlada por un solo gen, aunque se requiera un gran número de genes para la correcta síntesis del pigmento. El agua representará en este caso las moléculas precursoras que recorren pasos sucesivos de un proceso que conduce a la formación de un pigmento. Cada embudo simbolizaría el producto de un gen: cuanto más estrecha fuese la boca del embudo, menor sería la actividad de esa enzima. Si el producto (enzima) del gen rojo/blanco de Baur es el embudo más estrecho de la serie, el rendimiento total de la formación de pigmento será una función de la actividad de esa enzima. Mientras no haya otro producto génico con una actividad más baja, diremos que los cambios en tal gen controlarán la variación del color de la flor.

¿Qué ocurre si fluctúan los niveles de actividad de otros genes de la ruta? En este modelo simple, la respuesta es: nada, mientras dichos niveles no se aproximen al punto limitante del rendimiento. Si alguno de los otros pasos de la ruta se convierte en limitante del rendi-



2. EL CONCEPTO DE PASO LIMITANTE del rendimiento puede ilustrarse con el ejemplo de un agua que fluya a través de una serie de embudos. Dado que el agua no fluirá más deprisa de lo que pueda pasar a través del más estrecho de los embudos, este último determinará el rendimiento total del flujo en el sistema. Será el paso limitante del rendimiento.

miento, el paso rojo/blanco ya no determinará en exclusiva el color de la flor. En cuanto otro gen codifique una enzima deficiente que bloquee de manera eficaz la ruta (una “mutación nula”), la composición alélica rojo/blanco se volverá irrelevante para la determinación del color de la flor. *Epistasis* se denomina a este efecto, en el cual un gen altera la expresión de otro. Así, incluso en un ejemplo tan elemental, el efecto de un gen sobre un carácter puede ser sensible a otros genes que participen en la ruta.

Nuestra metáfora de los embudos vale también para explicar los rasgos dicotómicos de las flores del guisante de Mendel. Un genotipo binario sólo requiere que añadamos al modelo un discriminador sensible a un umbral. Podría ser un brazo que sujetase el recipiente que recoge el agua bajo los embudos; por encima de cierta cantidad de

agua, el brazo cedería y el recipiente apretaría al bajar un botón que pondría en marcha la producción de pigmento violeta. Si el flujo a través del sistema se encuentra por debajo del umbral, se manifestará un genotipo; si se sobrepasa el umbral, el genotipo será otro.

Mutaciones y moderadores

Un modo frecuente de estudiar la relación entre un gen y un carácter es examinar los efectos de mutaciones espontáneas o artificialmente inducidas en dicho gen. La mayoría de las mutaciones disminuyen la actividad de un producto génico; los efectos de tal mutación pueden suministrarnos pistas acerca del papel normal que desempeña el gen en la determinación de un carácter.

Con el tiempo, se ha comprendido que el efecto de una mutación genética sobre un carácter no constituye una propiedad intrínseca del gen. La naturaleza del efecto depende mucho del contexto celular en que se exprese el gen. Sean Carroll y sus colaboradores de la Universidad de Wisconsin demostraron que, en los embriones de oruga, la expresión localizada del gen *distalless* inducía la formación de las patas. Si el mismo gen se expresa durante una fase más avanzada, en el ala en desarrollo, induce la formación de un patrón de manchas coloreado.

También ilustran la importancia del contexto los estudios acerca de los efectos del *knockout*, o supresión de genes específicos, del ratón. Este método elimina la función de un producto génico. Por ejemplo, el *knockout* de un gen relacionado con el retinoblastoma causa anomalías severas y muerte embrionaria en una cepa de ratón, mientras que la misma mutación en otra cepa no ejerce efecto alguno: los ratones son viables y alcanzan la madurez sexual, tal como han demostrado Michael Rudnicki y sus colaboradores de la Universidad McMaster.

Otros ejemplos de la importancia del contexto proceden de los estudios de la genética del cáncer. Mutaciones en genes que regulan el desarrollo normal de la célula y su división pueden trastornar tal regulación y dar lugar a esa proliferación descontrolada que conocemos

como cáncer. A los correspondientes alelos mutados se los llama oncogenes. Que un oncogén en particular origine un cáncer depende con frecuencia del fondo genético del individuo, así como de determinadas variables ambientales —una deficiencia en vitaminas, el hábito de fumar—. Cuando la ingeniería genética introduce un oncogén en un ratón, de ordinario sólo induce cáncer en unos cuantos tejidos, aun cuando el gen se exprese de manera general. Esta observación sugiere que sólo algunos tejidos proveen las condiciones requeridas para que el gen defectuoso ejerza su efecto deletéreo.

La aditividad y por qué es un error

Los efectos diversos de los oncogenes se atribuyen a “factores coadyuvantes”, que varían según el tejido y el individuo. Por lo normal, se desconocen las identidades de esos factores. Según la hipótesis más simple, cada factor que afecta a un carácter tiene un pequeño efecto por sí solo y la suma de esos pequeños efectos produce una influencia grande y observable en el fenotipo.

Podemos llamar a esta idea la *hipótesis aditiva*. Si fuese correcta, podríamos elaborar un catálogo de los efectos independientes de cada alelo de cada gen y aprovechar esa información para deducir el efecto de varias combinaciones alélicas. A la suma genética podríamos añadirle las consecuencias numéricas de los factores ambientales y obtendríamos una descripción fenotípica precisa. Si el rasgo de interés fuese una enfermedad, digamos que el cáncer, la hipótesis aditiva nos permitiría determinar, para cada individuo, si va a sufrirla partiendo del conocimiento de los factores participantes.

Pero no conocemos todos los factores que contribuyen. Por eso, sólo podemos calcular la probabilidad de una enfermedad. Estas probabilidades se obtienen del análisis estadístico de un grupo extenso de personas, algunas de las cuales sufren la enfermedad. Establecer una correlación entre la incidencia de la enfermedad y los factores que se sospecha que intervienen en su aparición predice el riesgo asociado a

la presencia de cada factor. Las probabilidades no son auténticas predicciones, sino la descripción estadística de ese grupo de estudio específico. Sólo hay una predicción segura: en grupos idénticos las correlaciones y probabilidades serán más o menos iguales.

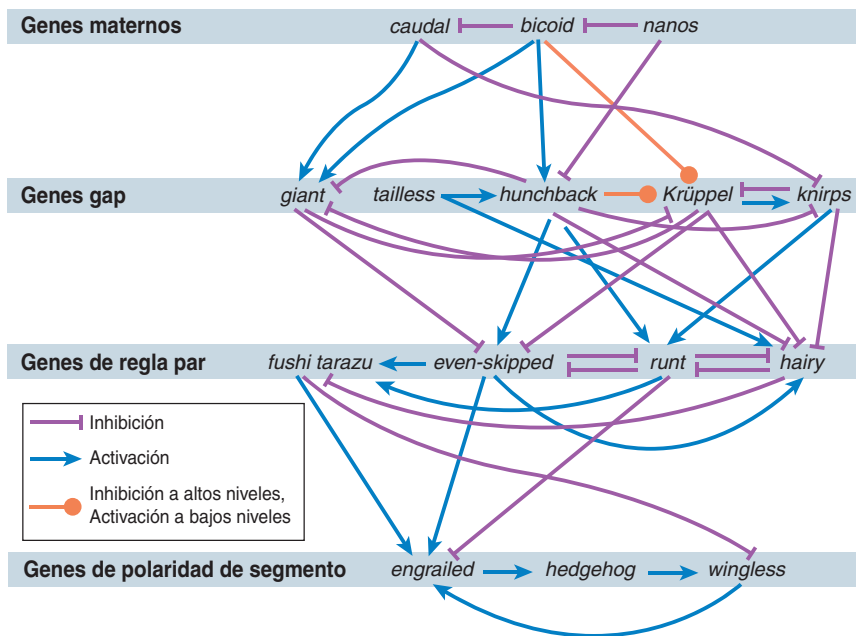
Ahora bien, aun cuando pudiésemos medir todos los factores que contribuyen, lo que sabemos acerca de los mecanismos con que los genes influyen en los caracteres nos indica que la simple hipótesis aditiva debe ser errónea. Para empezar, los genes ejercen su influencia por medio de redes de interacciones proteicas complejas e interconectadas; los efectos de cualquiera de los participantes en el sistema tomado en su conjunto no son directos, en absoluto. Lo observamos en la red reguladora génica de las primeras fases del desarrollo de la mosca de la fruta (véase la figura 3). Aquí, los propios productos regulan la expresión génica, controlando hasta qué grado se producirá cualquier otra proteína, con frecuencia otro regulador. En tales en-

tramados complejos, con ramificaciones y rutas convergentes, con retroregulación positiva y negativa, resulta improbable que los efectos de la variación en un componente interactúen aditivamente con la diversidad de otros componentes.

Quizá la razón más importante de que no haya aditividad en los efectos genéticos estriba en la relación entre diversidad genética y variaciones en los caracteres, que no es lineal. La no linealidad se debe a que el efecto de la variabilidad genética depende del contexto, y ello hace difícil de predecir el efecto de la variación simultánea en varios genes. Para entender las propiedades de los sistemas genéticos no lineales partiremos de un ejemplo sencillo: el origen de la dominancia entre los alelos de un gen en un individuo híbrido.

No linealidad y dominancia

La no linealidad de un resultado significa que no depende, de manera directa, de lo que entre en el sistema. La existencia de alelos domi-



3. LOS GENES QUE CONTROLAN las primeras fases del desarrollo de la mosca de la fruta forman una red compleja; abarca circuitos de retroalimentación positiva, negativa y variable, así como una organización de múltiples niveles. La jerarquía y asignación de clase (gen materno, gap o de regla par) se basan en las propiedades funcionales de los productos génicos, determinadas por otros genes del sistema. Estas interacciones ilustran por qué las diferencias genéticas simultáneas en muchos pasos de una vía compleja pueden alterar el efecto de cualquier gen sobre el fenotipo.

nantes y recesivos en los guisantes de Mendel nos ofrece un ejemplo. En las flores del guisante, la existencia de un discriminador, el brazo sensible a un umbral de peso, impide que el resultado varíe continuamente según lo que entre. No ha de sorprender, pues, que la dominancia se deba, por lo común, a la existencia de procesos no lineales (umbrales) en la bioquímica y el desarrollo. En la historia de la bioquímica encontramos un caso prototípico de cómo la no linealidad produce dominancia. En 1981, Henrik Kacser y James Burns, de la Universidad de Edimburgo, describieron de qué modo la velocidad global de una serie de reacciones catalizadas por enzimas dependía de la actividad de una de las enzimas de la cadena. La velocidad del conjunto dependerá de cuántas enzimas haya en la cadena. Para un sistema de una sola enzima, la velocidad de la reacción es simplemente una función lineal de la actividad de la proteína en cuestión. Pero si la cadena consta de más de una enzima, la velocidad de la reacción (el flujo a través de la ruta) se convierte en una función no lineal de la actividad de cualquiera de las enzimas. Esa no linealidad resulta cada vez más pronunciada conforme se va alargando la cadena.

Examinemos ahora una de las enzimas de la cadena de reacciones. Supongamos que el gen que codifica esta enzima presenta dos alelos, y que las enzimas codificadas por esos dos alelos cumplen misiones diferentes. Los individuos *homocigóticos* son aquellos que tienen dos copias idénticas de uno o el otro alelo; definen los límites inferior o superior de la actividad enzimática de los individuos. Los *heterocigotos* poseen una copia del alelo de baja actividad y una copia de la versión de alta actividad: la actividad total de la enzima en un heterocigoto se encontrará exactamente en el término medio entre las actividades de los homocigotos. Sin embargo, debido a que el flujo a través de la ruta no es una función lineal de la actividad enzimática, el flujo del heterocigoto se parecerá más al de uno de los dos homocigotos. Uno de los alelos parecerá ser dominante con respecto al otro.

La lección que debe aprenderse aquí es que la dominancia no constituye una propiedad del alelo en sí, porque, en cuanto a la enzima sola, los alelos operan de un modo simplemente aditivo. La dominancia surge del contexto; en este caso, la cadena de reacciones en la que la enzima está integrada. La dominancia resulta así una propiedad del sistema en su conjunto.

Variabilidad en múltiples pasos de una ruta

En el proceso de calcular cómo se relaciona la actividad de una enzima individual con la velocidad de una reacción en su conjunto, Kacser y Burns supusieron constantes las actividades de las demás enzimas de la ruta. En un sistema biológico real esto es muy improbable. A lo largo de miles de generaciones, la mayoría de las enzimas, si no todas, que participan en una cadena habrán acumulado cambios genéticos. Imaginemos por ello qué ocurriría si hay cambios genéticos en dos de las enzimas de una ruta. Puesto que ahora tenemos dos variables independientes, ya no podemos representar la reacción con una línea en una gráfica bidimensional. Se convierte en una superficie en un espacio tridimensional (véase la figura 4). La llamaremos “superficie fenotípica”, porque describe la relación del fenotipo con la variación genética.

Cada punto de la superficie fenotípica representa el efecto combinado de dos variables independientes. La variable dependiente —fenotipo— equivale al flujo o caudal a través de la ruta. Dos puntos (o dos individuos) pueden tener el mismo valor fenotípico pero muy diferentes genotipos. En este caso el grado de dominancia de un gen dependerá también de los alelos presentes en el otro gen variable. Si el segundo gen codifica enzimas con alta actividad, la relación no lineal entre el primer gen y el flujo de la reacción diferirá de lo que sería en presencia de baja actividad. De nuevo, pues, la dominancia de un alelo no es algo intrínseco, sino una propiedad emergente del sistema; en este caso, una función del lugar donde reside exactamente el individuo en la superficie fenotípica.

Supongamos que no hay variación genética. Cada gen porta un solo alelo y todos los individuos de una población son homocigotos para todos los genes. Existe entonces un solo valor genético para cada gen; todos los individuos de la población ocupan el mismo punto en la superficie fenotípica. En tales circunstancias nos podríamos preguntar: si ocurre una mutación en uno de los genes, ¿qué efecto tendrá en el fenotipo? Dependerá tanto de la magnitud del efecto de la mutación como de dónde se concentrase la población en la superficie fenotípica. Supongamos que la mutación tiene un gran efecto sobre uno de los genes, la delección de una región inhibitoria; con ello se maximiza la actividad de la enzima que codifica. Esta mutación desplaza al individuo hasta otro punto sobre la superficie, a lo largo de una línea paralela al eje que representa al gen mutado (véase la figura 4). Si el individuo se encuentra en una zona de la superficie con una pendiente muy pronunciada, la mutación comportará un cambio fenotípico mucho mayor que si la pendiente fuera suave. Por tanto, el efecto de una mutación sobre un carácter depende, tal y como pasa con la dominancia de ese carácter, del punto exacto de la superficie fenotípica de que se trate. En otras palabras, el efecto no es una propiedad de la mutación propiamente dicha, sino una función del sistema en su conjunto.

El paisaje fenotípico

Ahora ya estamos en condiciones de entender por qué las mutaciones ejercen efectos tan dispares en diferentes fondos genéticos. El fondo genético define dónde se encuentra alojado un individuo o población genética dentro de un paisaje fenotípico. La figura 4 muestra dicha superficie con dos individuos, X e Y, que portan el mismo fenotipo (la misma cota en la gráfica tridimensional) a pesar de tener alelos distintos para los genes A y B. Debido a sus posiciones relativas en la superficie, las mutaciones en el gen A acarrearán distintas consecuencias para Y (gran efecto fenotípico) que para X (efecto mínimo).

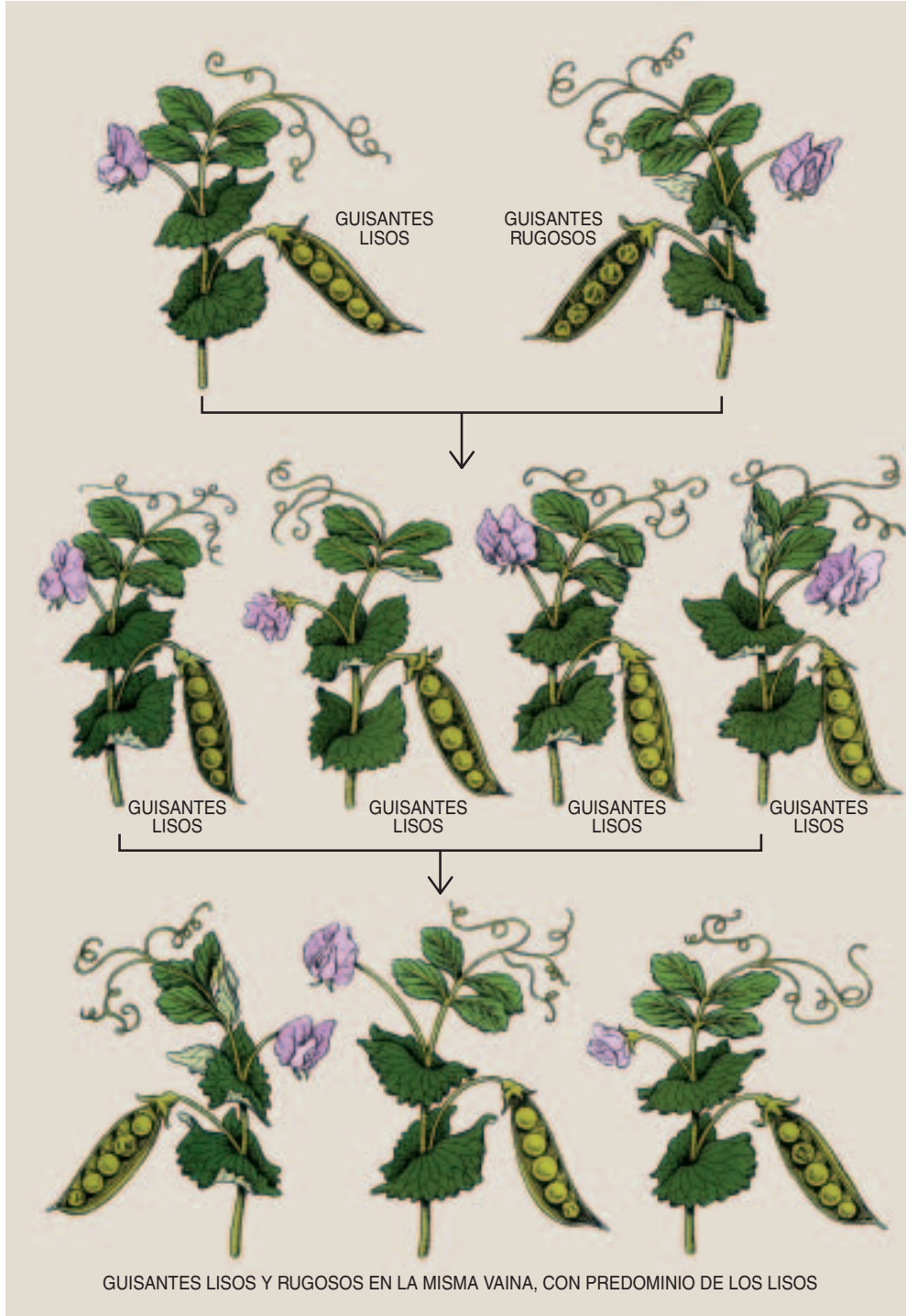
Ocurriría lo contrario para una mutación del gen Y.

Cabe entonces imaginar que una población de individuos con genotipo A podría acumular muchas mutaciones en el gen Y de escaso o nulo efecto en el carácter; no se eliminarían por selección. Un biólogo evolutivo llamaría a estas mutaciones “neutras”. Sin embargo, las mutaciones del gen X tendrían seguramente un efecto poderoso en el carácter. Si redujesen la viabilidad del portador, la selección natural podría eliminarlas. Nos hallamos así ante una situación en la cual se permite que la variabilidad de un gen se acumule, mientras que los cambios en otro sufrirán una selección, aunque ambos codifiquen enzimas de la misma vía bioquímica y, si se los estudiara por separado, mostrarían ejercer el mismo efecto sobre el carácter.

Al igual que antes, lo contrario valdría para una población de individuos con genotipo B. En este caso, las mutaciones en el gen X tendrían un efecto escaso y parecerían neutras; las mutaciones en el gen Y causarían, por contra, mayores efectos y probablemente la selección actuaría contra ellas. La gravedad de una mutación, de neutra a profunda, no es una propiedad del alelo mutante en sí; viene determinada por los alelos de otros genes que el individuo (o la población) posee.

Los paisajes reales son multidimensionales

Una superficie fenotípica no es más que una representación visual de los procesos que dan lugar a un carácter. Hemos visto cómo pueden construirse superficies para una vía bioquímica sencilla. En principio, es posible extender esto a cualquier variable que influya en el carácter. Hay tres prerequisites: conocer los procesos que subyacen al carácter, escribir las ecuaciones que representan esos procesos y convertir dichas ecuaciones en gráficos para formar una superficie fenotípica. En la práctica se trata de una tarea formidable, limitada a sistemas bioquímicos debido a la necesidad de descripciones matemáticas de la cinética de la reacción. Sin embargo, desde hace diez años se vienen registrando notables avances en la



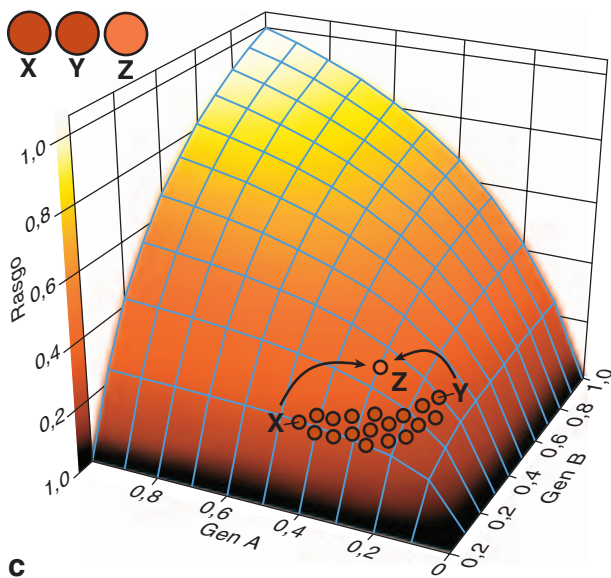
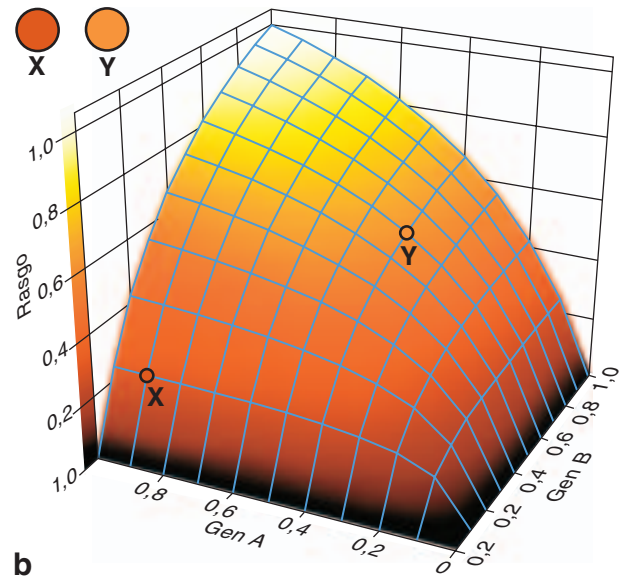
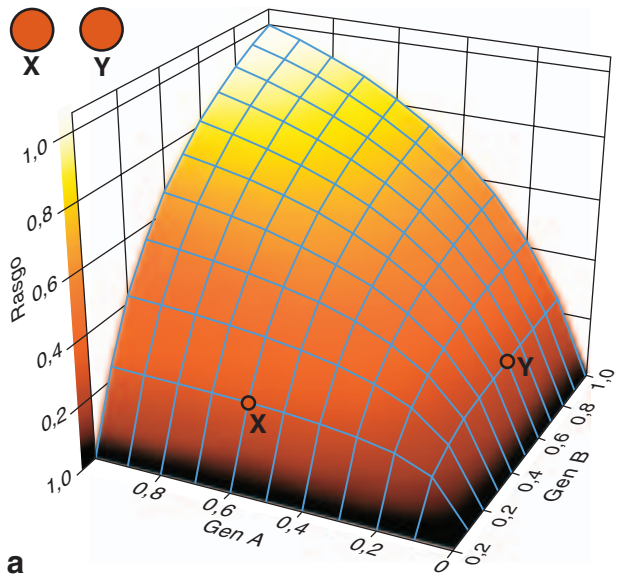
comprensión de los mecanismos genéticos del desarrollo. Algunos rasgos, mencionemos las primeras fases del desarrollo embrionario de *Drosophila melanogaster*, se abordan ya a través de modelos matemáticos exactos.

Los caracteres reales están afectados por la variación independiente en muchos genes. Requieren, pues, una superficie fenotípica multidimensional con tantos ejes ortogonales como variables independientes haya. Para un ordenador no es particularmente difícil manejar superficies de n dimensiones con sus

pendientes correspondientes, pero semejantes formas son imposibles de representar en un papel. Con el propósito de una buena visualización, manejamos sólo dos variables independientes a un tiempo, sin olvidar nunca que se hallan incluidas en un entramado multidimensional mayor.

Individuos y poblaciones

Si los individuos se representan mediante puntos en una superficie fenotípica, las poblaciones se representarán en forma de nubes de puntos. La dispersión de esa nube



4. DOS INDIVIDUOS QUE RESIDEN EN LA MISMA LINEA DE NIVEL de la superficie fenotípica (X e Y) cuentan con idéntico fenotipo, aunque tengan valores muy diferentes para los genes A y B (a). En consecuencia, a X e Y les afectará de forma muy diferente una mutación del gen A que maximice la actividad de la proteína que codifica (b). La persona X no resultará afectada por la mutación; seguirá ocupando la misma cota. Por el contrario, Y adquirirá un fenotipo completamente diferente en virtud del cambio. La superficie fenotípica explica por qué las poblaciones tienden a apiñarse a lo largo de una cota ideal (c). Cuando los individuos X e Y de los extremos opuestos de la población se cruzan, su proge- nie presenta valores intermedios de los productos génicos de A y B. Debido a la relación no lineal entre estos genes y el fenotipo, los valores intermedios para A y B colocan a la proge- nie en una cota diferente, que quizá represente una menor viabilidad. Esto tiende a agrupar las poblaciones, pues el cruzamiento entre individuos del centro del grupo dará una proge- nie con los mismos valores que los padres.

de puntos en diferentes direcciones será entonces una representación de los cambios alélicos presentes en la población para cada uno de los genes que definen el carácter que sea. Diferentes poblaciones residirían en regiones distintas de la superficie. Si conociésemos la forma de la superficie fenotípica, sabríamos intuitivamente cómo afectarían las mutaciones a un carácter dentro de una población determinada: qué parte del grupo sería más vulnerable a una perturbación producida por una variable determinada y cuál sería resistente al mismo cambio. Además, nos hallaríamos preparados para investigar la dispersión de diferentes poblaciones sobre la superficie y cómo se mueven por ella en razón

de nuevas mutaciones, y de la selección natural. Las poblaciones con diferentes fenotipos óptimos se establecerán en diferentes líneas de nivel del paisaje. Una vez en una cota de fenotipo óptimo, es improbable que una población se disperse más allá de la línea de nivel correspondiente. ¿Por qué? Porque el entrecruzamiento entre individuos distantes entre sí, aunque radicados a lo largo de la misma línea de nivel, produciría fenotipos intermedios que, a causa de la no linealidad del sistema, ya no estarían en esa misma cota (véase la figura 4c). Los individuos intermedios sufrirían una selección negativa; la dispersión de genotipos no desbordará la línea de nivel. Pode-

mos de este modo predecir que las poblaciones formarán nubes de puntos, bastante apretadas, sobre la superficie fenotípica, al menos hasta que aparezcan otras variables que cambien el paisaje o creen una nueva presión de selección.

El efecto del ambiente

Una de las ventajas de la descripción matemática cuantitativa del fenotipo es que nos permite incorporar todos los factores que pueden afectar a su desarrollo y propiedades. No tenemos por qué restringirnos a los efectos de genes o enzimas; cabe también considerar los efectos de factores no genéticos, como la temperatura, el aporte de nutrientes y las hormonas segregadas en res-

puesta a estímulos externos. Estos factores ambientales afectarán a las velocidades de algunas reacciones o introducirán nuevas interacciones antes ausentes; sus efectos se describirán mediante ecuaciones matemáticas con la facilidad con que calculamos la influencia de un gen.

Por ejemplo, un incremento de 10 grados en la temperatura puede duplicar la velocidad de algunas reacciones bioquímicas al tiempo que inhibe otras; ese fenómeno puede repercutir en el funcionamiento global de una vía bioquímica compleja. Mediante un modelo matemático de dichos procesos, el efecto de la temperatura sobre la velocidad de la reacción puede calcularse explícitamente. En el gráfico correspondiente, la variación de temperatura se representaría mediante un eje independiente, ortogonal a los demás. Ahora la forma de la superficie fenotípica estará determinada tanto por las variables genéticas como por las ambientales, y podremos juzgar con exactitud de qué manera el entorno repercute en la sensibilidad del sistema a las mutaciones de los diferentes genes.

Cuando un carácter cambia en respuesta a una variable ambiental, se dice que muestra *plasticidad fenotípica*; el gráfico que describe exactamente cómo cambia ese rasgo en respuesta a la variable se llama *modelo de reacción*. Así, una sección de un paisaje fenotípico para-

lela a un eje ambiental de variación representa el modelo de reacción para un genotipo dado, mientras que una sección paralela al eje genético de variación describe el efecto de las mutaciones sobre un carácter en un entorno determinado.

En todo lo precedente debe quedar claro que si un paisaje no es plano y lineal (y probablemente ninguno lo es), los efectos del ambiente serán dependientes del contexto, y no en menor medida que lo fueran los efectos de los genes.

Consideración final

En esta visualización gráfica del paisaje fenotípico, he mostrado que el efecto de un gen determinado varía en función de los otros genes que también controlan el carácter. Esta dependencia del contexto surge de la no linealidad de los procesos que subyacen a la expresión fenotípica. Pese a la limitación del mínimo número de dimensiones que podemos representar sobre un papel, cabe una comprensión intuitiva de la interacción de los genes en los sistemas complejos. Pueden representarse matemáticamente sistemas multidimensionales. En el futuro, el desarrollo de métodos de visualización asistidos por ordenador que permiten al usuario moverse fácilmente dentro de un espacio multidimensional nos ofrecerán mejores vislumbres de estos complejos fenómenos.

El autor

H. Frederik Nijhout se doctoró por la Universidad de Harvard en 1974. Actualmente ejerce como profesor de biología en la Universidad Duke.
© *American Scientist Magazine*.

Bibliografía complementaria

- STRAINDEPENDENT EMBRYONIC LETHALITY IN MICE LACKING THE RETINOBLASTOMA-RELATED P130 GENE. J. E. LeCouter, B. Kablar, P. F. M. Whyte, C. Ying y M. A. Rudnicki en *Development*, vol. 125, págs. 4669-4679; 1998.
- THE EVOLUTION OF CANALIZATION AND THE BREAKING OF VON BAER'S LAWS: MODELING THE EVOLUTION OF DEVELOPMENT WITH EPISTASIS. S. H. Rice en *Evolution*, vol. 52, págs. 647-656; 1998.
- FROM DNA TO DIVERSITY: MOLECULAR GENETICS AND THE EVOLUTION OF ANIMAL DESIGN. S. B. Carroll, J. K. Grenier y S. D. Weatherbee. Blackwell Science; Malden, Mass.; 2001.
- ERWIN BAUR. W.-E. Lönning y H. Saedler en *Encyclopedia of Genetics*, vol. 1. Dirigido por S. Brenner y J. H. Miller. Academic Press; San Diego, 2002.
- THE NATURE OF ROBUSTNESS IN DEVELOPMENT. H. F. Nijhout en *BioEssays*, vol. 24, págs. 553-563; 2002.



INVESTIGACION CIENCIA

ha publicado sobre el tema, entre otros, los siguientes artículos:

Genética e historia de las poblaciones del norte de África y la península Ibérica, de E. Bosch, F. Calafell, S. Plaza, A. Pérez-Lezaun, D. Comas y J. Bertranpetit
Febrero 2003

Invencción por evolución, de John R. Koza, Martin A. Keane y Matthew J. Streeter
Abril 2003

Los genes determinantes de las antenas, de Fernando Casares
Mayo 2003

Interferencia de ARN, de Nelson C. Lau y David P. Bartel
Octubre 2003

Topoisomerasas de ADN de tipo II, de Joaquín Roca
Diciembre 2003

El genoma oculto, de W. Wayt Gibbs
Enero 2004

El nacimiento de la epigenética, de W. Wayt Gibbs
Abril 2004



Prensa Científica, S.A.