

El desafío de la genética del ADN recombinante y de la biología del desarrollo para la Teoría Sintética de la Evolución*

The Synthetic Theory of Evolution challenged by
genetics of the recombinant DNA and developmental biology

OSVALDO A. REIG †

(GIBE, Departamento de Ciencias Biológicas, FCEyN, Universidad de Buenos Aires, Pabellón 2, 4º piso,
Ciudad Universitaria Núñez, 1428 Buenos Aires, Argentina, y Museo Nacional de Historia Natural,
José Gutiérrez Abascal 2, 28006 Madrid, España)

After a brief summary of the growth of evolutionary theory from Darwin up to the modern synthetic theory of evolution, the principal postulates of the latter are analyzed. The analysis is centered on populations as genetic pools, the source of variation and the nature of evolutionary change, the mainly externalist view of evolution by natural selection, the conception of the genome structure, the genetic determination of phenogenesis, the nature of species, the microevolutionary view of speciation, and the reduction of macroevolution to cumulative microevolution. The new conception of the genome emerging from DNA recombination genetics, and the recent advances in evolutionary developmental biology, obliges to modify most of those basic postulates of the synthetic theory, to an extent that a new modern theory is emerging. The genome is now understood as a dynamic complex integrative system, capable of dramatic gene changes based on its own internal structure. Split genes formed by informatic exons and non-informatic introns, the great amount of highly repetitive DNA, multigenic families, transposable elements, all are genome ingredients capable of generating by its own internal dynamics an unexpected amount of genetic variation which directly provokes changes in gene regulation of radical consequences for evolution. Molecular drive is the main force in these changes, and it must be accounted for at least as important to evolution as is natural selection. Moreover, the growth of evolutionary embryology demonstrated that the genes are not the only responsible of morphology. In fact, they do not determine directly neither development nor shape. They just produce proteins which regulate the expression of other genes or morphogenetic factors in a complex cycle of physico-chemical interactions. Temporal or spatial disruptions in developmental programs are capable of generating new morphologies in one or a few steps. Species are now more precisely defined as cohesive integrated systems, the separatedness of which is not principally determined by reproductive isolation, but by constraints in their developmental programs. Heterochrony is emerging as the main factor responsible of new morphological plans, and thus, of new major taxa. The emphasis of the synthetic theory in changes in frequencies of structural genes as the main factor in evolution, is now displaced by a more integrative, more complex, hierarchical view of evolution, which is hardly in need of a comprehensive new theory.

INTRODUCCION

Las teorías científicas son sistemas conceptuales elaborados por quienes ejercen la investigación para explicar la naturaleza, objeto del conocimiento en las ciencias naturales. Este punto de partida objetivista, que presupone la existencia de una

realidad exterior al proceso del conocimiento y que es el referente de la investigación, entraña el reconocimiento del carácter dinámico y perfectible de las teorías, que sufren un permanente proceso de maduración en su intento de explicar con profundidad creciente los fenómenos del ámbito de los sectores de la realidad que son atendidos por las distintas teorías.

El carácter dinámico y perfectible de las teorías determina que su relación con la realidad dista mucho de responder a

* Conferencia inaugural. Reunión Anual de la Sociedad de Genética de Chile. Concepción, Chile, 26-28 de septiembre de 1991.

† Fallecido.

una simetría especular estática. Lo que prepondera es un proceso de transformación y perfeccionamiento permanente de las teorías científicas en su intento de reflejar, con la mayor fidelidad alcanzable en cada momento, las características del ámbito de lo real. Se trata de un proceso perturbador que antagoniza a los científicos partidarios de concepciones alternativas, a veces con pugnacidad y con pasión más propia de creyentes fundamentalistas que de cultores de la racionalidad crítica.

En la actualidad, la teoría de la evolución constituye un caso muy típico de conflicto entre distintas alternativas de interpretación del proceso evolutivo. Gradualistas y discontinuistas, neutralistas y panseleccionistas, reduccionistas y holistas, externalistas e internalistas, partidarios de las interrelaciones bióticas y de los cambios abióticos en la evolución de las comunidades, se ven enfrentados en arduas discusiones que contraponen a los individuos y las escuelas. En realidad, muchos de esos antagonismos parten de un vicio fundamentalista que impide advertir que la mayoría de las alternativas teóricas no son excluyentes, sino complementarias. Los antagonismos tienen una raíz psico-social, surgen más de la resistencia de los científicos a aceptar nuevos paradigmas que obligan a modificar viejas creencias, que del examen desapasionado y crítico de las nuevas ideas y de los datos y resultados experimentales que la sustentan.

En cualquier forma, esos debates han contribuido al crecimiento y maduración de la teoría de la evolución. Las características del proceso de transformación de las teorías científicas se han perfilado como un terreno fértil en la epistemología contemporánea de las ciencias naturales, existiendo al respecto un amplio debate. No es nuestro intento entrar a discutir este problema, pero es pertinente que enunciemos que nuestra posición se inclina por quienes sostienen que el proceso de crecimiento y maduración de las teorías se rige principalmente por la incorporación de hipótesis y subteorías de carácter crecientemente mecanístico, que

van suplantando a las explicaciones fenoménicas —o de caja negra— por explicaciones que cada vez dan cuenta con mayor profundidad de los mecanismos causales de los procesos y las estructuras de la realidad. Ese proceso de substitución no es necesariamente gradual ni pacífico. Entraña conflictos teóricos a veces pugnaces entre los que defienden los viejos paradigmas heredados y los disidentes que se esfuerzan por un necesario cambio de paradigmas. Pero el resultado de esa lucha no culmina necesariamente en revoluciones que dan por tierra con las adquisiciones históricas de las ciencias, sino que se traduce más bien en nuevas síntesis de creciente profundidad epistémica.

La evolución de la teoría de la evolución ejemplifica adecuadamente esas luchas interteóricas que culminaron en la formulación de la versión neodarwinista hasta hace poco dominante, conocida como la Nueva Síntesis, o Teoría Sintética de la Evolución. Esta versión comenzó a formularse en la década de 1930 y alcanzó su apogeo en la década de 1960. Desde la segunda mitad de esta última, se fueron alzando progresivamente voces disidentes, que exigían reformulaciones parciales. Pero en los últimos quince años se ha desencadenado un creciente descontento con el canon sinteticista, que ha llegado al extremo de decretar su total abolición. Y si bien los extremistas no han tenido el eco que deseaban, este movimiento ha hecho advertir la necesidad de una profunda renovación de la teoría sintética, para incorporar los notables avances en la comprensión de los mecanismos evolutivos que provienen fundamentalmente del terreno de la nueva genética del ADN recombinante, de la epigenética y la teoría molecular del desarrollo embrionario, y de la reinterpretación de los patrones evolutivos revelados por el registro fósil. Nuestro próximo análisis se referirá sucintamente a los desafíos que debe afrontar la teoría evolutiva contemporánea por parte de la nueva genética y de la teoría del desarrollo. Pero antes será necesario caracterizar brevemente cómo surgió la teoría sintética y cuáles son sus premisas fundamentales.

LA ESTRUCTURACION DE LA TEORIA SINTETICA

La teoría sintética de la evolución toma sus orígenes en la fundamental contribución de Carlos Darwin. Como ha sido reiteradamente señalado, la teoría de la evolución de Darwin contiene dos hipótesis fundamentales. La primera tiene antecedentes en diversos autores predarwinianos y consiste en la afirmación de que la diversidad orgánica es el resultado de un proceso natural de descendencia con modificación a partir de antecesores comunes. Se trata de una hipótesis fenoménica que nada nos dice sobre las causas y los mecanismos de ese proceso de transformación divergente. La segunda hipótesis es la selección natural, que constituye ya una explicación mecanística. A través de la reproducción, los organismos producen mayor descendencia que las que alcanza la madurez sexual. Esta descendencia entraña variabilidad, y el medio ambiente actúa selectivamente, eliminando a las variantes que menos se ajustan a sus requerimientos, y escogiendo aquellas que presentan mayor aptitud para responder a las condiciones del medio. Mediante ese proceso sólo llegan a reproducirse los componentes más aptos de una determinada progenia, que, a su vez, transmiten sus caracteres a su nueva descendencia. Esta hipótesis presupone el surgimiento permanente de variabilidad heredable. Para Darwin ella consistía en pequeñas variaciones que se van acumulando gradualmente. Se sabe muy bien que al no disponer de una teoría convincente de la herencia, Darwin encontró dificultades en la defensa de su teoría, y realizó crecientes concesiones a la hipótesis de Lamarck de la herencia de los caracteres adquiridos. Quiero llamar la atención sobre un elemento paradójico de la teoría de Darwin: a pesar de que su teoría se expuso en un libro cuyo título es "El origen de las especies", su teoría de la selección natural no explica dicho origen, sino la descendencia con modificación. Darwin no creía en la existencia de las especies como entidades de la realidad: su posición ante este asunto era nominalista.

Durante las últimas décadas del siglo

pasado la teoría evolutiva de Carlos Darwin experimentó dos incorporaciones principales: la hipótesis de Weissman de la separación entre el plasma somático y el plasma germinal, y la hipótesis de la especiación por segregación espacial, formulada originalmente por Moritz Wagner y desarrollada por biólogos darwinistas como Wallace, Remanes, Gulik y otros. Pero, paradójicamente, lo que sería la aportación teórica más importante a la teoría de la evolución: el redescubrimiento de la teoría de la herencia de Mendel, fue incorporado originalmente a una teoría evolutiva no darwiniana: la teoría mutacionista patrocinada por Bateson, Johannsen, De Vries y T. H. Morgan, que oponía al gradualismo microevolutivo de Darwin la idea de que las nuevas especies surgían por la fijación de variaciones discontinuas drásticas. También dentro de un contexto originalmente no darwiniano se fue desarrollando, por impulso inicial de Morgan, la teoría cromosómica de la herencia, y todo el bagaje de posibilidades técnicas y teóricas que representó la genética de *Drosophila*.

Pero durante la primera y segunda década del presente siglo la integración teórica que significó la Teoría Sintética distó mucho de plasmarse. Prevalció en esas décadas el antagonismo entre dos formas de encarar el enfoque de la evolución: el de los naturalistas de tradición darwinista y el de los genetistas de laboratorio partidarios de la teoría mutacionista. La teoría mendeliana de la herencia parecía incompatible con la variación individual continua gradual y acumulativa que era requerida por el darwinismo. Un paso adelante decisivo para compatibilizar ambas teorías lo constituyeron los estudios de Nilsson-Ehle, East y Castle, que sentaron las bases de la explicación mendeliana de los caracteres continuos. Ya durante la década de 1920 los trabajos de zoólogos como Chetvérikov, Sewall Wright, Ronald Fischer y Haldane fueron desarrollando las bases de una rigurosa teoría matemática que integraba el mendelismo y el seleccionismo en el contexto del pensamiento poblacional, que adquirió su expresión fundamental en la década de 1930 como la

teoría de la genética de poblaciones. Como lo señaló acertadamente Mayr (en Mayr & Provine, 1980), lo que sucedió a fines de la década del treinta fue una integración de diferentes tradiciones en la investigación, más que una revolución propiamente dicha, como lo requeriría la concepción kuhniana del desarrollo de las teorías científicas. Esta integración tuvo su primera presentación a través de Theodosius Dobzhansky, con su importantísima obra *Genetics and the Origin of Species*, aparecida en primera edición en 1937. En este libro se integran la teoría de la selección natural de Darwin, la teoría de la herencia de Mendel, la teoría cromosómica de la herencia, la teoría de la genética de poblaciones y la teoría de la especiación geográfica. Como es bien sabido, en la década de 1940 y 1950 aparecieron obras fundamentales de Julian Huxley (1940), E. Mayr (1942), G. G. Simpson (1944), I. I. Schmalhausen (1946), B. Rensch (1947), G. L. Stebbins (1950), que consolidaron y ejemplificaron ampliamente la teoría sintética de la evolución desde diversas disciplinas biológicas. Como ejemplos ulteriores de la versión definitiva de la nueva síntesis, pueden considerarse la obra de Simpson, de 1953, el influyente libro de Mayr sobre la especie (Mayr, 1963), el libro de Dobzhansky, de 1970, y el conocido texto de Dobzhansky *et al.* (1977).

PRINCIPALES PREMISAS DE LA TEORÍA SINTÉTICA

Stephen J. Gould (1983) realizó un interesante análisis en el que se demuestra que, a través del tiempo y aún dentro de las contribuciones de un mismo autor, la teoría sintética sufrió un proceso de endurecimiento, desde una versión original pluralista, a una versión canónica más estricta y excluyente. Las primeras versiones daban lugar a una concepción más flexible de la adaptación, que admitía que no todos los cambios evolutivos son necesariamente adaptativos, que otorgaba una consideración importante a los cambios estocásticos, la deriva génica, como factor de modificación de la estructura genética de las poblaciones, y un reconocimiento de cierta espe-

cificidad irreductible de la macroevolución. La versión final dominante tiene un carácter mucho más estrictamente seleccionista y adaptacionista, y niega la especificidad de la macroevolución, reduciéndola a la acumulación de los mismos procesos microevolutivos que operan en las poblaciones naturales. Nos limitaremos a hacer una breve síntesis de las ideas centrales de esta versión paradigmática final, que es la que prepondera en la actualidad. Una versión crítica más detallada se encuentra en Eldredge (1985).

1. *Las poblaciones son reservorios génicos*

La evolución es un proceso que opera en el seno de las poblaciones naturales. Las poblaciones se conciben como reservorios génicos, caracterizados por las frecuencias génicas y genotípicas. Las poblaciones son sistemas de variabilidad genética. En ausencia de factores de cambio evolutivo, las poblaciones mantienen estables sus frecuencias génicas y genotípicas.

2. *Las fuentes de la variación y la naturaleza del cambio evolutivo*

Las mutaciones de punto que modifican la constitución química de los genes estructurales que codifican proteínas, las mutaciones cromosómicas y la recombinación de los genes a través de la reproducción sexual proveen de una constante renovación de la variabilidad de los sistemas poblacionales en sus frecuencias génicas y genotípicas. El análisis de los cambios evolutivos se ha concentrado en las causas y el significado de las diferencias en frecuencias alélicas en genes de copia única cuya existencia puede demostrarse intra e interpoblacionalmente. Los cambios evolutivos consisten en cambios graduales en las frecuencias génicas promovidos fundamentalmente por la selección natural que actúa sobre la variabilidad originada en la mutación y la recombinación para maximizar la adaptación a un determinado conjunto de circunstancias ambientales. El cambio evolutivo resulta de la acumulación de pequeñas diferencias en unidades genéticas discretas. Aunque reduciéndolos

a un papel secundario en su versión “dura” preponderante, la teoría sintética admite a su vez la incidencia de cambios estocásticos en las frecuencias génicas promovidos por la deriva génica y la endocruza.

3. *La evolución es dirigida por fuerzas exógenas*

La teoría sintética de la evolución es básicamente una teoría externalista. La evolución es concebida como un proceso de cambio en un sistema biológico, debido a fuerzas externas. Lo que evoluciona es el reservorio génico, y esa evolución se describe a través de la cuantificación de las frecuencias numéricas de los distintos alelos. Los cambios en las frecuencias génicas son fijados por las fuerzas selectivas del ambiente. El reservorio génico no evoluciona en un sentido activo, sino que es “hecho evolucionar” por el ambiente (Campbell, 1982).

4. *La naturaleza del genoma*

El componente mendeliano de la teoría neodarwinista visualiza a los factores genéticos, los genes, como unidades discretas dispuestas en los cromosomas linealmente como las cuentas de un rosario, unidades que experimentan la recombinación y la segregación mendeliana. Este genoma es considerado como químicamente constante, solamente alterado por anomalías fortuitas en el proceso de la replicación génica, accidentales y puntuales, las mutaciones de punto. Los descubrimientos iniciales de la genética molecular se adaptaron a esta concepción del gen “un gen una enzima”, y la proclamación del código de tripletes del ADN en la determinación de las secuencias de aminoácidos de las proteínas que rigen el proceso de la fenogénesis como el código genético.

5. *La determinación genética de la fenogénesis*

La selección opera sobre los individuos componentes de los sistemas poblacionales, escogiendo las características morfológicas, fisiológicas o comportamentales (el fenotipo) de estos organismos que mejor se

adecuan a las condiciones del medio ambiente. Es a través de la elección diferencial de los fenotipos que se seleccionan los genotipos y los genes. El fenotipo es el resultante de un proceso de desarrollo ontogenético, de fenogénesis, a través del cual la información genética contenida en el cigoto va determinando las características de las distintas fases del desarrollo. Esto presupone que existe una relación lineal entre genotipo y fenotipo. Dentro del esquema teórico de la nueva síntesis, “el desarrollo es una función que mapea el genotipo sobre el fenotipo” (Alberch, 1991). Esta idea presupone que los genes son los determinantes fundamentales de la morfogénesis. Los genes controlan los procesos de desarrollo y éstos, a su vez, generan la forma. De manera que tanto la evolución morfológica y el desarrollo pueden ser reducidos a procesos puramente genéticos.

6. *La naturaleza de las especies*

Las especies son sistemas poblacionales que comparten un reservorio génico especie-específico cohesionado y discontinuo cuya integridad e identidad es mantenida por el flujo génico entre sus poblaciones constitutivas y por la existencia de mecanismos de aislamiento reproductivo que impiden el flujo génico entre poblaciones de distintas especies.

7. *La reducción de la especiación a la microevolución*

El principal proceso de la formación de nuevas especies —la especiogénesis— tiene lugar en el seno de una población que es escindida por una barrera externa en subpoblaciones alopátricas que divergen adaptativamente por la acumulación de cambios genéticos graduales en respuesta a presiones selectivas diferenciales. Estos cambios genéticos pueden generar por pleiotropía el surgimiento incidental de mecanismos de aislamiento reproductivo que afectan el intercambio génico entre las subpoblaciones sometidas previamente al proceso de divergencia adaptativa. Si estas poblaciones vuelven a convivir en condiciones de

simpatría, la selección natural actúa directamente para reforzar el aislamiento reproductivo. Una alternativa del proceso alopátrico de especiación es el "efecto fundador", o especiación peripátrica. Pequeñas poblaciones marginales que quedan geográficamente aisladas por retracción ambiental o poblaciones fundadoras, constituidas por unos pocos individuos que invaden un nuevo ambiente, sufren un cambio abrupto acelerando los cambios en su constitución génica por factores estocásticos como la deriva génica y la endocruza. Si estos cambios tienen valor adaptativo, son seleccionados positivamente, y determinan factores de aislamiento reproductivo, surgen rápidamente nuevas especies. Pero en cualquier forma, tanto en el modelo alopátrico como en el peripátrico, la especiogénesis implica mecanismos que no son más que casos especiales de los mismos procesos microevolutivos de cambio en las frecuencias génicas que son explicados por las leyes de la genética de poblaciones. La teoría sintética admite, como casos especiales que llegan a tener una alta frecuencia en el reino vegetal, la formación de nuevas especies por hibridación de dos especies ancestrales, que generan por aloploidía, nuevos reservorios génicos aislados reproductivamente.

8. *La macroevolución como acumulación de cambios microevolutivos*

La macroevolución, es decir, el surgimiento de nuevos planes de organización (Baupläne) que caracterizan a los taxones de rango superior (del rango de familias, órdenes, clases) se explica por la acumulación de los mismos cambios microevolutivos que operan en las poblaciones naturales y que generan las nuevas especies. La teoría sintética admite, empero, un proceso de aceleración evolutiva, ligado al surgimiento de nuevos Baupläne, cuando las especies invaden un nuevo ambiente, pero ese proceso no involucra factores causales propios, distintos a los de la microevolución.

No pretendo, por supuesto, que toda la riqueza de la nueva síntesis esté incluida en los enunciados que preceden. Pero creo que dichos enunciados representan las caracterís-

ticas principales del contenido de la versión preponderante de la teoría sintética, haciendo particular hincapié en aquellas que están exigiendo incorporaciones teóricas alternativas provenientes principalmente del terreno de la nueva genética del ADN recombinante y de la teoría evolutiva del desarrollo.

EL IMPACTO DE LA GENÉTICA MOLECULAR

El descubrimiento por parte de Crick y Watson en 1953 de que el material hereditario está codificado en la estructura molecular de la doble hélice de ADN cromosómico que funciona como el molde para las moléculas de ARN que se trasladan al citoplasma, donde determinan la disposición de los aminoácidos en las proteínas, significó un paso decisivo para conocer la naturaleza íntima del material hereditario y los mecanismos últimos de variación génica que constituye el fundamento de la evolución biológica. El ulterior hallazgo de que el código de la información genética se transmite en un lenguaje informático a través de tripletes de nucleótidos (codones) afianzó al parecer definitivamente la comprensión de los mecanismos moleculares de la herencia. El gen funcional, o cistrón, estaría constituido por una secuencia de tripletes que codifican una determinada proteína. El surgimiento de errores en la replicación del ADN cromosómico modificaría la secuencia de nucleótidos de los codones, constituyendo así el fundamento de la mutación génica.

NOVEDADES INTERPRETATIVAS INTRODUCIDAS POR LA GENÉTICA DEL ADN RECOMBINANTE

En la segunda mitad de la década de 1970 los avances técnicos en la utilización de enzimas de restricción para diseccionar los componentes del genoma de los eucariotas dio lugar a una serie de nuevos descubrimientos sobre la naturaleza del material hereditario que hicieron surgir una concepción totalmente novedosa sobre la estructura y la organización del material heredi-

tario: la nueva genética del ADN recombinante. Estos descubrimientos tienen implicaciones directas sobre la teoría de la evolución e hicieron ver que la concepción del genoma como una secuencia de unidades discretas de genes de copia única que codifican linealmente a las proteínas constituye una aproximación simplista, y fortalecieron la concepción de que los genomas son sistemas informáticos interactivos complejos que funcionan dinámicamente en el desarrollo y la evolución (Hunkapiller *et al.*, 1982; Shapiro, 1991). Las principales novedades introducidas por la nueva genética del ADN recombinante son las siguientes:

1. *La naturaleza molecular compleja de los genes*

En 1977 se descubrió que los genes que codifican la ovalbumina y la hemoglobina no están constituidos por una secuencia continua de nucleótidos que especifican los aminoácidos de esas proteínas, sino que esas secuencias están interrumpidas por bloques de nucleótidos repetidos que no contienen información codificante (Breathnach *et al.*, 1977; Jeffreys & Flavell, 1977). Pronto se advirtió la generalidad de esta división de los genes en secuencias que codifican péptidos (exones) interrumpidas por secuencias no codificantes (intrones). El número de exones puede variar entre dos y más de 50 (Abelson, 1979). Esta característica escindida de los genes se transmite al ARN de transferencia (tRNA), pero los intrones se eliminan en el núcleo por acción enzimática en el ARN mensajero (mRNA) a través de un proceso conocido como "empalme del ARN" (RNA splicing). Pronto se descubrió que los exones individuales codifican dominios específicos de las proteínas. Pero en el proceso del empalme del ARN se pueden producir cambios por dislocación de los exones (exon shuffling) que recombinan en nuevos dominios funcionales de las proteínas. De esta manera, la dislocación de los exones puede producir cambios súbitos en las proteínas mucho más rápidos que los promovidos por las clásicas mutaciones de punto.

2. *Las secuencias no informáticas del ADN repetitivo*

Una gran fracción del genoma está constituido por secuencias del ADN repetido que no posee funciones en la codificación de las proteínas. La frecuencia del ADN no codificante varía enormemente en los distintos eucariotas, desde un 5% del genoma en *Chironomus tentans* y un 10% en *Musca domestica* hasta un 88% en el urodelo *Necturus musculosus* (John & Miklos, 1988). Britten y Davidson (1971) ya habían reconocido la existencia de dos tipos de ADN repetitivo: el ADN altamente repetitivo y el ADN medianamente repetitivo. La proporción relativa de ambas clases de ADN repetitivo varía de un organismo a otro. En *D. melanogaster* de un total del 36% de ADN repetitivo, el 17% corresponde a la clase de ADN medianamente repetitivo.

El primero está constituido por secuencias repetidas cuyo número de copias es mayor de un millón por genoma haploide, que forman largas cadenas de unidades sencillas dispuestas en *tandem* y compuestas por un alto número de eslabones constituidos por una misma secuencia básica. Este ADN se separa fácilmente mediante centrifugación en gradiente de densidad en forma de ADN satélite. El ADN satélite tiene una concentración G + C distinta del ADN de secuencia única, es generalmente heterocromático y no se transcribe. Otro rasgo común a estos satélites es que están ubicados en los cromosomas en regiones adyacentes al centrómero, constituyendo frecuentemente bloques heterocromáticos pericentroméricos que se distinguen por el bandeado-C como bandas positivas.

En cuanto al ADN medianamente repetitivo, está constituido por secuencias repetidas de decenas hasta centenas de miles de copias por genoma haploide, y están generalmente esparcidas en los cromosomas en forma de copias aisladas en medio de regiones de ADN de copia única (Burtlag, 1980). Su secuencia es más compleja, son eucromáticas y generalmente se transcriben. En el genoma de los mamíferos, la mayoría de estas secuencias repetidas esparcidas son elementos móviles,

los retroposones (ver más adelante), que constituyen, como en el caso de las secuencias *Alu* y L1 del hombre, alrededor del 20% del genoma. Singer (1982) ha propuesto la división de las secuencias medianamente repetitivas en dos categorías: SINEs (short interdispersed elements), compuestas por secuencias que van de 70 a 300 pares de bases (pb), y LINEs (long interdispersed elements) que comprenden desde 6 a 7 miles de pares de bases. Pertenecen a las SINEs la familia *Alu* del hombre y otras familias encontradas en roedores y otros mamíferos. Una de las familias de tipo LINE mejor caracterizadas es la L1 de los primates.

3. Las familias multigénicas

En un gran número de sistemas genéticos de los eucariotas no consisten solamente en secuencias de genes de copia única que codifican distintas proteínas, sino que muchas proteínas están codificadas por familias de múltiples copias relacionadas de un mismo gen cuyos componentes tienen una estructura muy similar, aunque no necesariamente idéntica y funciones relacionadas sobrepuestas y están dispuestos en secuencias en *tandem*. El tamaño de estas familias multigénicas puede variar de unas pocas copias como en la familia de la hemoglobina hasta decenas de miles de copias como las que se encuentran en los genes ribosómicos. Esta diferencia de tamaño puede afectar a especies cercanas de un mismo género, como lo demuestra el caso del batracio *Xenopus*, cuyos genes ribosómicos del ovocito 5S poseen 6.000 copias en *X. borealis*, y 24.000 copias en *X. laevis* (Hunkapiller *et al.*, 1982). La existencia de genes similares en copias repetidas tiene un gran importancia funcional, pues una misma familia puede codificar diversas formas de proteínas relacionadas que cumplen funciones alternativas, como sucede con las hemoglobinas humanas que son codificadas por dos familias multigénicas distintas de manera tal que diferentes globinas están expresadas por diversos genes de las mismas familias en distintos momentos del desarrollo. Al mismo tiempo, la existencia de familias

multigénicas constituye una protección de los genes con respecto a mutaciones deletéreas que podrían afectar a unos de los miembros de la familia sin perjudicar la funcionalidad específica de los otros miembros. Adicionalmente, las familias multigénicas maximizan la plasticidad adaptativa de los genes, pues familias como la de las globinas producen productos heterogéneos que permiten que el organismo afine su fenotipo a diferentes requerimientos ambientales. Como lo ha señalado Ohta (1983, 1988), la existencia de familias multigénicas exige modificar la concepción predominante de que la selección actúa sobre genes de copia única. En un genoma constituido por varias copias de un mismo gen, si surge una mutación en una de las copias, la selección sería incapaz de distinguirla, por lo que ella sólo puede actuar sobre la adecuación de toda una familia multigénica.

4. Los elementos móviles

Una de las más espectaculares novedades introducida por la genética del ADN recombinante es la identificación de unidades de secuencias móviles capaces de transmitir información genética entre distintos cromosomas de un mismo genoma, y entre los genomas de distintos organismos, incluso de distintas especies. La existencia de estos elementos nómadas se conoce desde 1951, luego de las notables investigaciones de Bárbara McClintock en el maíz. Esta autora llamó "elementos controladores" a factores que no tenían un emplazamiento fijo en el genoma, sino que eran capaces de moverse de un sitio cromosómico a otro, afectando la función de los genes en cuya proximidad se insertaban. La naturaleza molecular de este fenómeno fue descubierta mucho más adelante (ver revisión en Shapiro, 1983).

El conocimiento básico sobre la naturaleza y modo de acción de los elementos transponibles proviene de investigaciones realizadas en los procariotas. En las bacterias los elementos móviles están representados por todo un espectro de complejidad creciente, cuya forma más simple son las secuencias de inserción (IS) constituidas por 1.000 pares de bases, flan-

queadas por segmentos repetidos de 150 pares de bases en sus extremos. Las IS pueden estar repetidas en hasta diez copias por duplicación. Se ha demostrado que la inserción o la duplicación de una IS en el interior o en la adyacencia de un gen puede bloquear totalmente su expresión o atenuarla positiva o negativamente.

En los eucariotas, la naturaleza de los elementos móviles está muy bien documentada en *Drosophila*, donde se corresponden con las secuencias de ADN medianamente repetitivo (ADNmr). El ADNmr disperso de *D. melanogaster* representa aproximadamente un 12% del genoma total, aunque este valor puede cambiar drásticamente incluso al pasar a especies muy próximas. Este ADNmr está organizado en familias que pertenecen básicamente a cinco clases ("copia", P, I, F y "foldback"). Estos elementos tienen la capacidad de distribuirse a sí mismos en el genoma, ocasionando mutaciones y reordenamientos drásticos. Las secuencias "copia" están representadas por distintos elementos "tipo copia" que se encuentran dispersos en el genoma entre 5 y 100 sitios distintos. Estos elementos están constituidos por 5.000 pares de bases flanqueadas por largas repeticiones terminales. La secuenciación de los elementos copia demostró que contiene marcos de lectura que codifican proteínas análogas al ARN de los virus tumorales (retrovirus). Esto sugiere que los elementos copia derivan evolutivamente de un supuesto retrovirus tipo "copia".

Los elementos P de *Drosophila* son responsables del fenómeno conocido como "disgénesis híbrida", que se manifiesta cuando machos de *D. melanogaster* que poseen el elemento P se aparean con hembras M que sólo contienen elementos P deleccionados. En estos cruzamientos se produce una altísima tasa de mutación, reordenamientos cromosómicos drásticos y una significativa disminución de la fertilidad de los híbridos.

5. El impulso molecular como nuevo factor de la evolución

La dinámica del ADN recombinante permitió detectar un proceso de distribución y

fijación del cambio evolutivo distinto a la selección natural y a la deriva génica. Se trata de un proceso autónomo que se aplica principalmente a las familias multigénicas y que fue bautizado por Dover (1982, 1986; Dover *et al.*, 1982) como "impulso molecular" (molecular drive), y que surgió de la necesidad de explicar la "evolución concertada" de las familias multigénicas y de las secuencias repetidas. El reconocimiento del impulso molecular surge de la observación de la homogeneidad intraespecífica de las familias multigénicas, y de la heterogeneidad interespecífica de las mismas. Si sólo actuaran los factores reconocidos de la selección natural y la deriva génica, la heterogeneidad intraespecífica en una determinada familia debería ser similar a la interespecífica. Esto sugiere que dentro de una especie existen constricciones que favorecen la evolución concertada de todos los miembros de una familia multigénica, proceso que se explica por la acción de mecanismos moleculares de reorganización genómica, tales como el apareamiento imperfecto, la conversión génica o la transposición. A través de estos mecanismos, la similitud y la cohesión de las familias repetidas de una determinada población se mantiene por obra del impulso molecular.

LA NUEVA CONCEPCION DEL DESARROLLO EPIGENETICO

Richard Goldschmidt expresó claramente en la época de la gestación de la Nueva Síntesis, que un punto de partida fundamental para la comprensión de la evolución residía en la aplicación de la genética al estudio del desarrollo embrionario. Pero Goldschmidt fue un réprobo injustamente desacreditado por los gestores de la teoría sintética, y esta teoría tiene un evidente punto débil en lo referente al papel del desarrollo ontogenético en la evolución. Las fundamentales contribuciones de Waddington a la teoría epigenética evolutiva constituyen una de las pocas excepciones a lo dicho, pero, en rigor, Waddington no fue un exponente activo del proceso de formulación de la nueva síntesis y sus ideas, si bien siempre merecieron una recepción respetuosa por los paladines del

neodarwinismo sinteticista, no fueron adoptadas dentro del corpus de dicha teoría. La omisión de un tratamiento sistemático de los temas de la biología del desarrollo no constituye un punto débil secundario o poco trascendente, ya que lo que debe explicar toda teoría evolutiva es, en definitiva, la diversidad de las formas orgánicas. En rigor, el énfasis principal de la explicación de los procesos evolutivos por parte de la teoría sintética reside en la dinámica de los cambios genéticos al nivel de los genes estructurales. Muchas investigaciones, como las de Alan C. Wilson y sus colaboradores, han confluído en demostrar que la evolución de los genes estructurales que codifican proteínas es irrelevante para la evolución morfológica.

Como ya hemos señalado, en el contexto de la teoría sintética, el proceso ontogénico responsable de la morfogénesis consiste fundamentalmente en la realización de la información genética contenida en el cigoto. Los genes controlan los procesos de desarrollo y éstos, a su vez, generan la forma. Una parte de la escuela moderna de la biología molecular del desarrollo, actualizó este punto de vista considerando que el desarrollo es una secuencia temporal y espacial de la expresión de los genes.

Esta visión es incompleta, ya que los genes no especifican ni el desarrollo ni la forma. En rigor, la propia acción génica está íntimamente vinculada a las interacciones en el desarrollo. Los genes construyen proteínas que regulan la expresión de otros genes, o que determinan propiedades morfogénicas como la composición de la matriz extracelular, la adhesión celular, la tasa mitótica, las constantes de difusión, la actividad cinética, etc. La morfogénesis es el resultado de interacciones físico-químicas en un complejo ciclo. Dentro de ese ciclo se alteran las relaciones entre poblaciones celulares y se induce la expresión o la represión de la información genética subyacente. De manera tal que el desarrollo no puede ser reducido a un problema de expresión génica, ya que la propia expresión génica está bajo control epigenético (Alberch, 1991). El conjunto de las interacciones genéticas y epigenéticas tienen propiedades que emergen de la dinámica del

sistema, y que no están codificadas en el genoma.

Las principales innovaciones en la evolución morfológica han sido atribuidas a la heterocronía (Gould, 1977; Raff y Wray, 1989; McKinney y McNamara, 1991). Gould definió a la heterocronía como "cambios en el tiempo relativo de la aparición y de la tasa de desarrollo de caracteres que ya estaban presentes en el antecesor" (Gould, 1977). Lamentablemente, no tenemos espacio para extendernos sobre este punto, para el cual se remite al lector a Horder (1989) y al reciente libro de McKinney y McNamara (1991).

REFORMULACIONES NECESARIAS PARA ACTUALIZAR LA TEORIA DE LA EVOLUCION

El descubrimiento principal de la nueva genética del ADN recombinante consiste en el descubrimiento de que la información genética está organizada jerárquicamente y de que el origen de la variación génica es de muy diversa naturaleza, teniendo la capacidad de generar rápidamente nuevas unidades informacionales para el control de la regulación que pueden determinar nuevos patrones en la morfogénesis y de modificar drásticamente lo que Waddington llamó "programas de desarrollo". El hincapié clásico de la teoría sintética en los cambios en las frecuencias génicas de los genes estructurales en tanto que unidades discretas que codifican proteínas, queda relegado así a un segundo plano como fundamento del cambio evolutivo. Esos mismos genes estructurales están divididos en exones que codifican dominios funcionales específicos en las proteínas, y la reordenación de estos exones crean con rapidez nuevas propiedades funcionales en las proteínas. Por otra parte las familias multigénicas, con su propia dinámica de amplificación y de regulación, pueden coordinarse funcionalmente de manera jerárquica para generar nuevos patrones de desarrollo. Además, los elementos móviles tienen la propiedad de cambiar drásticamente la expresión de los genes, e involucran mecanismos novedosos de transmisión intragenómica

e intergenómica. Las secuencias alta y medianamente repetidas determinan propiedades estructurales en la arquitectura genómica, cuya disrupción tiene efectos importantes en la reorganización rápida del genoma y puede generar cambios estructurales de consecuencias fenotípicas y reproductivas. Es decir, el sistema genético posee una organización jerárquica de tipo informático con su lógica propia que incluye rutinas y subrutinas, vías específicas para recuperar información, capacidad de autocontrol y de corrección de errores, evaluación funcional y reprogramación (Shapiro, 1991).

Esta nueva concepción de la estructura del genoma, conjuntamente con la teoría epigenética contemporánea, proporciona herramientas para reconocer la existencia de mecanismos de evolución propios de distintos niveles: cambios adaptativos y no adaptativos en las poblaciones naturales, el origen de las especies y el origen de nuevos tipos de organización morfológica (Baupläne).

CONCLUSIONES

Adecuando la clasificación de Mayr (1963) a los resultados de nuestro análisis, debemos concluir que la teoría sintética es fundamentalmente monística y ectogenética, por el hincapié puesto en la selección natural y en el carácter externalista de la acción del medio sobre los cambios genéticos. Esa versión clásica del proceso evolutivo debe ser cambiada por una alternativa multifactorial que reconozca la capacidad interna del sistema genético y del sistema epigenético de generar sus propias fuerzas evolutivas.

En rigor, esta incidencia de factores internos en la evolución había sido reconocida por Waddington en su concepción del sistema evolutivo como constituido por cuatro subsistemas: el genético, el de la selección natural, el epigenético y el explotativo. En este último, el animal escoge y modifica el ambiente al cual se someterá (Waddington, 1960: 95-96). Este principio es el fundamento del concepto de selección sexual. Al escoger sus parejas para la repro-

ducción, los organismos no son "sólo receptores de la selección, sino también sus perpetradores" (Campbell, 1982). Las especies son capaces de generar sus propias fuerzas evolutivas. En rigor, las actividades de las estructuras biológicas en todo el nivel de organización parecen ser capaces de operar como factores causales del proceso evolutivo. La teoría neutralista de la evolución molecular también constituye un antecedente importante en este cambio de rumbo, pues concibe la existencia de mutaciones neutras que se fijan en los genes por las tasas intrínsecas de mutación y no por la selección (Jukes, 1980). Se ha producido, entonces, un cambio principal en la importancia atribuida a los factores internos en la evolución. Estos factores no sólo inician nuevas funciones, sino que promueven su expansión a través de la población, "los organismos están relacionados con su ambiente, pero un cambio previo en la forma podría conducir a la explotación de un nuevo nicho. El nuevo nicho es una solución a un problema planteado por el organismo. Nuevas funciones que surgen de esta manera pueden ser definidas como adaptaciones no darwinianas" (Dover, 1986: 202).

La pregunta de si está surgiendo una nueva teoría general de la evolución, que formulara Gould (1980) hace ya más de diez años, debe completarse en una respuesta apodíctica. Ahora es imprescindible la formulación de una nueva teoría general e integrativa que debe surgir para incorporar los nuevos mecanismos de cambio evolutivo revelados por los descubrimientos de la nueva genética, y la nueva teoría evolutiva del desarrollo.

REFERENCIAS

- ABELSON, J. (1979) RNA processing and the intervening sequence problem. *Annu. Rev. Biochem.* 48: 1035-1069.
- ALBERCH, P. (1982) Developmental constraints in evolutionary processes. In J. T. Bonner (ed.): *Development and evolution*: 313-332. Springer Verlag, Berlin.
- ALBERCH, P. (1991) From genomes to phenotype: dynamical systems and evolvability. *Genetica* 84: 5-11.
- BREATHNACH, R.; MANDEL, J.L. & CHAMBON, P. (1977) Ovalbumin gene is split in chicken DNA. *Nature* 270: 314-319.

- BRITTEN, R.J. & DAVIDSON, E.H. (1971) Repetitive and nonrepetitive DNA sequences and a speculation on the origins of evolutionary novelty. *Quart. Rev. Biol.* 46: 111-137.
- BURTLAG, D.L. (1980) Molecular arrangement and evolution of heterochromatic DNA. *Annu. Rev. Genet.* 14: 121-144.
- CAMPBELL, J.H. (1982) Autonomy in evolution. In R. Milkman (ed.): *Perspectives on evolution*: 1190-201. *Sinauer Assoc. Inc.*, Sunderland.
- DAVIDSON, E.H. & BRITTEN, R.J. (1979) Regulation of gene expression: possible role of repetitive sequences. *Science* 204: 1052-1059.
- DOBZHANSKY, T. (1937) *Genetics and the origin of species*. *Columbia University Press*, New York.
- DOBZHANSKY, T. (1970) *Genetics of the evolutionary process*. *Columbia University Press*, New York.
- DOBZHANSKY, T.; AYALA, F.; STEBBINS, G.L. & VALENTINE, J.W. (1977) *Evolution*. W.H. Freeman & Co., San Francisco.
- DOVER, G.A. (1982) Molecular drive: a cohesive mode of species evolution. *Nature*, 299: 111-117.
- DOVER, G.A. (1986) The spread and success of non-Darwinian novelties. In S. Karlin & E. Nevo (eds.): *Evolutionary processes and theory*: 199-237. *Academic Press*, New York.
- DOVER, G.A.; BROWN, S.; COEN, E. DALLAS, J. STRACHAM, T. & TRICK, M. (1982) The dynamics of genome evolution and species differentiation. In G.A. Dover & R.B. Flavell (eds.): *Genome evolution*: 343-372. *Academic Press*, London, New York, etc.
- ELDREDGE, N. (1985) Unfinished synthesis. Biological hierarchies and modern evolutionary thought. *Oxford University Press*, New York & Oxford.
- GARCIA-BELLIDO, A. (1986) Genetic analysis of morphogenesis. In Gustafson, J.P. Stebbins, G.L. & Ayala, F.J. (eds.): *Genetics, development, and evolution*: 187-209. *Plenum Publ. Co.*, New York.
- GOULD, S.J. (1977) *Ontogeny and phylogeny*. *Cambridge University Press*, Cambridge, MA.
- GOULD, S.J. (1980) Is a new and general theory of evolution emerging? *Paleobiology* 6: 119-130.
- GOULD, S.J. (1983) The hardening of the modern synthesis. In M. Green (ed.) *Dimensions of darwinism*. Themes and counterthemes in twentieth-century evolutionary theory: 71-93. *Cambridge University Press*, Cambridge, & Editions de la Maison des Sciences de L'Homme, Paris.
- GOULD, S.J., & LEWONTIN, C. (1979) The spandrels of San Marco and the Panglossian paradigm: a critique of the adaptationism programme. *Proc. Roy. Soc. London B* 205: 581-598.
- GOULD, S.J., & VRBA, E.S. (1982) Exaptation - a missing term in the science of form. *Paleobiology* 8: 4-15.
- HORDER, T.J. (1989) Syllabus for an embryological synthesis. In D.B. Wake and G. Roth (eds.): *Complex organismal functions: integration and evolution in vertebrates*: 315-348. *John Wiley and Sons, Inc.*, Chichester, New York, etc.
- HUXLEY, J. (1942) *Evolution, the modern synthesis*. *Allen & Unwin*, London.
- JEFFREYS, A.J., & FLAVELL, R.A. (1977) The rabbit beta-globin gene contains a large insert in the coding sequence. *Cell* 12: 1097-1108.
- KIMURA, M., & TAKAHATA, N. (1991) *New aspects of the genetics of molecular evolution*. *Japan Scientific Societies Press*, Tokyo, and Springer Verlag, Berlin.
- HOLMQUIST, G.P. (1988) Mobile genetic elements in G-band and R-band DNA. In A. Daniel (ed.): *The cytogenetics of mammalian autosomal rearrangements*: 803-833. *Alan R. Liss, Inc.*, New York.
- HUNKAPILLER, T.; HUANG, H. HOOD, L., & CAMPBELL, J.H. (1982) The impact of modern genetics on evolutionary theory. In R. Milkman (ed.): *Perspectives on evolution*: 164-189. *Sinauer Assoc. Inc.*, Sunderland.
- JOHN, B. & MIKLOS, G. (1988) *The eukaryote genome in development and evolution*. *Allen and Unwin*, London.
- MCDONALD, J.F. (1983) The molecular basis of adaptation: a critical review of relevant ideas and observations. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 14: 77-102.
- McKINNEY, M.L.; and McNAMARA, K.J. (1991) *Heterochrony, the evolution of ontogeny*. *Plenum Press*, New York.
- MANUELIDIS, L. (1982) Repeated DNA sequences and nuclear structure. In G.A. Dover & R.B. Flavell (eds.): *Genome evolution*: 264-285. *Academic Press*, New York.
- MAYR, E. (1942) *Systematics and the origin of species*. *Columbia University Press*, New York.
- MAYR, E. (1963) *Animal species and evolution*. *Harvard University Press*, Cambridge, MA.
- MAYR, E. & PROVINE, W.B. (1980) *The evolutionary synthesis. Perspectives on the unification of biology*. *Harvard University Press*, Cambridge.
- OHTA, T. (1983) The evolution of multigene families. *Theoretical Popul. Biol.* 23: 216-240.
- OHTA, T. (1988) Multigene and supergene families. In P.H. Harvey & L. Partridge (eds.): *Oxford surveys in evolutionary biology*, 5: 41-65. *Oxford University Press*, New York & Oxford.
- OSTER, G.; ALBERCH, P. (1982) Evolution and bifurcation of developmental programs. *Evolution* 36: 444-459.
- OSTER, G.; SHUBIN, N.; MURRAY, J.D., & ALBERCH, P. (1988) Evolution and morphogenetic rules: the shape of the vertebrate limb in ontogeny and phylogeny. *Evolution* 42: 862-884.
- RAFF, R.A., & KAUFMAN, T.C. (1983) Embryos, genes, and evolution. *MacMillan Publ. Co.*, New York.
- RAFF, R.A., & WRAY, G.A. (1989) Heterochrony: developmental mechanisms and evolutionary results. *J. Evol. Biol.* 2: 409-434.
- RENSCH, B. (1947) *Neuere Probleme der Abstammungslehre*. Enke, Stuttgart.
- RIDDIFORD, A. & PENNY, D. (1984) The scientific status of modern evolutionary theory. In J.W. Pollard (ed.): *Evolutionary Theory: paths into the future*: 1-38. *John Wiley and Sons, Ltd.*, Chichester, New York, etc.
- SCHMALHAUSEN, I.I. (1946) *Faktory evoliutsii (teoria stabiliziruiushchego otbora)*. *Izd. Akademia Nauk SSSR*, Moscu-Leningrado.
- SHAPIRO, J.A. (ed.) (1983) *Mobile genetic elements*. *Academic Press*, New York.
- SHAPIRO, J.A. (1991) Genomes as smart systems. *Genetica* 84: 3-4.
- SIMPSON, G.G. (1944) *Tempo and mode in evolution*. *Columbia University Press*, New York.
- SIMPSON, G.G. (1953) *The major features of evolution*. *Columbia University Press*, New York.
- SINGER, M.F. (1982) Highly repeated sequences in mammalian genomes. *Int. Rev. Cytol.* 76: 67-112.
- STEBBINS, G.L. (1950) *Variation and evolution in plants*. *Columbia University Press*, New York.
- WADDINGTON, C.H. (1960) *The ethical animal*. *George Allen and Unwin Ltd.*, London.