

Variedades de la explicación en evo-devo

María Alejandra Petino Zappala¹ y Sergio Daniel Barberis²

Recibido: 27 de agosto de 2018
Aceptado: 23 de octubre de 2018

Resumen. El objetivo de este trabajo es caracterizar las explicaciones y modelos utilizados en el campo de la biología evolutiva del desarrollo a lo largo de su historia. Si bien los experimentos manipulativos en condiciones controladas han sido útiles para sentar las bases de la disciplina y siguen utilizándose habitualmente, este acercamiento supone una tensión entre la confiabilidad y la representatividad de las conclusiones. Dados los cambios recientes en el entendimiento de los fenómenos evolutivos, actualmente distintos autores recalcan la necesidad de evitar excesivas simplificaciones en el trabajo experimental, incorporando la complejidad de los sistemas analizados como una característica relevante para el estudio de la diversidad biológica. Por otro lado, la fragilidad y contingencia de los procesos evolutivos y la imposibilidad de intervenir en algunos fenómenos otorgan una gran importancia a modelos no manipulativos que permiten establecer mecanismos posibles. Argumentamos que un pluralismo caracterizado por la integración de los distintos tipos de explicaciones, modelos y metáforas utilizados en evo-devo permite aprovechar las ventajas de cada uno de ellos, favorece la interdisciplinariedad y puede contribuir a describir los procesos evolutivos de una forma representativa sin resignar el estudio local y detallado de mecanismos actuales.

Palabras clave: explicación científica – pluralismo – evo-devo.

Title: Varieties of explanation in evo-devo

Abstract. The aim of this paper lies in characterizing the explanations and models used in the field of evolutionary developmental biology throughout its history. While manipulative experiments in controlled conditions have been useful to set the bases of the discipline and are still routinely performed, this approach supposes a tension between the reliability and the representativity of the conclusions. Given the recent changes in the understanding of evolutionary phenomena, different authors currently emphasize the need of avoiding excessive simplifications in experimental approaches, incorporating the complexity of the analyzed systems as a relevant trait in the study of biological diversity. On the other hand, the fragile and contingent nature of evolutionary processes and the impossibility of intervening some of these phenomena underscore the importance of non-manipulative models that allow the elucidation of how-possibly mechanisms. We argue that a pluralism characterized by the integration of different kinds of explanations, models and metaphors used in evo-devo allows to exploit their respective advantages, favours interdisciplinarity

¹ Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires

✉ mapz@ege.fcen.uba.ar

² Instituto de Filosofía “Dr. Alejandro Korn”, Facultad de Filosofía y Letras, Universidad de Buenos Aires

✉ sbarberis@filo.uba.ar

Petino Zappala, María Alejandra y Barberis, Sergio Daniel (2018). Variedades de la explicación en evo-devo. *Epistemología e Historia de la Ciencia*, 3(1), 18-31. ISSN: 2525-1198.

(<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/afjor/index>)



and can contribute to form a representative description of evolutionary processes without relinquishing the local and detailed study of actual mechanisms.

Keywords: scientific explanation – pluralism – evo-devo.

1. Introducción. La biología evolutiva del desarrollo

Comprender las bases del surgimiento y mantenimiento de la diversidad biológica es el principal objetivo de la biología evolutiva (Futuyma, 2013). Si bien los escritos de Charles Darwin (1859) postulaban ya un posible papel del desarrollo en el cambio evolutivo, el lento desarrollo de la embriología como disciplina motivó su exclusión de la Síntesis Moderna que dominó el campo de la biología evolutiva a partir de la década de 1940 (Carroll, 2005). Más de tres décadas después la ontogenia sería reincorporada a la disciplina, con el surgimiento de la biología evolutiva del desarrollo (evo-devo), un campo que busca explicar los procesos evolutivos a través de las modificaciones en el desarrollo de los organismos ocurridas a lo largo de la filogenia. Los cambios en la forma y función de los individuos se estudian a través de las variaciones en la ontogenia que generan o modifican estructuras y procesos biológicos. Estas variaciones pueden ser posteriormente sujeto de la selección natural si impactan en el éxito reproductivo o *fitness* (Carroll, 2008; Badyaev, 2011). Con estos objetivos, la evo-devo integra los esfuerzos conjuntos de investigadores en distintas ramas de la biología, entre otras la genética, la bioinformática, la biología molecular, la fisiología, la ecología y la biología evolutiva.

Los procesos del desarrollo son orquestados por complejas redes génicas afectadas por las condiciones ambientales a las que el organismo se encuentra sometido. Actualmente la estructura y variabilidad de estas redes y sus efectos en el desarrollo se estudian a través de los cambios fenotípicos que se observan en distintos caracteres. El modelo por excelencia para estudiar estos procesos es el del mapa genotipo-fenotipo ($G \rightarrow F$), un modelo representacional fenomenológico desarrollado por Alberch (1991) en reemplazo de la metáfora del genotipo como plano (*Bauplan*) para el fenotipo (Pigliucci, 2010). Según el nuevo modelo, el genotipo codifica para un espectro de fenotipos posibles, que surgen como resultado de las relaciones complejas y variables a lo largo de la ontogenia y la filogenia entre componentes de distintos niveles (transcriptoma, proteoma, metaboloma, etc.)³ modificadas por las condiciones ambientales. Es decir que a los niveles de organización tradicionalmente abarcados por la biología evolutiva (población, especie y taxones superiores) la evo-devo suma los niveles dentro del mapa $G \rightarrow F$ y los distintos niveles de organización dentro del individuo (molecular, celular, tisular, sistemas de órganos, etc); en relación a las dimensiones temporales, a la escala filogenética se le agrega la ontogenética (Gould, 1977). Puede decirse que la evo-devo analiza cómo son afectadas las relaciones entre los distintos componentes de cada nivel (los considerados dentro del mapa $G \rightarrow F$ y los distintos niveles de organización, formando

³ De esta forma se designan los perfiles moleculares de un tipo celular, órgano u organismo en un cierto contexto; por ejemplo, la palabra “transcriptoma” designa al conjunto de transcritos de ARN mensajero que resultan de la expresión génica en un determinado contexto, mientras que “proteoma” se refiere al perfil de proteínas sintetizadas. Cada nivel condiciona de forma directa a los inferiores, aunque también existen relaciones en el sentido inverso y circuitos de retroalimentación.

una red multinivel [Casanueva et al., 2013]) en ambas escalas temporales. A diferencia de la biología evolutiva tradicional, la evo-devo pone su foco en los procesos biológicos y la variabilidad fenotípica derivada de los cambios en estos, abarcando en sus modelos no solo los factores genéticos sino también epigenéticos, ambientales y las relaciones entre estos.

Con este fin, muchos de los trabajos en evo-devo se concentran en la estructura de mapeo que incluye tanto el conjunto de variantes genéticas afectando al fenotipo en cuestión como sus propiedades variacionales (determinadas por la colección de caminos o *pathways* que conducen de la base genética al carácter), la cual se conoce como arquitectura genética (Hansen, 2006). La canalización, plasticidad fenotípica, interacción genotipo-ambiente, epístasis, pleiotropía, modularidad temporal o espacial o compromisos (*trade-offs*) entre caracteres son algunos fenómenos emergentes de la arquitectura genética que condicionan las trayectorias evolutivas, afectan a la capacidad del sistema de generar y mantener variabilidad genética y por lo tanto su estudio es relevante para caracterizar la capacidad de evolucionar o evolucionabilidad (Hansen, 2006; Schlichting, 2008).

La naturaleza no determinística de la relación entre genotipo y fenotipo planteada por la metáfora del mapa $G \rightarrow F$ es importante para comprender y modelar estos fenómenos. La fragilidad de los sistemas en desarrollo es relevante en el establecimiento de las trayectorias evolutivas; el cambio adaptativo en sí mismo puede verse como la consecuencia de esta fragilidad. De hecho, la capacidad de alterar el fenotipo ante cambios ambientales (plasticidad fenotípica) o microambientales (patrones de canalización y descanalización del fenotipo) colabora en el mantenimiento de variabilidad genética que puede ser condicionalmente neutral o permanecer "escondida" a la selección natural (variación genética críptica). Este tipo de variabilidad se considera actualmente la clave para explicar cómo suceden las invasiones biológicas, la aparición repentina de novedades evolutivas o incluso para establecer un posible puente entre fenómenos micro y macroevolutivos (Paaby & Rockman, 2014; Paaby & Gibson, 2016; Dewitt, 2016).

A lo largo de la historia de la evo-devo, las preguntas a responder y las metodologías utilizadas para abordarlas han cambiado sustancialmente. Paralelamente se han modificado los modelos y los tipos de explicaciones utilizados a lo largo del desarrollo de la disciplina. El objetivo de este trabajo consiste en describir los distintos tipos de explicaciones y modelos usados en evo-devo, analizar cómo se los concilia o integra entre sí actualmente, remarcando las fortalezas y limitaciones de cada uno de ellos y proponiendo la pluralidad de modelos como una estrategia para ensamblar un cuerpo de conocimiento que permita comprender la diversidad biológica. Existe una tensión en la práctica entre la representatividad y la confiabilidad, que puede describirse de la siguiente manera. Por un lado, la confiabilidad está directamente vinculada con la intervención o manipulación en condiciones controladas de laboratorio. Un diseño experimental (i.e., un proceso de producción de datos) es confiable si y solo si permite discriminar entre hipótesis rivales sobre la base de efectos o fenómenos de laboratorio (Sullivan, 2009). Por otro lado, la representatividad demanda que los fenómenos del dominio de discurso del campo científico relevante sean biológicamente plausibles (Craver, 2007). Tales entidades no deben existir solamente bajo condiciones de laboratorio altamente artificiales (o solamente en estados patológicos). Podría ser el caso

de que las demandas de la representatividad y la confiabilidad estén en armonía si todas las variables biológicamente relevantes para la producción de un fenómeno de interés estuviesen sujetas a la manipulación y el control experimental. Sin embargo, en la práctica, el ideal de representatividad exige incorporar al modelado científico variables que escapen a nuestra capacidad de intervención. Por lo tanto, en la práctica, todo enfoque en biología experimental presupone un balance determinado entre estas demandas. El pluralismo que defendemos simplemente toma nota de este presupuesto en el caso de la evo-devo, y sostiene que la integración de los distintos tipos de explicaciones, modelos y metáforas utilizados en la disciplina puede contribuir a describir los procesos evolutivos de una forma representativa sin resignar el estudio local y detallado de mecanismos actuales. En este trabajo describiremos en primera instancia los elementos y características de las explicaciones de tipo mecanicista (Sección 2) y mencionaremos distintas clases de intervenciones experimentales que pueden realizarse en el campo de la evo-devo para estudiar mecanismos (Sección 3). En la Sección 4 se tratarán los problemas asociados a la representatividad de las conclusiones obtenidas en base a experimentos manipulativos en condiciones controladas. Finalmente, en la Sección 5 abordaremos las explicaciones no mecanicistas y su relación con los cambiantes objetivos de la disciplina y las herramientas disponibles a lo largo de su desarrollo.

2. La explicación mecanicista

En esta sección se presentarán los elementos de la concepción mecanicista de la explicación que son relevantes para comprender las explicaciones utilizadas en evo-devo.

El mecanicismo es una propuesta filosófica que intenta ofrecer una concepción iluminadora de la explicación en las ciencias biológicas. Según esta corriente, el fenómeno de interés (o fenómeno *explanandum*) se explica en función de caracterizar las causas y mecanismos que lo producen. Para ello deben describirse las partes del mecanismo, sus actividades y la organización (espacial, temporal y jerárquica) que se establece entre ellas. Esta serie de requisitos se conoce con el nombre de condición 3M o *Model-to-Mechanism Mapping* (Kaplan & Craver, 2011).⁴ A diferencia de los modelos fenomenológicos, un modelo mecanicista debe involucrar partes robustas (detectables por distintas metodologías) con propiedades estables (que tienden a co-ocurrir regularmente), que sean potencialmente manipulables y plausibles fisiológicamente (Craver, 2007).

Este tipo de explicación es utilizada por excelencia en el estudio de las llamadas “ciencias frágiles” (Wilson, 2004), entre las que se encuentra la biología evolutiva y la evo-devo en particular. Estas ciencias no se encuentran regidas por leyes estrictas, sino que, en todo caso, se interesan en regularidades mecánicamente frágiles, que son el resultado de procesos históricamente contingentes (Beatty, 1995; Craver, 2007).

⁴ Según los autores, “en modelos explicativos satisfactorios (...) las variables en el modelo corresponden a componentes, actividades, propiedades y características organizacionales del mecanismo que produce, mantiene o subyace al fenómeno, y las dependencias existentes entre estas variables en el modelo corresponden a las relaciones causales entre los componentes del mecanismo”.

Las explicaciones mecanicistas son además multinivel; es decir que integran una jerarquía de mecanismos, involucrando las relaciones entre partes que pertenecen a distintos niveles y que ejercen efectos entre sí. A su vez, distintos campos dentro de la ciencia colaboran en la descripción de estas partes, sus actividades y organización, unificando sus hallazgos y aportando al mecanismo distintas restricciones relativas a cada disciplina. Se presupone que aquel mecanismo que pueda satisfacer todas las restricciones conjuntamente es probablemente el mecanismo que explica el fenómeno (Craver, 2007).

La herramienta que permite determinar qué partes son relevantes para el *explanandum* y cómo lo afectan (es decir, qué relaciones entre ellas subyacen al fenómeno observado) es la manipulación. Según la concepción manipulacionista de la relevancia causal (y explicativa), una variable X es causalmente relevante para otra variable Y si la intervención sobre X genera un cambio en Y solo via el cambio en X. Esto implica la implementación de distintos controles, aislando así la perturbación sobre la parte de interés y su efecto en el *explanandum* de las posibles injerencias de otros factores (Craver, 2007). Dado que una explicación satisfactoria debe abarcar distintos niveles, es habitual que la intervención y la detección de los efectos no ocurran dentro del mismo nivel. Craver separa este tipo de intervenciones en *top-down* (se interviene sobre componentes en los niveles superiores para luego observar las consecuencias en los niveles inferiores) y *bottom-up* (en que la intervención se hace en los niveles inferiores y se detectan los efectos en niveles superiores).

3. Intervenciones experimentales en evo-devo

La observación y descripción de la variabilidad natural constituyen una fuente importante de información para la evo-devo y pueden utilizarse para inferir mecanismos posibles del surgimiento del cambio fenotípico. Sin embargo, usualmente se esperan –o requieren– ensayos manipulativos para establecer relaciones de causalidad de las que puedan derivarse mecanismos actuales. En esta sección se describirán algunas intervenciones experimentales que pueden realizarse con el objetivo de caracterizar estos mecanismos y explicar los procesos de interés para la disciplina. Este tipo de ensayos suele involucrar varios niveles, y tanto las intervenciones *top-down* como *bottom-up* son habituales al estudiar la base genética de caracteres adaptativos del desarrollo o la modificación del fenotipo ante distintas presiones selectivas. Un ejemplo de análisis *top-down* son los análisis de asociación del genoma completo (*Genome Wide Association Studies* o GWAS) sobre poblaciones sujetas a diferentes condiciones ambientales, en los que se buscan asociaciones estadísticas entre distintas variantes genéticas y la variabilidad fenotípica observada (Korte & Farlow, 2013), o la caracterización de los cambios fenotípicos o en algún nivel del mapa G→F luego de un régimen de selección artificial sobre una población (von Heckel et al., 2016; MacMillan et al., 2016). Una intervención *bottom-up* puede involucrar el estudio del efecto fenotípico causado por los cambios en la expresión de un gen mediante su inducción ectópica, su anulación por *knock-out* o la introducción de mutaciones puntuales dentro o en las cercanías del gen. Generalmente estos estudios implican un contraste con individuos con idéntico genoma

que no portan la mutación.⁵ La combinación de ambos tipos de intervención permite establecer una mayor confianza en el mecanismo propuesto. Los experimentos *bottom-up* suelen ser requeridos para confirmar parte de los resultados de una intervención *top-down* (véanse Jordan et al., 2012; Harbison et al., 2013; Huang et al., 2014). A la inversa, la búsqueda sistemática en las librerías de mutantes mencionadas anteriormente puede utilizarse también como puntapié inicial para detectar regiones del genoma potencialmente involucradas en la variabilidad de un carácter de interés, las cuales luego son estudiadas mediante intervenciones *top-down* (por ejemplo, véanse Mensch et al., 2008, 2010).

4. Manipulación y representatividad

Al construir una explicación del tipo mecanicista, la necesidad de descartar el efecto de variables espurias lleva a la realización de ensayos controlados que resultan potentes para la detección de relaciones de causalidad relevantes para el mecanismo. Sin embargo, en esta sección sostenemos que la búsqueda de confiabilidad puede limitar la representatividad de las conclusiones extraídas en base este tipo de metodologías.

Puede entenderse que una relación causal inferida en base a ensayos manipulativos es representativa o posee validez externa (Sullivan, 2009) si se mantiene y resulta relevante a un proceso dado en condiciones de interés externas a las de laboratorio. En el caso particular de la evo-devo, esto implicaría caracterizar relaciones causales que sean relevantes a las trayectorias evolutivas en poblaciones naturales (Rockman, 2012). La expresión ectópica de genes es un ejemplo de intervención claramente no representativa de una situación esperable en la naturaleza que en muchos casos implica efectos deletéreos, si bien esta técnica fue fundamental en los comienzos de la disciplina para demostrar, por ejemplo, la función de los genes homeóticos en el desarrollo de distintas estructuras corporales (véanse como ejemplos Izpisúa-Belmonte et al., 1991; Halder et al., 1995), y la gran conservación en sus secuencias y funciones a lo largo de la filogenia (Carroll, 2005). Por otro lado, el uso de mutantes puntuales de gran efecto fenotípico no solo fue eficaz en los comienzos de la biología del desarrollo y la evo-devo, sino que siguen siendo utilizados para aislar el efecto de una única variante sobre el fenotipo. Sin embargo, los datos disponibles en la actualidad apuntan a la acumulación de múltiples mutaciones de efecto individualmente no detectable como el principal mecanismo detrás del cambio evolutivo, es decir que las variantes relevadas por los estudios con líneas mutagenizadas representan un conjunto sesgado del cual no pueden realizarse generalizaciones en la búsqueda de los procesos responsables de la evolución fenotípica (Rockman, 2012). El surgimiento de los GWAS en los últimos años permitió detectar variantes con efectos fenotípicos más sutiles utilizando líneas derivadas de poblaciones naturales, lo cual permite la identificación de mutaciones presentes en la naturaleza (Mackay, 2001; Wangler et al., 2017). Aun así, estas líneas se obtienen

⁵ Existen librerías compuestas por líneas de genoma idéntico que portan mutaciones únicas en todos sus genes. Con ellas pueden aislarse los efectos de cada mutación en el fenotipo mediante la comparación de estos mutantes con individuos salvajes (*wild type*).

mediante un protocolo de isogenización⁶ para eliminar los efectos de dominancia, es decir que no pueden considerarse completamente representativas de las poblaciones originales. Por otro lado, este tipo de análisis se realiza en condiciones de laboratorio controladas, generalmente constantes, de modo de garantizar la repetibilidad y aumentar la potencia estadística mediante la homogeneización de las muestras. Aun si las mutaciones consideradas en estos experimentos pueden encontrarse en poblaciones naturales, debido a la fragilidad del sistema el efecto fenotípico detectado en condiciones de laboratorio podría no observarse en otras situaciones.

En resumen, a causa del control de distintas variables necesario para determinar causalidad –particularmente entre distintos niveles– y también de las limitaciones en la potencia de las herramientas de manipulación y análisis disponibles en la actualidad, se establece un compromiso entre manipulación y representatividad en las intervenciones aplicadas en evo-devo. Sin embargo, este compromiso puede relajarse parcialmente si las inferencias derivadas de los estudios manipulativos conciernen a niveles de organización más generales, es decir, a cambios en redes génicas y *pathways*, procesos del desarrollo o propiedades emergentes de la arquitectura genética, en contraposición a la búsqueda de variantes genéticas específicas involucradas en el cambio adaptativo. Este enfoque, por otro lado, facilita la integración de conclusiones obtenidas en base a distintos protocolos experimentales, en distintas subdisciplinas e incluso en el estudio de especies filogenéticamente distantes, requerimientos insoslayables en la evo-devo. Si bien la búsqueda de variantes genéticas específicas de similar efecto en especies distintas sería probablemente infructuosa, en la conservación general a lo largo de la filogenia de la estructura y función de distintos *pathways* en variados procesos del desarrollo se asientan las bases mismas de la disciplina. Son estos factores los que permiten la extrapolación de resultados obtenidos en distintas subdisciplinas mediante la utilización de organismos modelo adecuados a cada investigación y consideran la contingencia inherente a los fenómenos evolutivos en la búsqueda de explicaciones para los cambios a lo largo de la ontogenia y la filogenia.

5. Explicaciones no mecanicistas en evo-devo

Los modelos y los tipos de explicación utilizados por los científicos varían a lo largo del desarrollo de las distintas disciplinas científicas, paralelamente al cambio en las preguntas que buscan responder, el entendimiento de los procesos a estudiar y las herramientas técnicas disponibles para abordarlos (Keller, 2002). Uno de los principales objetivos del campo de la evo-devo siempre ha sido explicar el surgimiento y el mantenimiento de la variabilidad que puede encontrarse en la naturaleza, considerando las relaciones de causalidad entre componentes en distintos niveles de organización. Sin embargo, la disciplina ha pasado por varias etapas caracterizadas por el uso de distintas metodologías con objetivos cambiantes en el tiempo, según los conceptos imperantes en cada momento acerca de la variabilidad relevante para los fenómenos evolutivos y las capacidades técnicas de caracterizarla. En esta sección describiremos otros tipos de

⁶ Cruzamientos endogámicos realizados con el objetivo de obtener líneas homocigotas para todo el genoma.

explicaciones que se obtienen en base a modelos que no satisfacen la condición 3M que han sido utilizados en evo-devo a lo largo de su historia.

Hasta la Síntesis Moderna, los esfuerzos de la biología evolutiva se concentraban en estudiar la transmisión de los alelos a lo largo de la filogenia, resaltando la importancia de las mutaciones casi neutrales en la evolución; el surgimiento de la evo-devo cambió el foco a la transmisión de cambios fenotípicos (Krimsky & Gruber, 2013), con un interés casi exclusivo por las variantes involucradas en los cambios de forma y función (Carroll, 2005). Así comenzó la creación de una matriz disciplinar que incorporó a la biología evolutiva tradicional los niveles dentro del individuo y la escala temporal ontogenética, cuyo interés se centró en la variabilidad de los procesos biológicos afectando el *fitness* (Krimsky & Gruber, 2013). A la vez que los experimentos con mutantes de gran efecto permitían una caracterización a grandes rasgos de los fenómenos del desarrollo, distintos investigadores intentaban conciliar los grandes cambios de forma a lo largo de la filogenia con los modelos propuestos por la Síntesis Moderna. El planteo del mapa G→F constituyó un gran avance en este sentido, integrando las relaciones no lineales entre distintos niveles del mapa como una base –originalmente solo teórica– para explicar fenómenos del desarrollo no derivables del modelo anterior (Pigliucci, 2010). Este abandono del concepto del genoma como único determinante de la variabilidad fenotípica y el abordaje de los factores epigenéticos –en un sentido amplio– ha permitido desarrollar en los últimos años teorías que explican la robustez y la plasticidad de los sistemas biológicos (Flatt, 2005), y la importancia de las mutaciones casi neutrales y la variabilidad críptica así como la aparición de novedades evolutivas en tiempos relativamente cortos (Paaby & Gibson, 2016) como resultado de las propiedades emergentes de la organización del mapa G→F.

En la actualidad, en función de estos recientes cambios en el entendimiento de los fenómenos evolutivos, varios investigadores han planteado la necesidad de revisar las preguntas y las metodologías utilizadas en los trabajos de evo-devo. Gran parte de la variabilidad en los sistemas biológicos ha sido considerada mero ruido a lo largo de la historia de la disciplina y se han hecho constantes esfuerzos por eliminarla en la práctica experimental, pero sin embargo en los últimos años esta ha entrado en foco como el objeto mismo de estudio (Rockman, 2012; Gasch et al., 2016) e incluso se cree que podría constituir la base de una teoría unificadora de los procesos macro y microevolutivos (Paaby & Gibson, 2016). Si bien los ensayos manipulativos en condiciones controladas han sido fundamentales en el pasado para aislar las variables de interés, aumentar la potencia estadística y establecer relaciones de causalidad, estos cambios en el entendimiento de las dinámicas evolutivas llevaron a distintos autores a plantear que debe revisarse su uso y su extrapolación.

Las nuevas nociones de la arquitectura genética de caracteres complejos resaltan además la fragilidad y contingencia de los fenómenos tratados por la evo-devo. Puede argumentarse que, contrariamente a lo que ocurre en las ciencias médicas (Craver, 2007), no es el principal propósito de esta disciplina desarrollar estrategias para intervenir sobre un sistema y modificar las variables de interés de forma predecible. Los procesos que la biología evolutiva intenta caracterizar son irrepetibles –al menos a nivel genético, si bien la evolución convergente a alto nivel se manifiesta con frecuencia (Travisano et al., 1995; Blount et al., 2008)–, y muchas veces se trabaja sobre eventos

ocurridos en el pasado o meramente hipotéticos. Esto explica la importancia que han tenido los modelos que permiten inferir mecanismos posibles desde el inicio mismo de la disciplina (Resnik, 1991). La incorporación de la biología del desarrollo, particularmente a partir del concepto de arquitectura genética, agrega complejidades que resaltan la fragilidad en la relación entre genotipo y fenotipo también a nivel molecular (Mackay, 2001). En este contexto, no es extraño que los modelos que permiten extraer mecanismos posibles se encuentren en auge, más aún cuando las mejoras en las técnicas de simulación y el aumento del poder de cómputo han permitido sofisticarlos y obtener explicaciones que involucran una gran complejidad (Pfau et al., 2011). La biología evolutiva computacional, que involucra a la vez la simulación de procesos evolutivos y su aplicación en el desarrollo de algoritmos en evolución, puede considerarse un campo enteramente compuesto de este tipo de modelos (Wagner & Altenberg, 1996) que ha contribuido al desarrollo de la evo-devo.

Los experimentos de simulación son útiles en una disciplina que involucra el estudio de dinámicas poblacionales a lo largo de tiempos extensos o bien de fenómenos no fácilmente manipulables. Por ejemplo, el análisis *in silico* de poblaciones permite modelar dinámicas evolutivas ante cambios en distintos parámetros de la arquitectura genética, el ambiente y/o las funciones de *fitness* (Hoban et al., 2012). Los paisajes de *fitness* son otro tipo de simulación que permite visualizar la relación entre genotipo y éxito reproductivo y modelar distintas trayectorias evolutivas posibles (Gavrilets, 2004). Otros ejemplos incluyen simular el efecto de mutaciones previas sobre los cambios en el *fitness* causados por mutaciones posteriores (Covert et al., 2013) o el efecto de la plasticidad fenotípica y plasticidad en varianzas sobre el *fitness* (Dewitt, 2016). Las simulaciones de estructuras moleculares, por otro lado, permiten modelar las interacciones entre macromoléculas (ADN, ARN, proteínas), estudiar su (co)evolución y hacer predicciones en cuanto a su comportamiento que luego pueden ser comprobadas experimentalmente (Martí-Renom et al., 2000; Aerts et al., 2007; de Juan et al., 2013).

Los modelos de redes, basados en la construcción de grafos compuestos de nodos conectados por aristas, pueden utilizarse –aplicados a distintos niveles– para determinar cómo sus propiedades topológicas impactarían en las características de un sistema de similares características. Este tipo de modelos podría explicar o predecir distintos fenómenos observados en la práctica. Por ejemplo, en Proulx y Phillips (2005) o Van Gestel y Weissing (2015) se utilizan simulaciones de redes génicas para explicar las propiedades de robustez y plasticidad fenotípica asociadas a un genotipo, y en Llebman et al. (2005) se estudia la fijación de mutaciones con redes de individuos hipotéticos. Los modelos de redes pueden también componerse de partes reales, por ejemplo para modelar *pathways* del desarrollo y explicar sus propiedades (Karlebach & Shamir, 2008).

Los modelos dinámicos, por otro lado, utilizan la teoría de los sistemas dinámicos para comprender fenómenos en los cuales estos cambian en función del paso del tiempo. Las relaciones entre los componentes del sistema se describen mediante lenguaje matemático de forma de poder modelar su evolución y así generar predicciones acerca de su comportamiento que puedan ser contrastadas con datos empíricos (Venturelli, 2012). Este tipo de modelos se utilizan en evo-devo a distintos niveles. De hecho, el concepto de mapa $G \rightarrow F$ (Alberch, 1991) fue desarrollado como parte de un modelo dinámico del desarrollo basado en la explicación matemática de Turing del surgimiento

de la heterogeneidad espacial a partir de un sistema homogéneo (Turing, 1952). En niveles más altos, pueden utilizarse estos modelos para simular dinámicas ecológicas (dos ejemplos de uso habitual son el principio de Hardy-Weinberg o las ecuaciones de Lotka-Volterra [Hofbauer & Sigmund, 1988]) o sociobiológicas (por ejemplo, las simulaciones basadas en teoría de juegos que explican el surgimiento de la confianza y la cooperación que subyacen a la selección de parentesco, véase Konno [2011]).

Finalmente, otras construcciones enteramente ficcionales (modelos *as if*), analogías o metáforas, son utilizadas en la evo-devo para ilustrar procesos complejos o comprender ideas abstractas mediante su comparación con conceptos tangibles (Lakoff & Johnson, 1980; Pugh, 1992) y pueden utilizarse para el planteo de mecanismos posibles (Keller, 2002).

Los distintos tipos de modelos mencionados pueden solaparse entre sí (como en el caso de redes o modelos dinámicos que involucran simulaciones), y son integrados en la bibliografía junto con las intervenciones manipulativas y las metáforas o analogías con el objetivo de lograr un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en los fenómenos de interés.

6. Conclusión

A lo largo de este trabajo describimos distintos tipos de explicaciones utilizados en evo-devo y argumentamos que las características de los procesos abordados y los objetivos principales de las investigaciones han favorecido en la actualidad un pluralismo en que estas explicaciones pueden integrarse y coexistir.

Concluimos entonces que una pluralidad en las explicaciones y modelos utilizados en la evo-devo puede servir como estrategia para aprovechar las ventajas y lidiar con las limitaciones de cada acercamiento. Esta posibilidad de abordar distintos fenómenos en simulaciones o en organismos modelo adecuados a los intereses y necesidades de cada investigador favorece la constitución un cuerpo de conocimiento robusto que permite abordar los fenómenos complejos y contingentes que subyacen al surgimiento de la diversidad biológica.

7. Referencias

- Aerts, S., van Helden, J., Sand, O. & Hassan, B. A. (2007). Fine-Tuning Enhancer Models to Predict Transcriptional Targets across Multiple Genomes. *PLoS ONE*, 2(11):e1115.
- Alberch, P. (1991). From genes to phenotype: dynamical systems and evolvability. *Genetica*, 84(1), pp. 5-11.
- Badyaev, A. V. (2011). Origin of the fittest: link between emergent variation and evolutionary change as a critical question in evolutionary biology. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society*, 278(1714), pp. 1921-1929. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3107662/>

- Beatty, J. (1995). The evolutionary contingency thesis. En Wolters, G. & Lennox, J. (Ed.) *Concepts, theories, and rationality in the biological sciences*. University of Pittsburgh Press, pp. 45-81.
- Blount, Z. D., Borland, C. Z. & Lenski, R. E. (2008). Historical contingency and the evolution of a key innovation in an experimental population of *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(23), pp. 7899-7906.
- Carroll, S. B. (2005). *Endless forms most Beautiful*. WW Norton & Company.
- Carroll, S. B. (2008). Evo-Devo and an Expanding Evolutionary Synthesis: A Genetic Theory of Morphological Evolution. *Cell*, 134(1), pp. 25-36. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(08\)00817-9](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(08)00817-9)
- Casanueva, M., Folguera, G. & Peimbert, M. (2013). Jerarquías, integración y complejidad en biología: un posible marco para la evo-devo. *Contrastes*, (Suplemento 18), pp. 127-142. <http://www.revistas.uma.es/index.php/contrastes/article/view/1163/1118>
- Covert, A. W., Lenski, R. E., Wilke, C. O. & Ofria, C. (2013). Experiments on the role of deleterious mutations as stepping stones in adaptive evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(34):E3171-E3178.
- Craver, C. (2007). *Explaining the Brain*. Oxford University Press.
- de Juan, D., Pazos, F. & Valencia, A. (2013). Emerging methods in protein co-evolution. *Nature Reviews Genetics*, 14(4), pp. 249-261.
- Darwin, C. (1859). *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. London: John Murray,
- Dewitt, T. J. (2016). Expanding the phenotypic plasticity paradigm to broader views of trait space and ecological function. *Current Zoology*, 62(5), pp. 463-473.
- Flatt, T. (2005). The evolutionary genetics of canalization. *The Quarterly review of biology*, 80(3), pp. 287-316.
- Futuyma, D. J. (2013). *Evolution*. Sinauer Associates, Inc.
- Gasch, A. P., Payseur, B. A. & Pool, J. E. (2016). The Power of Natural Variation for Model Organism Biology. *Trends in Genetics*, 32(3), pp. 147-154.
- Gavrilets, S. (2004). Fitness landscapes and the origin of species. *Evolution*, 59(1), pp. 246-248.
- Gould, S. J. (1977). *Ontogeny and Phylogeny*. Harvard University Press.
- Halder, G., Callaerts, P. & Gehring, W. (1995). Induction of ectopic eyes by targeted expression of the *eyeless* gene in *Drosophila*. *Science*, 267(5205), pp. 1788-1792.
- Hansen, T. F. (2006). The Evolution of Genetic Architecture. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 37(1), pp. 123-57.
- Harbison, S. T., McCoy, L. J. & Mackay, T. F. C. (2013). Genome-wide association study of sleep in *Drosophila melanogaster*. *BMC genomics*, 14(1), p. 281.
- Hoban, S., Bertorelle, G. & Gaggiotti, O. E. (2012). Computer simulations: Tools for population and evolutionary genetics. *Nature Reviews Genetics*, 13(2), p. 110.

- Hofbauer, J. & Sigmund, K. (1988). *The theory of evolution and dynamical systems: mathematical aspects of selection*. Cambridge University Press.
- Huang, W., Massouras, A., Inoue, Y., Peiffer, J., Ràmia, M., Tarone, A. M., Turlapati, L., Zichner, T., Zhu, D., Lyman, R. F., Magwire, M. M., Blankenburg, K., Carbone, M. A., Chang, K., Ellis, L. L., Fernandez, S., Han, Y., Highnam, G., Hjelman, C. E., Jack, J. R., Javaid, M., Jayaseelan, J., Kalra, D., Lee, S., Lewis, L., Munidasa, M., Onger, F., Patel, S., Perales, L., Perez, A., Pu, L. L., Rollmann, S. M., Ruth, R., Saada, N., Warner, C., Williams, A., Wu, Y. Q., Yamamoto, A., Zhang, Y., Zhu, Y., Anholt, R. R. H., Korbel, J. O., Mittelman, D., Muzny, D. M., Gibbs, R. A., Barbadilla, A., Johnston, J. S., Stone, E. A., Richards, S., Deplancke, B. & Mackay, T. F. C. (2014). Natural variation in genome architecture among 205 *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel lines. *Genome Research*, 24(7), pp. 1193-1208. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079974/>
- Izpisúa-Belmonte, J. C., Tickle, C., Dollé, P., Wolpert, L. & Duboule, D. (1991). Expression of the homeobox *Hox-4* genes and the specification of position in chick wing development. *Nature*, 350(6319), pp. 585-589.
- Jordan, K. W., Craver, K. L., Magwire, M. M., Cubilla, C. E., Mackay, T. F. C. & Anholt, R. R. H. (2012). Genome-wide association for sensitivity to chronic oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *PLoS ONE*, 7(6):e38722.
- Kaplan, D. M., & Craver, C. F. (2011). The explanatory force of dynamical and mathematical models in neuroscience: A mechanistic perspective. *Philosophy of science*, 78(4), pp. 601-627.
- Karlebach, G. & Shamir, R. (2008). Modelling and analysis of gene regulatory networks. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(10), pp. 770-780.
- Keller, E. F. (2002). *Making sense of life: explaining biological development with models, metaphors, and machines*. Harvard University Press.
- Konno, T. (2011). A condition for cooperation in a game on complex networks. *Journal of Theoretical Biology*, 269(1), pp. 224-233.
- Korte, A. & Farlow, A. (2013). The advantages and limitations of trait analysis with GWAS: a review. *Plant methods*, 9(1), p. 29.
- Krimsky, S. & Gruber, J. (2013). *Genetic explanations: sense and nonsense*. Harvard University Press.
- Lakoff, G. & Johnson, M. (1980). *Metaphors we live by*. University of Chicago Press.
- Lleberman, E., Hauert, C. & Howak, M. A. (2005). Evolutionary dynamics on graphs. *Nature*, 433(7023), pp. 312-316.
- Mackay, T. (2001). The genetic architecture of quantitative traits. *Annual Review of Genetics*, 35(1), pp. 303-339.
- MacMillan, H. A., Knee, J. M., Dennis, A. B., Udaka, H., Marshall, K. E., Merritt, T. J. S. & Sinclair, B. J. (2016). Cold acclimation wholly reorganizes the *Drosophila melanogaster* transcriptome and metabolome. *Scientific Reports*, 6(1), p. 28999.

- Martí-Renom, M. A., Stuart, A. C., Fiser, A., Sánchez, R., Melo, F. & Šali, A. (2000). Comparative Protein Structure Modeling of Genes and Genomes. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 29(1), pp.291-325.
- Mensch, J., Carreira, V., Lavagnino, N., Goenaga, J., Folguera, G., Hasson, E. & Fanara, J. J. (2010). Stage-specific effects of candidate heterochronic genes on variation in developmental time along an altitudinal cline of *Drosophila melanogaster*. *PLoS one*, 5(6):e11229.
- Mensch, J., Lavagnino, N., Carreira, V. P., Massaldi, A., Hasson, E. & Fanara, J. J. (2008). Identifying candidate genes affecting developmental time in *Drosophila melanogaster*: pervasive pleiotropy and gene-by-environment interaction. *BMC developmental biology*, 8:78.
- Paaby, A. & Gibson, G. (2016). Cryptic Genetic Variation in Evolutionary Developmental Genetics. *Biology (Basel)*, 5(2):28.
- Paaby, A. B. & Rockman, M. V. (2014). Cryptic genetic variation: evolution's hidden substrate. *Nature reviews. Genetics*, 15(4), pp. 247-58.
- Pfau, T., Christian, N. & Ebenhöf, O. (2011). Systems approaches to modelling pathways and networks. *Briefings in Functional Genomics*, 10(5), pp. 266-279.
- Pigliucci, M. (2010). Genotype-phenotype mapping and the end of the 'genes as blueprint' metaphor. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 365(1540), pp. 557-566. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2817137/>
- Proulx, S. R. & Phillips, P. C. (2005). The opportunity for canalization and the evolution of genetic networks. *The American naturalist*, 165(2), pp. 147-162.
- Pugh, S. L. (1992). *Bridging: a teacher's guide to metaphorical thinking*. National Council of Teachers of English.
- Resnik, D. B. (1991). How-possibly explanations in biology. *Acta Biotheoretica*, 39(2), pp. 141-149.
- Rockman, M. V. (2012). The QTN program and the alleles that matter for evolution: All that's gold does not glitter. *Evolution*, 66(1), pp. 1-17.
- Schlichting, C. D. (2008). Hidden reaction norms, cryptic genetic variation, and evolvability. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1133(1), pp. 187-203.
- Sullivan, J. A. (2009). The multiplicity of experimental protocols: a challenge to reductionist and non-reductionist models of the unity of neuroscience. *Synthese*, 167(3), p. 511.
- Travisano, M., Mongold, J. A., Bennett, A. F., Lenski, R. E. & Rodríguez-Schettino, L. (1995). Experimental tests of the roles of adaptation, chance, and history in evolution. *Science*, 267(5194), pp. 87-90.
- Turing, A. M. (1952). The Chemical Basis of Morphogenesis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 237(641), pp. 37-72.
- Van Gestel, J. & Weissing, F. J. (2015). Regulatory mechanisms link phenotypic plasticity to evolvability. *Nature Publishing Group*, 6(April), pp. 1-15.

- Venturelli, N. (2012). ¿Puede hablarse de una explicación dinamicista en las ciencias cognitivas? *Ludus Vitalis*, XX (37), pp. 151-174. <http://www.ludus-vitalis.org/ojs/index.php/ludus/article/view/238/230>
- von Heckel, K., Stephan, W. & Hutter, S. (2016). Canalization of gene expression is a major signature of regulatory cold adaptation in temperate *Drosophila melanogaster*. *BMC Genomics*, 17(1), p. 574.
- Wagner, G. P. & Altenberg, L. (1996). Complex Adaptation and the Evolution of Evolvability. *Evolution*, 50(3), pp. 967-976.
- Wangler, M. F., Hu, Y. & Shulman, J. M. (2017). *Drosophila* and genome-wide association studies: a review and resource for the functional dissection of human complex traits. *Disease Models & Mechanisms*, 10(2), pp. 77-88.
- Wilson, R. A. (2004). *Boundaries of the mind: The individual in the fragile sciences-Cognition*. Cambridge University Press.