

LA ASIMETRÍA BILATERAL COMO INDICADOR DE INESTABILIDAD DEL DESARROLLO

Jacint Ventura

El efecto que la inestabilidad del desarrollo (ID) tiene sobre la asimetría de las estructuras bilaterales de animales y plantas es un tema de interés creciente en muchos contextos ecológicos y evolutivos. Así lo atestiguan las diversas monografías que en las dos últimas décadas han ido sintetizando e interpretando, bajo diferentes puntos de vista, la información existente al respecto (véase, por ejemplo, Zakharov and Graham (eds), *Acta Zool. Fenn.*, 191: 1-200 [1992]; Møller and Swaddle, *Symmetry, Developmental Stability, and Evolution*, Oxford University Press, Oxford [1997]; Polak (ed), *Developmental Instability. Causes and Consequences*, Oxford University Press, Oxford [2003]). Valga el presente artículo como una escueta presentación a este problema biológico. Para comprender la esencia de las complejas relaciones entre ID y asimetría resulta conveniente considerar, en primer, lugar toda una serie de cuestiones conceptuales ligadas i) al control de las pequeñas alteraciones aleatorias que tienen lugar durante el desarrollo y ii) a los diferentes tipos de asimetría bilateral. Veamos a continuación algunos referentes básicos al respecto.

Canalización y estabilidad e inestabilidad del desarrollo. Cuando las condiciones ambientales cambian, los organismos y las poblaciones deben también modificarse a fin de resistir la presión de dichas variaciones, de tal modo que el desarrollo de los individuos puede verse alterado en mayor o menor grado. En estas situaciones, la producción de fenotipos consistentes se halla muy condicionada a la canalización y a la estabilidad del desarrollo, conceptos estrechamente relacionados entre sí e implicados, aunque de modo diferente, en el amortiguamiento de las perturbaciones que aparecen durante la morfogénesis. El primer término se refiere al proceso que permite la producción de un fenotipo específico bajo diferentes condiciones ambientales y genéticas; se trata, en definitiva, de una propiedad del genoma que tiende a asegurar que una vía de desarrollo permanezca dentro de una trayectoria adecuada. El segundo concepto corresponde específicamente a un resultado, en concreto al que se obtiene tras la actuación de los procesos que resisten o atenúan los accidentes de una trayectoria de desarrollo dentro de un ambiente particular. En este mismo contexto se sitúa también la noción de ID, que es

entendida como el resultado del conjunto de pequeños accidentes estocásticos que tienden a alterar la precisión del desarrollo dentro de un ambiente determinado. Debe tenerse en cuenta que aunque estabilidad e inestabilidad del desarrollo parezcan *a priori* conceptos contrapuestos en realidad no lo son, dado que mientras el primero contempla un proceso que debe tener una base genética, el segundo se refiere exclusivamente a un fenómeno no genético. Sin embargo, sobre esta última cuestión hay que puntualizar que si bien se tiende a aceptar que la heredabilidad de la ID es muy baja, existen algunos trabajos que apuntan en la dirección contraria, de tal modo que en un meta-análisis efectuado recientemente se señala que es necesario disponer de más información para poder ofrecer una conclusión realmente sólida al respecto.

Tipos de asimetría bilateral. Se han descrito tres modalidades de asimetría en estructuras morfológicas bilaterales (Van Valen, *Evolution*, 10: 139-146 [1962]): antisimetría, asimetría direccional y asimetría fluctuante (AF). Es importante subrayar que, si bien la estabilidad del desarrollo y la asimetría son características individuales, dichos patrones de variación bilateral solamente pueden ser definidos en términos estadísticos dentro de un contexto poblacional.

Antisimetría. Constituye una modalidad de asimetría bilateral en la que existen diferencias morfológicas significativas entre lados, pero en el que el flanco con el carácter de mayor magnitud varía al azar entre individuos. Por ejemplo, en los cangrejos del género *Uca*, el macho tiene la pinza de un lado mayor que la del opuesto y eso acontece aproximadamente con idéntica frecuencia en los dos costados en casi todas las especies; en estos casos no se puede predecir que flanco tendrá una pinza mayor. Lo mismo ocurre, por ejemplo, con la posición relativa de las partes superior e inferior del pico de *Loxia curvirostra* y con la disposición de la estructura que actúa a modo de vela en algunos cnidarios, como *Physalia physalis* y *Velella velella*. La antisimetría se detecta mediante pruebas estadísticas aplicadas a la distribución de la diferencia entre los valores de los lados derecho e izquierdo (D-I) y que evalúan las desviaciones de la normalidad hacia la platicurtosis o hacia la bimodalidad; la media de (D-I) es generalmente cero.

Asimetría direccional. Es un patrón de variación en el que también se registran diferencias

significativas entre lados, pero en el que el costado con el carácter de mayor magnitud siempre es el mismo. Valgan como ejemplos la asimetría corporal de los lenguados, la de la cola de algunas aves y la de muchos órganos internos de los mamíferos (los arcos arteriales, los pulmones, los testículos, etc.). Los valores de (D-I) presentan una distribución normal alrededor de una media que es significativamente mayor o menor que cero.

Asimetría fluctuante. En esta configuración la simetría es el estado más frecuente y no hay una tendencia a que el carácter de un lado tenga mayor magnitud que la del opuesto. Se trata de una asimetría sutil en la que la media de (D-I) es cero y la variación de dicha diferencia se distribuye normalmente alrededor de dicho valor. Resulta de la incapacidad de presentar un desarrollo idéntico en ambos flancos y constituye un patrón de variación que puede tener orígenes diversos.

Relaciones entre la ID y la asimetría bilateral. Puesto que el desarrollo de las estructuras bilaterales en ambos lados del cuerpo está bajo el control de un mismo conjunto de genes que, además, actúan en las mismas condiciones ambientales, la asimetría puede constituir un reflejo de la existencia de accidentes en el desarrollo inicialmente programado. No obstante, la relación que guarda la ID con los diferentes tipos de asimetría bilateral es de distinto orden. Cuando existe asimetría direccional o antisimetría los individuos están dirigidos genéticamente o durante el desarrollo a ser asimétricos, por lo que en ambas situaciones la variación de (D-I) es el resultado de una mezcla compleja de causas genéticas y no genéticas. De este modo, ambos patrones de variación resultan ser estimadores poco efectivos de la ID. Sin embargo, algunos autores han sugerido que estas modalidades de asimetría bilateral pueden ser usadas también a tal efecto. En particular, existen estudios que demuestran que, bajo una intensa selección direccional, la asimetría puede cambiar sus propiedades estadísticas; de AF a asimetría direccional o a antisimetría. Consecuentemente, puesto que estos dos últimos patrones de variación bilateral pueden ser el resultado de un desarrollo alterado, es posible que en esas circunstancias constituyan un reflejo de ID. En una tesis distinta se encuentra la AF, ya que existe un importante consenso en que sus niveles son indicativos de la magnitud de las pequeñas perturbaciones al azar que acontecen durante el desarrollo. Así, se considera que la evaluación de los valores de AF es un procedimiento adecuado para la detección de ID, en el sentido de que ambos factores están correlacionados positivamente. Dado que esta asociación ha sido

objeto de múltiples estudios y que en algunos casos los resultados obtenidos han sido criticados debido a defectos de índole metodológica, durante los últimos años se ha desarrollado y perfeccionado el procedimiento de análisis estadístico muy exigente y sofisticado para poder evaluar con precisión y fiabilidad las diferencias de AF entre grupos de individuos.

Las investigaciones realizadas en diversos ámbitos de la biología han puesto de manifiesto que los niveles de AF pueden variar significativamente como respuesta a la acción de diversos factores de carácter extrínseco (ambiental) o intrínseco (genético).

Inestabilidad del desarrollo y factores extrínsecos. Cuando un organismo está sometido a condiciones ambientales subóptimas, la eficiencia energética se reduce y las vías que conducen a la estabilidad del desarrollo se desorganizan debido a que la energía correspondiente es dirigida hacia otro destino. La exposición a ese tipo de hábitats da lugar a un incremento del gasto energético (estrés ambiental), fenómeno que va asociado a un aumento de la ID y, por tanto, de la AF. Diversos agentes ambientales pueden dar lugar a numerosos errores en el desarrollo. Así, por ejemplo, se ha comprobado que el estrés audiogénico, la temperatura extrema, la presión parasitaria y la exposición a contaminantes ambientales producen un aumento de la AF. En consecuencia, esta modalidad de asimetría ha sido empleada repetidamente como un biomarcador del estrés ambiental provocado por causas antrópicas. Esta cuestión no está tampoco exenta de controversias ya que, para algunos investigadores, el potencial de la AF en dicho ámbito es bajo y los resultados que pueden obtenerse en el medio natural son poco realistas y de escasa utilidad debido a la gran cantidad de factores que pueden verse implicados en la variación de los valores de AF. No obstante, lo que sí parece claro es que, si se sigue un procedimiento riguroso, este tipo de asimetría puede ser contemplado como un primer indicador de que una población puede estar en riesgo. Además, en comparación con otros bioindicadores, la AF tiene la ventaja de ser la medida no intrusiva de aplicación más simple y económica para determinar la calidad de un ambiente.

Inestabilidad del desarrollo y factores intrínsecos. La capacidad de un organismo para corregir sus vías de desarrollo frente a la producción de errores al azar puede verse afectada por la acción de diversos procesos genéticos, tales como la hibridación, las mutaciones y una intensa selección direccional. Sirvan, a modo de ejemplo, algunos aspectos referentes al efecto que tiene el

primero de estos factores sobre la ID. Cuando existe intercambio genético entre poblaciones se considera que la heterocigosis (diferencia total o parcial entre los pares de alelos de un genotipo) y la coadaptación genómica (coordinación entre *loci*) son agentes muy asociados al mantenimiento de la estabilidad del desarrollo de los híbridos. Estudios al respecto, ya sea en un contexto inter- o intraespecífico, han puesto de manifiesto, a partir de análisis comparativos de los niveles de AF, que la desorganización de la coadaptación genómica aumenta la ID. Se piensa que la importancia de las perturbaciones que acontecen durante el desarrollo en los híbridos depende del grado de diferenciación genéticas entre los taxones implicados y, en las poblaciones naturales, del tiempo transcurrido desde que tuvieron lugar los primeros cruzamientos. En contraposición a estas apreciaciones, numerosas investigaciones han puesto de relieve que híbridos de grupos genéticamente diferenciados pueden presentar un desarrollo estable, incluso en los casos en que aquéllos muestran una reducción de la fertilidad o de la viabilidad. En estas situaciones, el papel que deben jugar otros procesos genéticos sobre la ID han de ser tenidos muy en cuenta. Concretamente, se ha propuesto repetidamente que niveles de heterocigosis altos van asociados a una menor ID, circunstancia atribuida al efecto amortiguador que la dominancia alélica tiene sobre los accidentes en el desarrollo. No obstante, hay que decir que la existencia de una correlación positiva entre heterocigosis y estabilidad del desarrollo constituye un tema polémico puesto que para algunos autores no está sólidamente fundamentada. En este sentido, se ha sostenido que dicha asociación se ha establecido en muchos casos a partir de observaciones

indirectas basadas en la detección de mayores valores de AF en grupos de homocigotos y en donde las conclusiones se han establecido prescindiendo del efecto que sobre dicho parámetro pueden tener otros factores, tales como el estrés ambiental, la historia evolutiva de las poblaciones o la misma coadaptación genómica. Debe tenerse en cuenta, además, que algunos de estos agentes pueden actuar de manera contrapuesta sobre la ID y que ciertas situaciones pueden ser realmente complejas debido a la aparición de mutaciones y/ o la existencia de una selección direccional efectiva.

Finalmente, hacer tan sólo un breve apunte al hecho de que la AF ha sido empleada frecuentemente como medida de la condición o de la eficacia biológica de los individuos. De hecho existe una rica bibliografía sobre las relaciones entre ID y la eficacia biológica, entendida ésta en términos de supervivencia, éxito reproductivo y circunstancias ambientales. Puesto que los resultados obtenidos en este sentido son muy heterogéneos y en muchos casos contradictorios, dicha cuestión constituye actualmente uno de los temas de debate más encendido en el campo de la biología evolutiva. Para obtener un visión general y actualizada al respecto así como una mayor información sobre las demás aspectos aquí esbozados recomiendo atender especialmente a las revisiones citadas al inicio de este artículo. Cualquier consulta de esas monografías permitirá constatar rápidamente que el binomio ID/AF es un tema complejo y sobre el que todavía quedan muchas incógnitas por resolver. Todo ello hace presagiar que dicha relación seguirá siendo objeto de investigación permanente durante los próximos años.

¡CUIDADO CON LAS INTERFERENCIAS!

Miguel Ángel Medina Torres

Uno de los más fascinantes hallazgos de los últimos años en relación con los mecanismos de regulación de la expresión génica es la interferencia selectiva que pueden ejercer ciertas moléculas de RNA. Y no es sólo un hallazgo fascinante, sino que sus implicaciones tanto en investigación básica como aplicada son tan profundas que, en unos pocos años, se ha situado en la vanguardia de la investigación biológica. De hecho, la influyente revista *Science* situó los estudios de interferencia por RNA en la posición número 1 de los «Breakthrough of the Year 2002», lo que viene a significar que fue el tema de investigación (entre

todas las áreas de las ciencias) más «impactante» de dicho año.

El conocimiento de que existen mecanismos que pueden interferir en la expresión génica no es algo nuevo. En concreto, hay que remontarse a los años setenta, cuando se identificó la denominada *respuesta de interferón*. Entre las respuestas inmediatas que puede generar la infección vírica, se encuentra la liberación de diversas citoquinas por las células afectadas. Entre estos productos se encuentran los interferones, que pueden dar lugar a una respuesta de bloqueo generalizado de la expresión génica. Obviamente, la respuesta al