

DEL GEN AL FENOTIPO: SISTEMAS DINÁMICOS Y EVOLUCIÓN MORFOLÓGICA

Pere ALBERCH

Museo Nacional de Ciencias Naturales (CSIC)
José Gutiérrez Abascal, 2
28006 Madrid

ABSTRACT

The genotype-phenotype dichotomy is at the core of modern genetical theory. In this paper, I review the properties of the mathematical function that maps the genotype onto its phenotype and explore its implications to evolutionary theory. I draw attention to the fact that the genotype-phenotype mapping function constitutes a nonlinear dynamical system and as such it is endowed of the following properties: stability, discontinuity (bifurcation) and ordered transition among steady states. These properties, intrinsic to any non linear dynamical system, have a direct relevance to the evolution of biological dynamical processes such as development and evolution. In particular, I draw attention to the concept of "evolvability" which describes the different potential among taxa in their capacity to generate evolutionary radiations. It is argued that this is a property of the structure of the dynamical system. I propose that early in the evolution of multicellularity it existed a period of selection at the level of the emerging properties of systems that resulted in the establishment of a few systems of development that possessed the right balance in their stability against perturbations and their capacity to generate variability. It is concluded that such systems have been fixed since the Cambrian and that the last 500 million years of morphological evolution have been characterized by heterochronic regulation of conserved developmental systems.

Keywords: Development, macroevolution, dynamical systems.

RESUMEN

La dicotomía entre el genotipo y el fenotipo ocupa un lugar central en la teoría genética moderna. Paradójicamente, esta teoría elimina consideraciones sobre el papel del desarrollo que debería constituir un elemento fundamental en una teoría sintética, y predictiva, de la evolución morfológica. En este artículo se propone una visión del desarrollo como la función que transforma la información codificada en los genes a su expresión fenotípica. Esta función consiste en un sistema dinámico no lineal que contiene las propiedades de estabilidad, discontinuidad y transformación no-aleatoria. Se tratan las implicaciones que estas propiedades tienen para la evolución morfológica y, en particular, se propone la existencia de un mecanismo de selección sobre las propiedades emergentes de los sistemas dinámicos de generación de forma. Se especula que tras un período inicial de selección entre sistemas dinámicos de generación de forma, los últimos 500 millones de años de evolución morfológica han sido caracterizados por la regulación heterocrónica de unos pocos programas de desarrollo embrionario que han permanecido constantes en su estructura fundamental.

Palabras clave: Desarrollo, macroevolución, sistemas dinámicos.

INTRODUCCIÓN

La aparición de la genética como disciplina académica autónoma está íntimamente relacionada con el establecimiento de los conceptos de genotipo y fenotipo (Sapp, 1983). La variación hereditaria se genera a nivel de genotipo; las leyes de Mendel especifican cómo esta variabilidad se transmite a la siguiente generación; mientras la selección natural opera a nivel del producto genético, es decir el fenotipo. La definición de esta dicotomía conceptual, genotipo-fenotipo, permitió,

entre otras cosas, la integración de la genética mendeliana con la biología de poblaciones; una poderosa herramienta de análisis que se encuentra en el centro de la Nueva Síntesis neo-darwinista (ej. Provine, 1971; Mayr y Provine, 1980). Una consecuencia de este marco conceptual fue la aparición de una teoría genética de la evolución, que eliminaba el papel de la biología del desarrollo y supuso un retroceso en la elaboración de una teoría de evolución morfológica que incorporase los componentes de regulación e integración característicos de las morfologías complejas (Alberch, 1989).

En el esquema teórico de la genética de poblaciones, el desarrollo embrionario es la función, en el sentido matemático, que proyecta el genotipo al fenotipo. Pero es bien conocido que, hasta al nivel más elemental como puede ser la transcripción y síntesis de proteínas, la relación genotipo-fenotipo no es uno-a-uno. A niveles más elevados de interacción, como pueda ser la génesis de morfologías complejas, esta relación es claramente no lineal. Por esta razón, la teoría genética se ve forzada a postular una serie de propiedades *ad hoc*, como son la pleiotropía, penetrancia, covariación, etc..., para incorporar las interacciones no lineales características de los sistemas de desarrollo (Cheverud, 1985). Este tratamiento fenomenológico, aunque satisfactorio para estudiar la dinámica de transmisión y la evolución genética, no permite la posibilidad de evaluar el papel del desarrollo en procesos de evolución morfológica.

Es importante resaltar que estas interacciones no-lineales a niveles molecular, celular y entre tejidos dictan una estructura a los sistemas de desarrollo que puede tener importantes consecuencias evolutivas. En particular, en este resumen me propongo examinar las propiedades matemáticas de la función de transformación ("mapping function") genotipo-fenotipo, estudiar sus propiedades emergentes para relacionarlas con las ideas de límites ("developmental constraints") y oportunidades en evolución morfológica, para finalmente concluir con una hipótesis sobre el papel de la selección a nivel de las propiedades dinámicas de los sistemas generativos de forma.

LA TRANSFORMACIÓN DEL GEN AL FENOTIPO

Existen dos formas de conceptualizar las relaciones existentes entre genes, desarrollo y fenotipo (Fig. 1). Desde el descubrimiento de los genes como unidad de la herencia, ha existido una tendencia a percibir los genes como los determinantes de la forma. Los genes controlan los procesos de desarrollo, los cuales generan

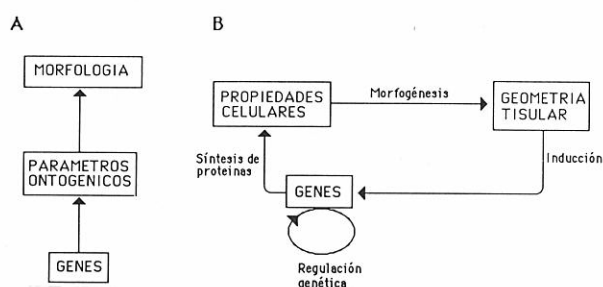


Figura 1. A. Esquema jerárquico de la génesis de la forma en el cual los genes son los agentes de control. B. Una visión "cíclica" del desarrollo en la cual los genes son una simple etapa en una cadena de interacciones. En este caso, la expresión genética es tanto la causa como el efecto de un proceso morfogenético.

la morfología. Si este esquema jerárquico fuese correcto, tanto la evolución morfológica como la biología del desarrollo podrían ser reducidos a un nivel estrictamente genético. Esta postura se refleja en el caso de los genéticos evolutivos que definen la evolución como el cambio de frecuencias génicas en poblaciones, o, en el planteamiento del biólogo molecular que estudia el proceso de desarrollo como una secuencia temporal y espacial de expresión génica.

Esta descripción de los genes y el desarrollo como niveles independientes es incorrecta en el sentido que los genes no especifican el desarrollo ni tampoco la forma, ya que la acción génica está íntima e inexorablemente ligada a las interacciones durante el desarrollo. Esta naturaleza interactiva de los procesos de desarrollo se ilustra en la Figura 1 B. Los genes controlan la expresión de las proteínas, las cuales a su vez pueden controlar la expresión de otros genes (redes de regulación genética), o como en el caso de los llamados genes morfogenéticos (eg. Edelman, 1988), determinan propiedades morfogenéticas como pueden ser la composición de la matriz extracelular, la adhesión celular, tasas mitóticas, constantes de difusión, actividad cinética, etc... La morfogénesis es el resultado de complejas interacciones físico-químicas a este nivel. Uno de los resultados de los procesos morfogenéticos es, a menudo, la alteración espacial de poblaciones de células de distinto origen embrionario, haciendo que se pongan en contacto. Entonces, ocurre lo que se denomina un fenómeno de inducción. Una inducción implica la represión de ciertos grupos de genes y la simultánea activación de otros.

Este esquema cíclico, o de "feedback", altera drásticamente nuestra percepción de cómo evolucionan las morfologías complejas. El desarrollo no puede ser reducido a un problema de expresión génica, ya que esta es tanto la causa como el efecto de un proceso epigenético (Alberch, 1989). Por ello, aunque las frecuencias génicas sean un método útil de llevar la contabilidad evolutiva ("evolutionary bookkeeping"; véase Wimsatt, 1980, y Sober y Lewontin, 1982), no podemos tener una teoría de evolución morfológica estrictamente genética. Necesitamos también incluir consideraciones sobre las propiedades globales de la red de interacciones que caracterizan al proceso de desarrollo.

LA DINÁMICA DEL DESARROLLO Y LA FORMACIÓN DE PATRONES

La morfología (patrón) es el resultado de un conjunto de interacciones genéticas y embriológicas. Es esencial resaltar que estas interacciones tienen propiedades que emergen de la dinámica del sistema y no están codificadas en el genoma (Oster y Alberch, 1982; Oster *et al.*, 1988).

La mayor parte de los modelos matemáticos de formación de patrones se derivan de una noción inicialmente planteada por Turing (1952) que demostró cómo pueden surgir heterogeneidades espaciales de un estado inicial homogéneo debido a inestabilidades derivadas de diferencias en las velocidades de difusión de las moléculas interaccionantes (Fig. 2). Básicamente, estos

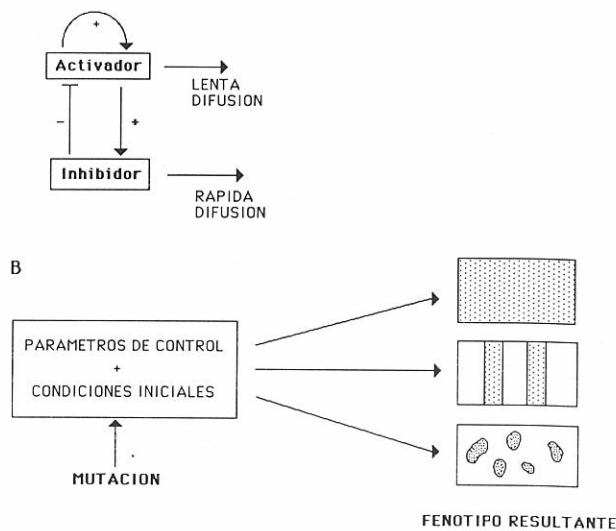


Figura 2. A. El mecanismo más sencillo de generación de patrón es un sistema de interacción tipo "activador-difusor". Consta de un "Activador" cuyas moléculas tienen una tasa de difusión lenta y cuya producción es autocatalítica. El "Inhibidor", debe tener una tasa de difusión más rápida que el activador. El activador induce la producción del inhibidor, el cual a su vez, destruye al activador. Este sistema puede generar distribuciones de concentración química estables y espacialmente heterogéneas. B. Una mutación genética puede afectar los valores de los parámetros de control, como las tasas de difusión o la actividad cinética, así como las condiciones iniciales. La regulación cuantitativa de estos valores morfogénicos puede generar fenotipos cualitativamente distintos, como puede ser un campo de distribución (1) uniforme, (2) a "rayas", o (3) a "manchas". (Véase Murray, 1981).

modelos implican dos, o más, moléculas que se difunden a diferentes velocidades y reaccionan unas con otras en la manera típica de un enzima y su substrato (sistemas de activación-inhibición) (ver Meinhardt 1982, que presenta una reseña de esta clase de modelos de difusión-reacción). Oster et al. (1988) han analizado recientemente las clases de mecanismos básicos de generación de patrón y explorado sus implicaciones en la evolución. Otros excelentes ejemplos de modelos matemáticos de formación de patrón pueden ser consultados en Meinhardt (1984, 1986) y Gallin *et al.* (1986).

Alberch (1989; véase también Wake y Larson, 1987 y Wake y Roth, 1989) hace notar la existencia de dos acercamientos complementarios al estudio de la evolución morfológica: el primero es denominado funcionalista o externalista, en él se enfatiza el papel de la selección natural y la interacción fenotipo-ambiente; el segundo, bautizado estructuralista o internalista, estudia las leyes generativas y cómo la estructura de las interacciones que caracterizan a estos procesos morfogénicos limitan la expresión de la variación genética en el plano fenotípico. Según la filosofía internalista la diversidad morfológica es el resultado de perturbaciones (regulación) en los valores de parámetros, como las tasas de difusión, adhesión celular, u otros valores mencionados anteriormente. La estructura de las interacciones (Fig. 2A) entre los componentes del sistema permanece constante. Dado este supuesto, aunque los parámetros del sistema sean aleatoriamente perturbados, tanto debido a mutación genética como a manipulación experimental durante el proceso de desarrollo, el sistema generará, de forma discreta, un número finito de fenotipos. Por lo tanto, la esfera de las formas posibles es una propiedad de los sistemas de desarrollo embrionario.

LA BASE ONTOGENÉTICA DE LA ESTABILIDAD FENOTÍPICA Y LA TRANSFORMACIÓN ORDENADA EN LA EVOLUCIÓN MORFOLÓGICA

Espacio Paramétrico: Estabilidad y discontinuidad en la ontogenia y la filogenia

La teoría de formación de patrones se centra en el concepto de que cualquier fenotipo, P , aparece como el resultado de una serie de interacciones en el espacio y el tiempo durante un proceso de desarrollo. Estas interacciones están reguladas por una serie de parámetros morfogénicos (x_i , $i = 1, 2, \dots, m$) que pueden ser propiedades moleculares como tasas de difusión o de actividad cinética, o variables fenomenológicas, tales como las propiedades viscoelásticas de la matriz extracelular, tasas mitóticas, de motilidad, o de adhesión celular, etc... Estas propiedades morfogénicas están determinadas a nivel genético. En general, la relación entre los parámetros morfogénicos y el fenotipo puede ser matemáticamente descrito como,

$$dP / dt = f(P, x_i)$$

donde f es una función no lineal, sin especificar, que describe la naturaleza de las interacciones, mientras x_i es un número finito de parámetros morfogénicos.

Si supiésemos la forma de función, $f(-)$, que genera el patrón, podríamos construir un diagrama en el que a cada combinación de valores paramétricos corresponde un resultado (= fenotipo). Este tipo de diagramas es conocido en la teoría matemática de sistemas dinámicos como *espacio paramétrico* (ver Alberch, 1982

y Agur & Kerszberg, 1987, para ejemplos específicos y discusiones adicionales sobre el concepto de "espacio paramétrico" en un contexto evolutivo).

La Figura 3 ilustra un hipotético espacio paramétrico compuesto de seis fenotipos: A, B, C, D, E y F determinados por las interacciones de dos parámetros x_1 y x_2 . Las conclusiones generales que se pueden extraer sobre las propiedades de los sistemas de formación de patrón se exponen a continuación:

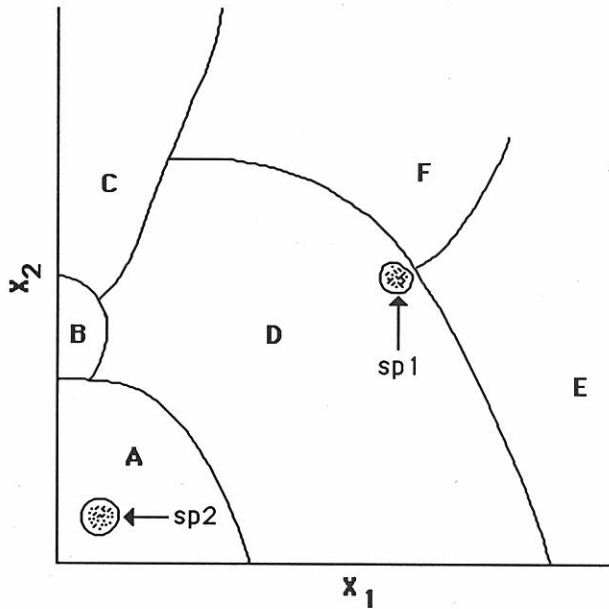


Figura 3. Espacio paramétrico.

1. Varias combinaciones de valores en los parámetros pueden resultar en el mismo fenotipo. Es decir, no existe una correlación uno a uno entre los cambios en los valores de los parámetros y el resultado fenotípico.

2. La estabilidad de un fenotipo particular está directamente relacionada con el área (o volumen en sistemas de más de dos dimensiones) de su campo en el espacio paramétrico. Un campo mayor implica que una gama más amplia de valores resultará en un fenotipo similar. Por ejemplo, el fenotipo B en la Fig. 3 tiene un área relativamente pequeña por lo que debería esperarse que fuese menos estable, tanto ontogenéticamente como filogenéticamente, que, por ejemplo, el fenotipo D. Por lo tanto, el área de una solución (fenotipo) en el espacio paramétrico es equivalente al concepto de *canalización*, definido fenomenológicamente por Waddington (1957).

3. Las líneas dibujadas en la Fig. 3 corresponden a conjuntos de valores críticos (x_1 , x_2). Son los límites de las transformaciones entre fenotipos. En estas zonas una pequeña perturbación en valores paramétricos puede resultar en un cambio cualitativo de fenotipo. Estos valores umbral son conocidos en la jerga de la teoría de sistemas dinámicos, como *bifurcaciones*

(ver Oster y Alberch, 1982 para una elaboración de este concepto). Un examen de la geometría de los valores de bifurcación indica que distintas perturbaciones en los valores paramétricos pueden resultar en una transformación fenotípica idéntica.

Por lo tanto, en un análisis evolutivo internalista, la propiedad relevante no es la naturaleza de la perturbación que empuje al sistema a través del valor umbral, sino la propia estructura de los valores de bifurcación en el espacio paramétrico.

4. La estabilidad de una población de fenotipos depende de su posición en el espacio paramétrico. Por ejemplo, vamos a asumir que una especie (sp. 1) exhibe el fenotipo D (el cual por sí mismo es muy estable). No obstante, la distribución de los valores paramétricos que caracterizan a sp. 1 los coloca cerca de una línea de bifurcación (Fig. 3) de forma que cualquier pequeña perturbación que incremente el valor de uno o ambos valores paramétricos, puede resultar en una transformación del fenotipo D al E o al F. Se podría, por lo tanto, predecir que el fenotipo de esta especie es altamente inestable, en el sentido de que en su población hallaríamos altas tasas de polimorfismo. Por el contrario, la especie sp. 2 (Fig. 3) tiene un fenotipo A que es mucho más estable debido a su sólida posición en el centro del área de este fenotipo en el espacio paramétrico. En Alberch (1983) presenté un ejemplo empírico de esta propiedad en la evolución de sistemas morfológicos.

Diagramas Transformacionales

De la estructura de un espacio paramétrico específico (por ej. Fig. 3) podemos extraer información sobre las probabilidades de aparición de un fenotipo en particular. En general, cabe esperar que los fenotipos más estables, es decir a los que corresponde una mayor área en el espacio paramétrico, sean los más probables. Por ejemplo en la Fig. 3 el fenotipo D es más probable que el B. Ello no implica necesariamente que D quedara evolutivamente establecido como característico de una especie. Podría ser que B fuese un fenotipo altamente adaptativo y que D correspondiese a una teratología letal. Entonces, a pesar de la repetida aparición de D en el proceso evolutivo, éste sería reiteradamente eliminado por la selección natural, mientras que B sería mantenido por la selección estabilizante. Este hipotético escenario ilustra una interacción entre fuerzas externas e internas contrapuestas en la evolución.

Si asumimos que las mutaciones genéticas afectan a los valores paramétricos en pequeñas cantidades, podemos continuar nuestro análisis para transformar el espacio paramétrico (Fig. 3) en un gráfico cinemático que resume todos los cauces de transformación fenotípica posible (Fig. 4). A este tipo de gráficos se les ha bautizado como *diagramas transformacionales*. Por ejemplo, una perturbación continua de x_1 y/o x_2 en el

área del fenotipo A solamente puede resultar en una transformación a B o D; la probabilidad de una transformación en particular viene definida por la longitud de la línea definida por los valores de bifurcación que delimitan las dos áreas fenotípicas.

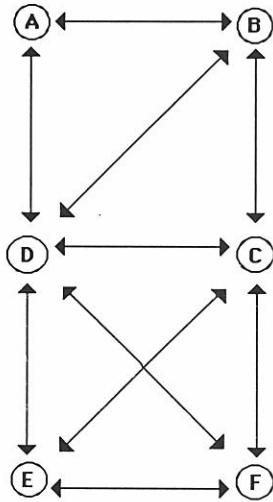


Figura 4. Diagrama transformacional correspondiente al espacio paramétrico ilustrado en la Fig. 3. Las letras corresponden a los fenotipos, mientras las flechas describen las transformaciones posibles.

Cada especie, o población, tendrá un único diagrama transformacional dependiendo de su posición en el espacio paramétrico. En la Figura 5 he ilustrado los diagramas transformacionales correspondientes a las poblaciones sp. 1 y sp. 2 en nuestro hipotético ejemplo. Las diferencias cualitativas entre urodelos y anuros en su potencial de perder dedos en la evolución de sus extremidades (Fig. 6, ver Alberch & Gale, 1985) es, probablemente, un ejemplo empírico del diagrama teórico en la Fig. 5.

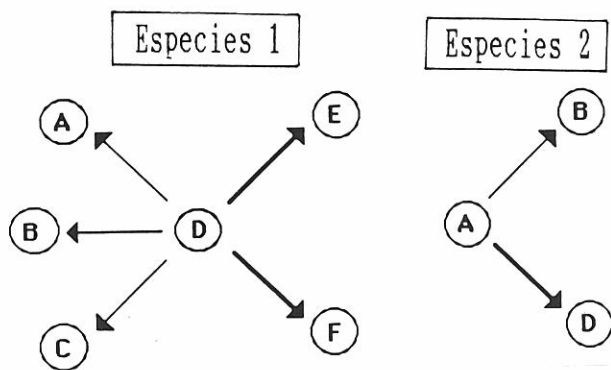
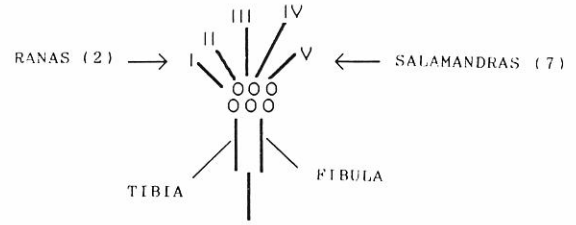
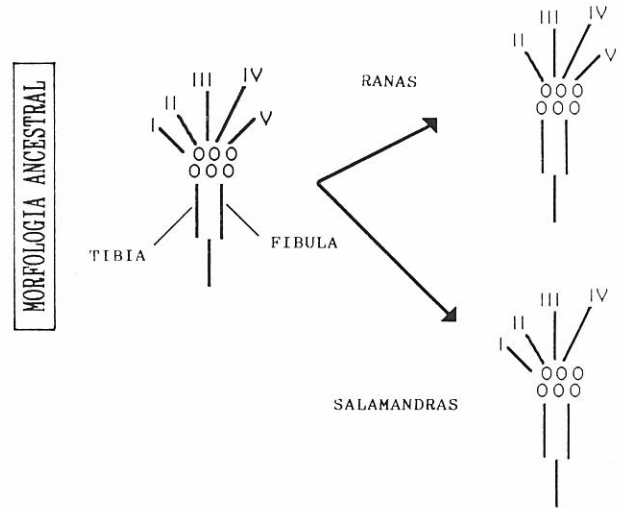


Figura 5. Diagrama transformacional ilustrando las transformaciones específicas, para las poblaciones: "especie 1 (fenotipo D) y especie 2 (fenotipo A)" de la figura 3. Las flechas con trazo grueso representan las transformaciones más probables.



A. Tendencias evolutivas



B. Morfologías generadas experimentalmente

Figura 6. Una aproximación empírica al estudio de las transformaciones evolutivas no-aleatorias. A. Dos linajes de anuros han perdido independientemente dedos durante su evolución. En ambos casos se ha eliminado el primer dedo (el pulgar). En los urodelos la reducción en número de dedos ha ocurrido en un mínimo de siete casos durante la evolución. En todos los casos, ha ocurrido una convergencia en el hecho de ser el quinto dedo el primero en desaparecer. B. Un idéntico tratamiento experimental, con inhibidores mitóticos de acción reversible, del esbozo de la pata en sus primeros estadios de desarrollo resultó en un esbozo con menor número de células. Sin embargo, la variación de este parámetro morfogénético tuvo consecuencias distintas: los anuros afectados perdieron el primer dedo, mientras los urodelos perdían el quinto. Es decir, las perturbaciones experimentales generan morfologías paralelas a las transformaciones evolutivas (de Alberch & Gale, 1985).

LOS SISTEMAS DINÁMICOS EN LA EVOLUCIÓN BIOLÓGICA

Dawkins (1989; ver también Arnold *et al.*, 1989) acuñó la palabra "evolvability" para describir la capacidad de un grupo de especies de engendrar radiaciones evolutivas. Dawkins argumenta, y yo estoy de acuerdo con él, que ésta es una propiedad de los sistemas embriológicos; es decir, que ciertos tipos de sistemas de

desarrollo contienen intrínsecamente un potencial evolutivo superior a otros. Por ejemplo, los organismos multicelulares han generado un abanico de formas superior a los unicelulares. Lo mismo podríamos argumentar sobre los animales cuya ontogenia está caracterizada por una segmentación precoz del embrión.

Retornando al planteamiento de la sección anterior, es importante resaltar que las propiedades matemáticas presentadas son generales a cualquier sistema dinámico que incluya elementos de interacción no-lineal. Los sistemas biológicos, y el desarrollo embrionario en particular, pertenecen a esta clase de sistemas dinámicos; es por lo tanto ineludible que exhiban las propiedades de estabilidad, discontinuidad y la transformación no-aleatoria entre los distintos estados estables del sistema (fenotipos) a la hora de generar variación morfológica. También es obvio que los sistemas biológicos de generación y evolución morfológica son un subconjunto de todos los sistemas dinámicos posibles. Por ello nos debemos plantear la pregunta de por qué han evolucionado los sistemas biológicos observables en la actualidad.

Se podría especular que existió en el Precámbrico un período de experimentación de distintos mecanismos de interacción celular. Como ha resumido recientemente Buss (1987), los patrones de interacción celular en organismos multicelulares primitivos, como los briozoos, son una buena analogía de éste temprano estadio en la historia del desarrollo. Por ello, propongo la existencia de un mecanismo de selección entre sistemas dinámicos de generación de patrones que permita que se favorezcan a los que contengan reglas de interacción que expresen un balance adecuado entre estabilidad y la potencialidad de generar suficiente variabilidad fenotípica. Por ejemplo, un sistema dinámico, que sea altamente inestable contra pequeñas perturbaciones en sus condiciones iniciales o en los valores paramétricos, no va a ser un sistema biológico muy adaptativo. A la inversa, un sistema que sea muy estable hasta el punto de ser inmune a una amplia gama de perturbaciones, tendrá un potencial evolutivo muy limitado, ya que será incapaz de generar suficiente variación sobre la que pueda actuar la selección natural en el plano fenotípico. Por ello, la "evolvability" de Dawkins es una propiedad de los sistemas dinámicos del desarrollo. Su potencial está definido por las propiedades globales de los sistemas dinámicos, resumidos en su espacio paramétrico. Debemos enfatizar que estamos tratando con un nuevo nivel de selección, que no actúa sobre el fenotipo o el genotipo, sino sobre las propiedades emergentes de los sistemas de desarrollo.

Las conclusiones que se desprenden del análisis de sistemas dinámicos tienen relevancia directa en el campo de la macroevolución en lo referente a la polémica sobre el papel predominante del gradualismo filético

o el equilibrio a intervalos en el proceso evolutivo. El estudio presentado en este artículo predice que una propiedad intrínseca de los sistemas dinámicos no lineales es la discontinuidad. En efecto, el proceso de desarrollo ontogenético está caracterizado por la discontinuidad. El caso más evidente, pero no único, lo encontramos en el fenómeno de inducción. Si una célula se diferencia lo hará, pongamos por ejemplo, en músculo o cartílago pero nunca en un tipo intermedio. Si la ontogenia es discontinua es difícil imaginar que la filogenia, que consiste en la modificación de ontogenias, no lo sea. Por ello, si el análisis del registro fósil demostrase de modo concluyente que la continuidad es la característica predominante en la evolución, deberíamos concluir que, entre todos los sistemas dinámicos posibles, la evolución ha seleccionado un subconjunto muy especial caracterizado por la propiedad de minimizar sus discontinuidades frente a las perturbaciones genéticas o ambientales.

Quisiera concluir con una especulación sobre la evolución de sistemas dinámicos. Los primeros estadios de la evolución de la multicelularidad en el Precámbrico fueron acompañados por un período de experimentación de los mecanismos de interacción celular (Buss, 1987; Wolpert, en prensa). Cada mecanismo estaba dotado de distinta potencialidad en la generación de formas complejas así como de propiedades estabilizantes. Quizá el hecho de hallar mayor diversidad de planes de organización morfológica en el registro fósil del Precámbrico y primeras etapas del Cámbrico (véase reciente discusión de Gould, 1989, sobre el tema) es un reflejo de este período de experimentación. Evidencia adicional, en apoyo de esta hipótesis, es que en los últimos 500 millones de años de evolución no han aparecido planes morfológicos cualitativamente nuevos. La diversificación morfológica se ha reducido a variaciones dentro del mismo tema. Nos encontramos frente a una exploración sistemática de las potencialidades generativas de unos pocos programas de desarrollo embrionario conservados a través del tiempo y estabilizados por la selección natural (Alberch, 1989). En efecto, una de las propiedades más llamativas que han surgido de los recientes avances de la biología molecular es que los mismos genes, y las mismas moléculas morfogenéticas, son usadas repetidamente en distintos procesos embrionarios en taxones muy alejados en sus relaciones filogenéticas (por ejemplo ver la reciente literatura sobre los genes "homeobox", sobre los factores del crecimiento o sobre las moléculas de adhesión celular).

En conclusión, se argumenta que la evolución morfológica surge de variaciones en el contexto, no de las leyes de interacción o de la adición de nuevos ingredientes (información genética). Por ello no es sorprendente que procesos regulativos, como pueda ser la heterocronía (ej. Gould, 1977; Alberch *et al.* 1979; McKinney, 1988, hayan jugado un papel predominante en la evolución morfológica desde el Cámbrico.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer al Profesor Miquel De Renzi su amable invitación a participar en el Simposio sobre Forma, organizado por la Sociedad Española de Paleontología (Valencia, 1989), donde presenté esta ponencia. Las gracias a María José Blanco y a Fernando J. Díaz-Benjumea por sus comentarios y a Pilar Carrero por su ayuda en la preparación del manuscrito. Investigación financiada por el proyecto PB89-0045 de la DGICYT.

BIBLIOGRAFÍA

- Agur, Z. and Kerszberg M., 1987. The emergence of phenotypic novelties through progressive genetic change. *American Naturalist* **129**, 862-875.
- Alberch, P., 1982. Developmental constraints in evolutionary processes. In *Development and evolution* (Eds. J. T. Bonner). Springer-Verlag, Berlín, 313-332.
- Alberch, P., 1983. Morphological variation in the neotropical salamander genus *Bolitoglossa*. *Evolution* **37**, 906-919.
- Alberch, P., 1989. The logic of monsters: Evidence for internal constraint in development and evolution. *Geobios* **12**, 21-57.
- Alberch, P., Gould, S.J., Oster, G.F., Wake, D.B., 1979. Size and shape in ontogeny and phylogeny. *Paleobiology*, **5**, 296-317.
- Alberch, P. and E. Gale, 1985. A developmental analysis of an evolutionary trend: Digital reduction in amphibians. *Evolution* **39**, 8-23.
- Arnold, S. J.; P. Alberch, V. Csanyi, R. C. Dawkins, S. B. Emerson, B. Fritzch, T. J. Horder, J. Maynard Smith, M. J. Starck, E. S. Vrba, G. P. Wagner and D. B. Wake, 1989. How do complex organisms evolve?, In: *Complex organismal functions: Integration and evolution in vertebrates* (Eds. D. B. Wake and G. Roth) J. Wiley & Sons, New York, 403-433.
- Buss, L. W., 1987. *The evolution of individuality*. Princeton University Press, Princeton, N. J., 201 pp.
- Cheverud, J. M., 1984. Quantitative genetics and developmental constraints on evolution by selection. *Journal Theoretical Biology* **110**, 155-171.
- Dawkins, R., 1989. The evolution of evolvability, In: *Proceedings First Los Alamos Conference on Artificial Life*, Eds. C. Langton, Los Alamos, C. A., 655 pp.
- Edelman, G. M., 1988. Expression of cell adhesion molecules during embryogenesis and regulation. *Experimental Cell Research*, **16**, 1-16.
- Gallin, W. J.; C. M. Chuong, L. H. Finkel and G. M. Edelman, 1986. Antibodies to L-CAM perturb inductive interactions and alter feather pattern and structure. *Proceedings National Academy Sciences*, **83**, 8235-8239.
- Gould, S.J., 1977. *Ontogeny and Phylogeny*. Harvard University Press, Cambridge, Mass. 501 pp.
- Gould, S. J., 1989. *Wonderful Life: The Burgess Shale and the nature of history*. W. W. Norton & Co., New York, N. Y. 347 pp.
- Mayr, E. and W. B. Provine, 1980. *The evolutionary synthesis: Perspectives on the unification of biology*. Harvard University Press, Cambridge, MA. 487 pp.
- McKinney, M. L., 1986. *Heterochrony in Evolution*. Plenum Press, New York, 348 pp.
- Meinhardt, H., 1982. *Models of biological pattern formation*. Academic Press, London, 230 pp.
- Meinhardt, H., 1984. Models for pattern formation during development in higher organisms, in *Pattern formation* (edited by G. M. Malacinski and S. V. Bryant), MacMillan Publ. Co., New York, 47-72.
- Meinhardt, H., 1986. Hierarchical inductions of cell states. A model for segmentation in *Drosophila*. *Journal Cell Science Supp* **4**, 357-381.
- Oster, G. and P. Alberch, 1982. Evolution and bifurcation of developmental programs. *Evolution* **36**, 444-459.
- Murray, J. D., 1981. Prepattern formation mechanism for animal coat patterns. *Journal Theoretical Biology* **88**, 161-199.
- Oster, G.; N. Shubin, J. D. Murray and P. Alberch, 1988. Evolution and morphogenetic rules: The shape of the vertebrate limb in ontogeny and phylogeny. *Evolution* **42**, 862-884.
- Provine, W. B., 1971. *The origins of theoretical population genetics*. University of Chicago Press, Chicago, IL. 201 pp.
- Sapp, J., 1983. The struggle for authority in the field of heredity, 1900-1932: New perspectives on the rise of genetics. *Journal History Biology* **16**, 311-342.
- Sober, E. and Lewontin, R. C., 1982. Artifact, cause and genic selection. *Philosophical Science* **49**, 157-180.
- Turing, A. M., 1952. The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions Royal Society B* **237**, 37-72.
- Waddington, C. H., 1957. *The strategy of the genes*. Allen and Unwin, London, 261 pp.
- Wake, D. B. & Larson, A., 1987. Multidimensional analysis of an evolving lineage. *Science* **238**, 42-47.
- Wake, D. B. & Roth, G., 1989. *Complex organismal functions: Integration and evolution in vertebrates*. John Wiley & Sons, New York, 451 pp.
- Wimsatt, W. C., 1980. Reductionist research strategies and their biases in the units of selection controversy, in *Scientific discovery* (edited by T. Nickles), D. Reidel Publ. Co., 213-259.
- Wolpert, L., en prensa. The evolution of development. *Biological Journal Linnean Society*.