Robustez biológica

Marta Bertolaso y María Cerezo
Modo de citar:
Bertolaso, Marta y Cerezo, María. 2017. "Robustez biológica". En Diccionario Interdisciplinar Austral, editado por Claudia E. Vanney, Ignacio Silva y Juan F. Franck. URL=http://dia.austral.edu.ar/Robustez_biológica

La *robustez* se entiende, normalmente, como la capacidad de soportar perturbaciones sin ser destruido o alterado significativamente. Aunque intuitivamente parece simple, la noción de *robustez* plantea cuestiones filosóficas interesantes y da lugar a reflexiones sobre la naturaleza del conocimiento y sobre la ontología de fenómenos muy diversos, desde objetos físicos y sistemas ingenieriles, hasta organismos vivos, sus componentes y las comunidades que conforman. En esta entrada comenzaremos considerando algunos problemas epistemológicos que plantea la robustez en general (Sección 1). Prestaremos atención, por ejemplo, al carácter relativo del término "robustez", cuyo significado depende del rango de posibles perturbaciones. En segundo lugar, atenderemos a la fuerte relación que existe entre biología e ingeniería en la práctica científica (Sección 2). Mostraremos cómo la noción de robustez hace de concepto puente en la investigación interdisciplinar. Se introducirán e ilustrarán algunos *principios de diseño robusto,* tales como la organización jerárquica, la modularidad y la redundancia. Atenderemos a la teoría de control y la teoría de redes, que representan dos importantes enfoques de la robustez, y además, a la complejidad, que pone de manifiesto la necesidad de una pluralidad de aproximaciones y métodos distintos para tratar sobre sistemas robustos regulados a múltiples niveles.

En la Sección 3, introduciremos la robustez biológica, que se da a muchas escalas espacio-temporales, desde moléculas y redes genéticas, a células, tejidos y órganos, desde organismos multicelulares y su metabolismo a colecciones de multiespecies y ecosistemas. Los sistemas robustos están caracterizados por distintos tipos de estructuras jerárquicas, y éstas, al mismo tiempo, necesitan la robustez para su mantenimiento. La robustez de los fenotipos ante las perturbaciones genéticas y las del entorno es un ejemplo paradigmático de robustez biológica. Aunque este tipo de robustez normalmente se circunscribe a propiedades robustas de redes genéticas según la teoría de redes, conviene tener en cuenta muchos otros factores, tales como la importancia de las interacciones biofísicas, la robustez del comportamiento, que incluye señales y elementos del entorno, y la relevancia de los ritmos biológicos para el mantenimiento de las organizaciones vivas.

De manera más específica, veremos las peculiaridades de la robustez del desarrollo –un rasgo esencial de los organismos multicelulares– (Sección 4) y examinaremos las diversas maneras en que cabe conceptualizar la robustez propia de funciones, mecanismos, estructuras y procesos, alcanzando una concepción multidimensional de la robustez (Sección 5). Centraremos nuestra atención después en un tema fascinante: la relación entre robustez y evolución, con aspectos tanto antagónicos como complementarios (Sección 6). Finalmente, ofreceremos algunas ideas sobre la importancia de la robustez para la práctica científica (Sección 7).

1 Robustez: Cuestiones epistemológicas ↑

La robustez se entiende, normalmente, como la capacidad de soportar agresiones o perturbaciones sin ser destruido o alterado significativamente. Una silla robusta sostendrá durante muchos años a una persona pesada que se siente sobre ella, sin que su estructura se altere con relación a su estado inicial. Aunque pueda parecer una noción trivial, la robustez es fuente de muchas cuestiones filosóficas. En primer lugar, se habla de la robustez como de una propiedad que puede implementarse por combinaciones muy variadas de características, aunque podemos reconocer unos principios generales de diseño que están casi invariablemente asociados con la robustez. La robustez, por ejemplo, aparece raramente ligada a la rigidez. La rigidez se da junto con la fragilidad, mientras que la robustez entraña, a menudo, algún tipo de *flexibilidad.* Una estructura que sea robusta y elástica puede ser deformada por una fuerza

física, pero una vez que la fuerza desaparece, la estructura recuperará su forma previa. Esta última propiedad generalmente se denomina "resiliencia", pero en esta entrada dejamos de lado esta diferencia terminológica y asumimos una noción de robustez amplia, y no solamente relativa a las consecuencias inmediatas de una perturbación sobre un sistema. Algunos estudios asocian la robustez con la fragilidad ante perturbaciones raras (Csete y Doyle 2002).

Una cuestión epistemológica básica que plantea la robustez es la siguiente: *¿cómo sabemos* que algo es robusto? Desde un punto de vista científico, la respuesta está basada en analogías, experimentación y modelos.

1.1 Analogía ↑

La *analogía* ofrece sólo evidencia débil para reconocer y evaluar la robustez. En la vida ordinaria podemos evaluar el grado de similitud observable con objetos que sabemos que son robustos, y usar dicha información para elegir, por ejemplo, dónde sentarnos en una habitación. De hecho, es más fácil identificar la robustez *a posteriori* (*retrospectivamente*). La robustez en el presente se relaciona con eventos futuros: algo robusto *durará* a lo largo del tiempo, y algo es robusto *porque* durará a lo largo del tiempo. La robustez presenta, por tanto, la *complejidad epistemológica de la predicción*. La analogía es siempre parcial y arbitraria, por lo que recurrir a ella para localizar la propiedad de la robustez no está exento de dificultades.

1.2 Experimentación ↑

La robustez de una silla se probará en un *laboratorio* ejerciendo fuerzas no-típicas sobre ella, por ejemplo, usando pesos que supongan dos o tres veces el peso de una persona media. Esta idea de "típico" es crucial para entender que la noción de robustez tiene un *aspecto virtual* y que es *inevitablemente relativa:* algo es robusto *con respecto a* un universo de eventos *posibles.* La robustez, por tanto, es una noción relativa, de manera que un sistema se dice robusto (i) con relación a ciertas funciones/outputs, y (ii) bajo ciertos tipos y rangos de perturbación (véase una revisión de este mismo problema en biología en Mestek Boukhibar y Barkoulas 2015). Naturalmente, los eventos en el universo tienen una *probabilidad* diferencial. Así, por ejemplo, podemos prever que la silla se usará no solo como asiento, sino también como plataforma, estante para objetos pesados o como juguete para niños. Además, es muy poco probable que la silla la use un elefante, e incluso menos probable que sirva como soporte de peso en una construcción, pero podría darse el caso. Por ello, en principio, no es trivial decidir si se tendrá en cuenta el comportamiento de la silla en esas situaciones atípicas cuando tengamos que determinar si la silla es o no robusta. Los ensayos experimentales para comprobar la robustez, por tanto, vendrán determinados por el universo relevante de posibilidades y su distribución de probabilidades.

1.3 Modelos y simulaciones ↑

La robustez también puede evaluarse por medio de *modelos* y *simulaciones* computacionales. Los modelos analíticos de una silla calculan la distribución del estrés, la elasticidad, la tensión y la robustez que dependen de lo que sabemos de los materiales, las formas y la disposición espacial y conexiones (Shahbazi et al. 2015). Esta manera de evaluar la robustez combina características epistemológicas de la analogía (entre el modelo y las sillas reales que se usarán), de la predicción (por medio de conocimiento físico-químico), y de la virtualidad. Los modelos analíticos ofrecen una potente exploración del universo de posibilidades virtuales que constituyen el contexto para la robustez: proporcionan un paisaje completo de un rango amplio de posibilidades no observadas ni experimentadas, y procuran también una descripción más detallada del comportamiento de la silla en el rango completo de posibilidades, revelando *umbrales* y *puntos críticos.* Las leyes geométricas y físicas, junto con los modelos en que se encarnan, constituyen un cuerpo de conocimiento teórico y práctico que funda un conjunto de *principios de diseño robusto.* Además, es bien sabido que el estudio de los sistemas biológicos puede contribuir al desarrollo de los principios de diseño para sistemas artificiales (y a la inversa). El desarrollo de metodologías de diseño robusto ha conducido también a la idea de que los modelos

analíticos han de ser complementados con modelos *probabilísticos* para tener en cuenta un aspecto crucial de la robustez: el carácter ubicuo del ruido y la variabilidad, tanto en los sistemas como en su entorno (Dodson et al. 2014). Según Arvidsson y Gemyr (2007), "la metodología del diseño robusto comporta los esfuerzos sistemáticos para lograr la insensibilidad a factores de ruido. Estos esfuerzos se fundan en la percatación de la variación y pueden aplicarse en todas las etapas del diseño del producto".

1.4 Contexto ↑

Otra cuestión epistemológica que plantea la robustez es la siguiente: ¿cómo influye el *contexto* al determinar la robustez? En el caso de la silla que decíamos anteriormente, el coeficiente gravitacional de la tierra y la composición química de la atmósfera son algunos de los parámetros incontrovertidos con respecto a los cuales se cuantifica la robustez. La robustez es, por tanto, una propiedad que implica supuestos sobre el contexto, cuyos parámetros se fijan temporalmente. Otras variables contextuales cambian a través del universo de posibilidades y la robustez se mide a través de esa variación.

2 Diseño robusto entre biología e ingeniería ↑

Dejemos ahora el ejemplo de la silla, y pensemos en un circuito electrónico. Un circuito robusto no es sólo, ni principalmente, el que resiste distorsiones físicas y alteraciones químicas, sino el que mantiene la *función* para la que fue diseñado, esto es, el acoplamiento entre inputs y outputs electrónicos. ¿En qué se parece, o diferencia, la robustez funcional de un circuito electrónico de la robustez física de una silla? Esta cuestión remite a un tema conceptual y filosófico. Podríamos señalar el *propósito* del circuito electrónico, y evaluar cómo este propósito se cumple a través del universo de posibilidades. Pero inmediatamente advertimos que la silla también tiene un propósito, y que en realidad estamos usando el concepto de robustez en el mismo sentido para la silla y para el circuito. La única diferencia entre los dos casos, y no se trata de un punto menor, es que el propósito de la silla está tan estrictamente unido a la invariancia de su forma, que puede identificarse con ella para fines prácticos; mientras que esto no es necesariamente verdadero para el circuito. La relación estructura/función, por tanto, es menos evidente en el circuito que en la silla. Así, con el fin de caracterizar la robustez funcional del circuito integrado, podríamos atender más bien al *proceso dinámico* que tiene lugar en el circuito, de manera que el *proceso* debe ser robusto en un sentido distinto al sentido en que la silla lo es, porque un proceso tiene términos y resultados, y la robustez debe medirse por la fiabilidad de tales resultados en diferentes condiciones y bajo diversas perturbaciones.

Función, propósito y proceso son rasgos que caracterizan la mayoría de las *máquinas* ingenieriles. Según Hartwell et al. (1999), "la función aparece de forma natural" en "las ciencias sintéticas, tales como la ciencia computacional o la ingeniería". Así, para entender la robustez biológica es importante prestar atención a la robustez de los sistemas ingenieriles. De hecho, los dos fenómenos están convergiendo en un único dominio de investigación, especialmente después del nacimiento y desarrollo de la biología de sistemas (Tempesti et al. 1997; Savageau et al. 2009). La biología de sistemas integra un gran número de datos variados que se obtienen con la aplicación de nuevas tecnologías a nivel molecular, en marcos teóricos unitarios, cuantitativos y predictivos. Los análisis globales de sistemas realizados por la biología de sistemas han sido motivados por el desarrollo de metodologías de alto rendimiento, que hacen que los recursos clásicos representen sistemas biológicos cada vez más amplios. Algunos de estos recursos son gráficas metabólicas, rutas de regulación de expresión génica, mapas de interacción entre proteínas, redes alimentarias y tróficas, etc. Estos recursos pueden considerarse como conjuntos de elementos básicos (genes, proteínas, metabolitos, etc.) y sus conexiones, las cuales, a su vez, corresponden a reglas del tipo "se transforma en" o "aumenta (o decrece) por", entre otras. Por otra parte, la ingeniería de control se está fusionando con la biología de sistemas también en la perspectiva de la ingeniería inversa (*reverse engineering*): los diseñadores de los sistemas artificiales, ayudados por un lenguaje común emergente, buscan inspiración en los principios de organización general de los sistemas biológicos para concebir y mejorar los sistemas de control artificiales (Csete y Doyle 2002; Alderson y Doyle 2010; Carlson y Doyle 2002; Csete y Doyle 2004). *La robustez es una noción puente fundamental* en esta investigación interdisciplinar: "es en la naturaleza de la robustez y complejidad en lo que más se

parecen la biología y la ingeniería avanzada" (Csete y Doyle 2002, 1664).

2.1 Control, realimentación (*feedback*) y regulación ↑

El *Standard Glossary* de la entidad internacional IEEE (*Institute of Electrical and Electronics Engineers*) define robustez como el grado en el que un sistema o componente puede funcionar correctamente cuando están presentes inputs inválidos o condiciones de estrés del entorno. Muchas concepciones científicas en biología reconocen la existencia de *controladores* y *mecanismos de control* en los seres vivos. Krakauer (2005) ofrece algunos ejemplos de *sistemas bajo control:* concentración de ARN o de proteínas, activación de proteínas kinasas, abundancia de células efectoras del sistema inmunitario, o abundancia de especies. En términos ingenieriles, todos ellos pueden entenderse como sistemas controlados, llamados también "plantas". Un *controlador* –siendo un agregado de varios mecanismos– regula, por ejemplo, las concentraciones de diferentes proteínas enviando señales a la planta: factores de transcripción, concentraciones de proteasa, agonistas químicos unidos a receptores, concentraciones de antígenos, etc. Estos inputs del controlador a menudo modifican la planta a través de una cascada de efectos. El controlador también recibe algunos inputs de la planta –*realimentación*– y regula los outputs posteriores del sistema (Duc-Hau Le y Kwon 2013; Freeman 2000). Un control puede evaluarse en relación a su *robustez con respecto a variaciones en la planta*, proporcionando a su vez una *estabilidad robusta* de rasgos de la planta, tales como las concentraciones de proteínas. Una medida del rendimiento es a menudo el grado en que el output de la planta se aproxima a una función del input del controlador.

Según un análisis de Csete y Doyle, "el control por realimentación es una estrategia tanto poderosa como peligrosa para generar robustez frente a perturbaciones externas y variaciones de los componentes internos. En su justo equilibrio, ofrece un beneficio tan grande que tanto ingeniería como evolución sacan el máximo rendimiento a la realimentación para construir y mantener sistemas complejos" (Csete y Doyle 2002, 1667). El contexto más natural para la noción de realimentación es la teoría de control. La literatura teorética en control de realimentación lineal está bien desarrollada en ingeniería, aunque no ocurre lo mismo con el control de realimentación no-lineal, sobre el cual hay pocos modelos canónicos. En relación con la realimentación lineal, la realimentación de alta ganancia es un ejemplo sencillo de un método de control robusto, pues con suficiente alta ganancia (por ejemplo, suficiente amplificación de la señal), el efecto de cualquier variación de parámetros será inapreciable. La biología se ha beneficiado ampliamente de esta literatura.

En ingeniería, específicamente en *teoría de control,* la robustez ha sido una noción crucial para un giro conceptual y metodológico. La teoría de control convencional puede considerarse tan vieja como la humanidad, pues los seres humanos han controlado y automatizado su entorno durante siglos: piénsese en molinos, sistemas de distribución hidráulicos y máquinas industriales clásicas. En biología, la teoría de control se aplicó primero a flujos metabólicos a principios de los años setenta (Kacser y Burns 1973). Como Rollins (1999) señala, técnicas modernas de control han permitido a los ingenieros *optimizar* los sistemas de control en términos de coste y rendimiento. Sin embargo, "los algoritmos de control óptimo no siempre son tolerantes a cambios en el sistema de control o en el entorno". Dicho de otro modo, el control que está basado en estabilidad y optimalidad no es siempre robusto: puede colapsar de distintas maneras ante la presencia de incertidumbres, perturbaciones, errores y fallos. Los límites de las teorías basadas en estabilidad y optimalidad, inventados en los años sesenta y setenta, condujeron en los años ochenta y noventa a la *teoría de control robusto* (Bhattacharyya et al. 1995; Stengel y Ray 1991; Barbu y Sritharan 1998), un método para medir los cambios de rendimiento del sistema de control a través del cambio de parámetros del sistema: "El objetivo es permitir la exploración del espacio de diseño en búsqueda de alternativas que sean insensibles a cambios en el sistema y puedan mantener su estabilidad y rendimiento" (Rollins 1999). Este giro crucial de control óptimo a control robusto es paralelo a la toma de conciencia en biomedicina, neurociencia y teoría evolutiva de que los mecanismos evolutivos a menudo persiguen soluciones *robustas,* más que soluciones abstractamente óptimas, sacrificando la eficiencia en aras de la fiabilidad en un rango más amplio de condiciones (Safonov 2012).

Perspectivas críticas en biología han señalado que *no hay un controlador real* en ningún sistema vivo. La robustez de los seres vivos está más bien relacionada con el control distribuido y la *regulación.* Es importante matizar, por tanto, que la regulación es diferente del control (Pichersky 2005) e implica una dimensión específica de causalidad. La

biología del cáncer (Bertolaso 2016) muestra bien que la estabilidad de los elementos constitutivos depende de la organización, y que el contexto biológico ofrece una fuente de regulación. Las células cambian su comportamiento dependiendo de su integración funcional en el tejido. Los cambios de la comunicación celular alteran la expresión génica, y la pérdida de integración funcional de las células en el tejido conduce a la inestabilidad génica y a la apoptosis. El colapso de los niveles de organización resulta de la pérdida de integración funcional en la entidad biológica. Esto implica que la estructura misma, una vez constituida, determina las relaciones entre las partes y la estabilidad de las partes mismas. La estructura dinámica no tiene necesariamente prioridad temporal sobre las partes (de hecho, aparece más tarde que algunas de las partes), y aun así tiene relevancia causal, violando la causalidad lineal que está implícita en controles de realimentación *back-and-forth.* En su lugar, advertimos una dependencia sincrónica de la estabilidad de los elementos constitutivos con respecto al mantenimiento de la organización.

Hasta cierto punto, la robustez distribuida y el control son opuestos: en un sistema robusto, cualquier perturbación localizada tiene, en principio, sólo efectos pequeños, y además las propiedades robustas no dependen solamente de un componente del sistema, sino de muchos componentes y de varios parámetros del sistema (Gorban y Radulescu 2007). Las células contienen un gran número de copias de cada uno de sus múltiples *componentes diferentes,* cada uno con interacciones muy específicas. Además, en biología, cada uno de los componentes es con frecuencia una unidad microscópica en sí misma, capaz de transducir energía y de trabajar alejado del equilibrio. Muchos detalles moleculares son innecesarios para describir los fenómenos en el nivel funcional deseado. Las propiedades colectivas son "atributos que están por encima de los detalles". Como Hartwell et al. (1999) exponen, las propiedades colectivas no son exclusivas de la biología: "han sido muy estudiadas en física estadística. Por ejemplo, la fundición de la superficie de un sólido puede inducirse de distintas maneras: cambiando la presión o temperatura o añadiendo impurezas. De manera similar, diferentes organismos inducen la transición entre distintos patrones de organización de microtúbulos que tiene lugar durante la división celular mediante el cambio de diferentes miembros del conjunto de parámetros cinéticos que gobiernan la polimerización de los microtúbulos" (Hartwell et al. 1999, C49).

Según algunas perspectivas, la robustez en biología puede definirse mejor como *heterogeneidad organizada* (Bertolaso y Caianiello 2016; Feinerman et al. 2008). La heterogeneidad organizada se entiende como la producción activa y mantenimiento de la diversidad biológica a través de los procesos de diferenciación, especialización y orientación de los elementos constitutivos (por ejemplo, las células en un tejido, los órganos en un organismo, los seres vivos en un ecosistema, etc.). La noción de heterogeneidad organizada captura el tipo de persistencia propia de los seres vivos, persistencia a través del cambio, pérdida, adquisición y reorganización de sus partes. Aunque las entidades heterogéneas abundan fuera de la biología, lo propio de los seres vivos es que son dinámicamente originados y mantenidos por la heterogeneidad organizada.

Otros dos conceptos que están muy relacionados con la robustez y la regulación tanto en los sistemas naturales como en los artificiales son el *ruido* y la *aleatoriedad;* el primero de la teoría de la información, el segundo de estadística. Se llama "ruido" a las perturbaciones físicas, eléctricas u otro tipo de señales, que interfieren sobre las señales transmitidas. Conduce, por tanto, a la limitación en la comunicación por canales. El ruido se modela probabilísticamente debido, en parte, a que es desconocido *a priori,* pero cabe esperar que se comporte de modo predecible estadísticamente. Pero, en parte, se debe también a que los codificadores y descodificadores están diseñados para operar exitosamente en una variedad de canales diferentes, sujetos a distintas ondas de ruido. Los procesos aleatorios o estocásticos se comportan de manera similar a secuencias aleatorias, pero se comportan de muchas maneras diferentes, y pueden ser estudiados matemáticamente.

Gorban y Radulescu (2007) atribuyen al teórico del control John Von Neumann la apreciación de la relación intrínseca entre *aleatoriedad* y robustez: "sin aleatoriedad –escribió Neumann– pueden darse situaciones en las que los errores tienden a amplificarse en vez de cancelarse; por ejemplo, es posible que la máquina recuerde sus errores, y por tanto los perpetúe a partir de entonces". Para hacer frente a esto, von Neumann *incorporó* perturbaciones aleatorias *en* el diseño de autómatas robustos.

El *ruido* es también inherente a los sistemas biológicos (Leibler y Barkai 2000). La expresión génica es uno de los sistemas con ruido más estudiados. Pueden distinguirse dos tipos de ruido: intrínseco y extrínseco. El ruido que se da como consecuencia de la naturaleza probabilística de la transcripción y traducción de un gen se llama "ruido intrínseco". Sin embargo, el "ruido extrínseco" se transmite a un gen desde algún otro lugar en la red, debido por

ejemplo a fluctuaciones en las concentraciones o activación de los reguladores de ese gen (Macneil y Walhout 2011). Dentro de las constricciones de los umbrales críticos de error, respuestas de ruido no letales, tales como patrones de acción ensayo-error, pueden mejorar la adaptación, facilitando quizás propiedades exploratorias y rectificadoras. Como inductores potenciales de mecanismos de aprendizaje, las actividades de ensayo-error pueden ser particularmente ventajosas en entornos pobres en información fiable (Jones 2012, 78).

2.2 Jerarquías ↑

En algunas ocasiones, la robustez se discute junto con la noción de jerarquía. Hay varios tipos de jerarquías que son conceptualmente muy diferentes: orden, inclusión, control, o jerarquía de niveles (Pumain 2006; Pattee 1973); aunque todos ellos son relevantes en la discusión sobre robustez.

Una jerarquía composicional anidada es un patrón de una relación entre entidades basada en el principio de inclusividad creciente, de manera que las entidades de un nivel están compuestas de partes de niveles inferiores y están ellas mismas contenidas dentro de entidades más extensas (Tëmkin y Eldredge 2015). El ensamblaje jerárquico de las partes y dispositivos se considera, a veces, *esencial para la construcción de sistemas biológicos complejos* (Noman et al. 2015). Como hemos visto anteriormente, la biología habitualmente estudia sistemas en los que muchas partes diferentes contribuyen a las funciones del sistema, desde el ADN, el código genético, el ARN y las proteínas, hasta las redes genéticas, desarrollo embrionario y organismos completos. Todo ello entraña un tipo de *robustez entre-niveles* bien estudiado (Wagner 2005b; Wagner 2005a).

Desde otro punto de vista, sin embargo, *la organización misma parte-todo puede examinarse con respecto a su robustez.* Esta perspectiva es muy relevante en biología. Las organizaciones parte-todo vivas emergen a través de varios procesos evolutivos y fisiológicos, se mantienen robustamente, y pueden también decaer en su organización, como en el caso del cáncer (Bertolaso 2016). En una visión dinámica y relacional, las jerarquías anidadas en biología no son un ensamblaje de partes que existían previamente de forma aislada. *La robustez del sistema incluye la estabilidad de las partes en cuanto partes, y la identificación de las partes como partes.* Para describir este tipo peculiar de robustez y regulación, Bertolaso (2016) ha propuesto la idea de que una entidad biológica actúa como una *multi-unidad dinámica*, no como una organización parte-todo. El mantenimiento y persistencia de su constitución requiere dos tipos diferentes de causalidad: (1) una dinámica causal de diferenciación (*differentiation causal dynamics*) (*multi-*) y (2) una causalidad conservadora del estado (*state-holder causality*) (*-unidad*). La historia de la vida de un ser vivo depende, intrínsecamente, de la orientación constitutiva y continua de unas partes con otras y de las partes con respecto a señales contextuales. Esta unidad de acción admite grados, y las relaciones parte-todo –en la medida en que se dan– se explican por un tipo específico de regulación que depende, como hemos visto antes, de la integración funcional global de la entidad biológica. La concepción multi-unidad de los dinamismos biológicos que se acaba de presentar entraña describir los seres vivos como Sistemas *Integrativos* Operacionales, enfatizando tanto la estabilidad funcional y genética de las partes, como el modo en que el dinamismo del organismo se establece y se mantiene. Los organismos vivos son sistemas en los que la multiplicidad de partes funciona de manera unitaria y en los que, sin embargo, su propia estabilidad depende de la cantidad progresiva de rasgos estructurales y funcionales en el organismo mismo. Los sistemas biológicos tales como la célula, los organismos multicelulares, y el sistema nervioso central integran materia e información y resuelven conflictos. La emergencia de esta integración, ya sea a través de una red de conexiones por pares, ya sea a través de módulos específicos, suscita interesantes cuestiones y líneas de investigación (Hartwell et al. 1999).

En cuanto a las *jerarquías de control,* ya hemos visto que en biología se cuestiona la existencia, autonomía y relevancia causal de '***controladores*** **(es decir, partes que están situadas en un nivel superior en una cadena de órdenes). De hecho, se pueden encontrar muchas jerarquías de control en los seres vivos (Treviño et al. 2012), pero dependen de la regulación del sistema, no agotan el sistema y especialmente no explican el tipo de robustez que mantiene al sistema vivo.**

Otro significado evocado por “jerarquía” atañe a los múltiples *niveles de abstracción* de un sistema. Esto podría parecer más una cuestión epistemológica: los investigadores en biología de sistemas recogen datos y modelos a distintos niveles de abstracción y detalle, y los conectan con el fin de integrar información de distintas fuentes en

modelos que son, en algún sentido, más completos (Csete y Doyle 2004). Además, "nivel de abstracción" es también un término descriptivo en sistemas ingenieriles. En sistemas informáticos, la finalidad de una jerarquía de abstracción es ignorar información y manejar la complejidad (Endy 2005): las *barreras de abstracción* bloquean todo intercambio de información entre niveles, mientras que las *interfaces* permiten un intercambio limitado y responsable de información entre niveles. De esta manera, la robustez de un sistema de partes combinadas atañerá a cómo los inputs erróneos o inesperados son manejados por todos los niveles de abstracción del sistema. En este sentido, se podría decir que la robustez trabaja a través de *jerarquías* complejas de protocolos y *capas* de regulación de realimentación (Csete y Doyle 2002).

2.3 Redes ↑

La *teoría de redes* constituye un interesante enfoque de la robustez. Una red compleja es una representación de las entidades que interaccionan en un sistema, por medio de un grafo, es decir, una colección de nodos conectados por enlaces, respectivamente llamados "vértices" y "aristas". Los nodos pueden estar en diferentes estados que dependen de los nodos vecinos de maneras diferentes. Asimismo, los enlaces pueden tener distintas direcciones, pesos y señales; pueden estar dirigidos (representando flujos unidireccionales entre nodos) o no-dirigidos (mostrando interacciones mutuas). Los rasgos topológicos no triviales de las redes biológicas generan una dinámica no-lineal y estocástica con diferentes estados locales estables que tienen funciones biológicas más o menos obvias. Las transiciones de un estado de red estable a otro pueden producirse por el carácter estocástico del comportamiento del sistema. Cuando una red endógena no se optimiza para el interés de todo el organismo, éste puede considerarse "enfermo". Las propiedades de redes moléculo-celulares endógenas pueden también correr peligro genéticamente, por ejemplo, por mutaciones o cambios epigenéticos. A veces la alteración puede producirse como resultado de interacciones anormales entre tejidos y sus partes, y pueden activarse funciones especiales cuando las células están sometidas a situaciones de estrés. De hecho, a pesar de que la red celular sea *endógena*, sus factores se producen a través de mediaciones físicas o químicas, haciéndola sensible a umbrales críticos de equilibrio celular e interacción entre células. El análisis de redes concierne al número de estados estables posibles dentro de un *paisaje funcional* de la red endógena. El espacio de estados es el conjunto total de estados posibles de la red, con las transiciones y trayectorias entre ellos. Entre otras características, podría destacarse que el espacio de estados puede representarse como una superficie tridimensional que muestra funcionalidad de ordenación, y accesibilidad de los diferentes estados (Fusco et al. 2014, Serrelli 2015). Módulos sistémicos moleculares de la célula, por ejemplo, integran a agentes celulares tales como ONGs y TSGs, factores de crecimiento y citosinas en una red moléculo-celular endógena con una dinámica no-lineal de interacciones entre agentes endógenos. Un modelo general y bien establecido, introducido por Stuart Kauffman, es la *red booleana.* Una red booleana está en una configuración viable si los estados de los nodos de la red en sus puntos fijos satisfacen determinadas restricciones, y se dice de ella que es robusta si la mayoría de las mutaciones aleatorias de la red alcanzan una configuración viable (Bhattacharyya y Haeupler 2009).

2.4 Modularidad y redundancia ↑

Algunos autores hablan de *principios generales de diseño* que asegurarían la robustez evolucionada propia de los sistemas vivos (Lesne 2008). Entre esos principios, uno importante es, sin duda, la *modularidad* (Hintze y Adami 2008; Caetano-Anollés et al. 2010). La robustez ante el cambio puede alcanzarse integrando funciones particulares dentro de módulos discretos. Los sistemas vivos se desarrollan adecuadamente porque los parámetros críticos de los módulos esenciales, tales como la precisión de la segregación cromosómica o la periodicidad del reloj circadiano, son robustos: son insensibles a muchas perturbaciones genéticas y del entorno (Leibler y Barkai 2000; Edery 2000; Gonze et al. 2002). Según Hartwell et al. (2009), en las células, integrar funciones particulares en módulos discretos permite a un módulo ser robusto ante el cambio, pero admitiendo también cambios en las propiedades y funciones de la célula: éstas pueden cambiar por medio de la reorganización de las relaciones entre módulos funcionalmente robustos.

La robustez por modularidad se alcanza al menos de dos maneras: (1) minimizando la interferencia (química,

epistática o fisiológica), y (2) minimizando las dependencias mutuas y así atenuando la propagación de errores en un sistema. En genética, la modularidad entraña un mínimo de *pleiotropía* entre módulos, es decir, los conjuntos de genes que contribuyen a un compuesto o rasgo (por ejemplo, el sistema de órganos) contribuyen poco a otros compuestos o rasgos (Force et al. 2005). Estos sistemas genéticos modulares se encuentran en contextos genómicos distintos realizando una función parecida.

La modularidad puede definirse también a niveles de organización por encima del genético; en este caso se entiende como el grado en que los *órganos operan independientemente.* El carácter disociable de los módulos ofrece un recurso para limitar el daño a través de la encapsulación. Los sistemas compartimentales son los que están formados por un número finito de subsistemas macroscópicos llamados *compartimentos.* Los compartimentos interactúan a través del intercambio de material. La compartimentalización espacial de las reacciones conduce a la robustez al minimizar la covarianza entre componentes reactivos que participan en procesos no relacionados funcionalmente. El estudio de la compartimentalización espacial es particularmente rico en la ecología teorética y en la epidemiología (Levin et al. 1997), donde se usa para explorar el mantenimiento de la diversidad antigénica, las restricciones sobre la virulencia de agentes patógenos y la variación estacional.

El *procesamiento distribuido* incluye los casos en que un conjunto integrado de funciones se lleva a cabo por múltiples unidades semiautónomas. El ejemplo más obvio es el de las células nerviosas que componen el sistema nervioso. El procesamiento distribuido puede considerarse como una combinación de modularidad y compartimentalización espacial, pero difiere en que una única función emerge de las actividades colectivas de las unidades, y de ahí que la actividad correlacionada sea un resultado esperado.

La robustez puede mejorar si hay muchos medios de alcanzar una función específica, porque el fallo de uno de ellos puede ser suplido por otros. La *redundancia* generalmente consiste en una situación en la que varios componentes (o módulos) idénticos o similares pueden reemplazarse entre sí cuando alguno de ellos falla (Kitano 2004; Delattre y Félix 2009). La redundancia, como fuente de robustez, es especialmente prominente en los sistemas cuyas partes son genes y productos génicos. Su importancia es resultado de la abundancia de duplicaciones de genes en la mayoría de los genomas. En esos sistemas, la redundancia de los genes es, en parte, responsable del aumento de robustez ante mutaciones y de una mayor incidencia de mutaciones neutrales. Sin embargo, la redundancia no puede ser la causa más importante de la robustez en este nivel de organización biológica (Wagner 2005a; Gu 2003; Gu et al. 2003), ya que muchos genes cuya eliminación no tiene efecto alguno en el organismo son genes sin duplicados. Además, menos de la mitad de los genes del genoma son duplicados, y muchos de estos duplicados cambian rápidamente su función después de la duplicación. La fuente de la robustez distribuida descansa, más bien, en la arquitectura distribuida de la red, y no puede estar localizada en un gen.

2.5 Complejidad ↑

La robustez, a menudo, se relaciona fuertemente con la complejidad (Csete y Doyle 2002). Tradicionalmente, se ha considerado que la medición de la complejidad es una tarea muy difícil, por no decir imposible. Según el pluralismo integrativo de la filósofa Sandra Mitchell, “la multiplicidad de definiciones de ‘complejidad’ no refleja confusión por parte de los científicos, sino más bien la actual variedad de maneras en que los sistemas son complejos” (Mitchell 2003, 4). La complejidad es proporcional al número de descripciones y explicaciones que pueden darse (Mitchell 2009). Siendo esto así, también es verdad que hay varios fenómenos medibles que se correlacionan bastante bien con la complejidad; aunque tales fenómenos cuantificables no agotan el rasgo de la complejidad, constituyen buenas aproximaciones a la misma y permiten, por tanto, tratarla. Uno de tales fenómenos es la degeneración, un solapamiento parcial del funcionamiento de componentes multifuncionales que juega un papel central en la evolución y robustez de las formas complejas. La degeneración está íntimamente unida a la complejidad a multiescala, y es una fuente fundamental de robustez (Whitacre 2010).

Terminamos esta sección con una rica cita de una excelente revisión sobre robustez biológica: “Los paradigmas conceptuales de la teoría de redes, la teoría de control, la ciencia de la complejidad y la selección natural se han usado para entender la robustez, aunque cada paradigma tiene un alcance limitado de aplicabilidad y ha habido poca discusión de las condiciones que determinan ese alcance o las relaciones entre paradigmas. Las propiedades de

sistemas tales como la modularidad, las arquitecturas “pajarita” (*bow-tie*), la degeneración, y otros rasgos topológicos, a menudos se asocian positivamente con rasgos robustos, a pesar de que los mecanismos subyacentes comunes apenas son mencionados. Por ejemplo, muchas propiedades de sistemas soportan la robustez a través de redundancia funcional o de diversidad de respuesta, con respuestas reguladas por exclusión competitiva y facilitación cooperativa. Además, pocos estudios comparan y contrastan estrategias alternativas para conseguir robustez, tales como la homeostasis, la plasticidad adaptativa, la modificación del entorno o el rastreo del entorno. Estas estrategias comparten semejanzas en su utilización de procesos adaptativos y de autoorganización que no son bien apreciados pero podrían sugerir piezas fundamentales reutilizables para la generación de comportamiento robusto” (Whitacre 2012). Véase también (Hammerstein et al. 2006).

3 Robustez biológica ↑

La robustez biológica, como la robustez en ingeniería, no se identifica con la integridad física y la persistencia del sistema, sino que concierne también procesos, mecanismos y funciones. En una definición ampliamente aceptada en la biología de sistemas, la robustez es una propiedad que permite al sistema *mantener sus funciones* a pesar de las perturbaciones externas e internas (Kitano 2004).

Atenderemos más adelante a algunas cuestiones conceptuales del discurso sobre *función* y *propósito* en biología. De momento, es importante advertir que reconocer funciones en un sistema vivo implica una dimensión *teleológica* y *normativa,* que se permite y justifica, en biología, por medio de teorías tanto evolutivas como del desarrollo. Más en concreto, los fines y normas evolucionan por selección natural: las normas y funciones que atribuimos a las partes orgánicas del cuerpo de un organismo se han determinado y consolidado históricamente por el mantenimiento de la variación ciega en el proceso de supervivencia y reproducción a través de las generaciones. La biología asume que las funciones, que son puntos de referencia fundamentales para la robustez biológica, deben su existencia a la historia, y no a diseño inteligente alguno.

Las proteínas son macro-moléculas químicamente activas en los organismos. Se pliegan en estructuras tridimensionales singulares que les permiten, entre otras cosas, mantener la forma de la célula, funcionar como elementos estructurales en tejidos conjuntivos, catalizar reacciones biológicas (en el caso de las enzimas), y reaccionar a señales metabólicas o mensajes del exterior de la célula. La forma y función de la proteína viene determinada por la secuencia de aminoácidos que a su vez depende de una secuencia en el ADN nuclear, el gen. La *robustez funcional de una proteína* puede cuantificarse como la probabilidad de que el reemplazo de un aminoácido al azar dé lugar a la inactivación funcional de la proteína (Guo et al. 2004). En general, las proteínas se mantienen altamente plásticas tolerando cambios de aminoácidos (Bowie et al. 1990). La robustez de las proteínas ante el reemplazo de aminoácidos puede estimarse a través de simulación digital (Richardson y Richardson 2002; Meyerguz et al. 2007) y por medio de algunos experimentos en bacterias manipuladas, como la *Escherichia coli* (Guo et al. 2004).

Otro enfoque de la robustez de la función proteica considera el *mapa de interacciones proteína-proteína* (el *proteoma*) en un organismo. La distribución de interacciones en ese mapa es, normalmente, muy heterogénea, es decir, con muchas proteínas que tienen pocas aristas mientras que otras están altamente conectadas (*redes libres de escala, hubs*). Se ha sugerido que esta *topología* particular, compartida por otras redes celulares, como las rutas metabólicas, es la responsable de la fuerte robustez a mutaciones que muestran los genomas de algunos organismos (Pastor-Satorras et al. 2003).

La *robustez del metabolismo* es muy relevante en la investigación médica, en la que la robustez metabólica de los patógenos puede limitar nuestras posibilidades de combatirlos (e.g., Blume et al. 2015). El metabolismo de un organismo (es decir, el conjunto de actividades químicas que tienen lugar en la célula para el mantenimiento vital) puede representarse por una red cuyas aristas representan las interacciones bioquímicas entre los distintos tipos de moléculas presentes en un organismo. Un ejemplo de una red metabólica muy robusta se encuentra en la bacteria *Salmonella.* Esta robustez se debe a una combinación de redundancia y a la riqueza de los entornos anfitriones que permiten que la *Salmonella* sea parcialmente independiente de muchas capacidades biosintéticas y catabólicas

(Becker et al. 2006). Una manera estándar de diseñar antibióticos es dirigirlos a enzimas metabólicas, las cuales tienen un papel central en la fisiología de los microbios y, además, se conservan y son fácilmente identificables mediante técnicas moleculares. Pero las ventajas de esta estrategia –el diseño de antibióticos dirigidos a enzimas metabólicas– son ampliamente neutralizadas por la robustez de la red metabólica de la *Salmonella* en sus medios habituales. La robustez hace a la mayoría de las enzimas no-esenciales para la virulencia de la *Salmonella.* Uno de los retos más importantes en biología es caracterizar el comportamiento y la robustez de las redes enzimáticas con numerosas variables y parámetros de valores desconocidos, especialmente cuando algunas enzimas tienen propiedades contraintuitivas o presentan un comportamiento de intercambio entre activación e inhibición (Donzé et al. 2011).

Los organismos biológicos muestran también propiedades notablemente robustas en niveles superiores de organización. En el nivel celular, las propiedades tales como la transmisión y amplificación de señales son, generalmente, robustas al ruido y a fallos de diversa índole. La quimiotaxis es el movimiento de atracción de las células hacia determinados químicos (Alon et al. 1999). Hartwell et al. (1999) advierten que tal movimiento requiere la detección y amplificación robusta de señales químicas en un entorno ruidoso: unas pocas moléculas se unen a receptores de la superficie celular; tal evento se interpreta como una señal y se amplifica. Encontramos un ejemplo de propiedades robustas en las *leyes de crecimiento* de las comunidades bacterianas. Las bacterias transforman los nutrientes del medioambiente en aminoácidos y los incorporan a la masa estable de proteínas. En cultivo discontinuo, las leyes de crecimiento robusto permiten a los investigadores modular la velocidad del crecimiento de las bacterias a través de la variación de la composición del medio de crecimiento. El cambio de la calidad de los nutrientes suministrados, por ejemplo: fuente de carbón, variedad de aminoácidos, nucleósidos y suplemento de vitaminas, puede variar fácilmente el tiempo de duplicación de 20 minutos hasta varias horas, según una ley fenomenológica robusta llamada “crecimiento exponencial equilibrado”.

Para la biología de sistemas, las leyes de crecimiento robusto son efectos de nivel superior de la *regulación robusta* que tiene lugar en la dinámica de la red entre los componentes. De hecho, una línea importante en la biología de sistemas es el estudio del modo en que la robustez de los sistemas biológicos emerge a partir de componentes moleculares poco fiables (Kitano 2004; Guido et al. 2006; Scott et al. 2014). Los principios globales de regulación genética dependen de mecanismos transcripcionales particulares (Macneil y Walhout 2011). La regulación y expresión de algunos genes es muy robusta, pues su expresión se controla por programas de expresión altamente invariables; mientras que la expresión de otros genes es más variable, ya que sus niveles son ruidosos y difieren de célula a célula y de individuo a individuo. Uno de los rasgos característicos de las redes genéticas es su robustez inherente, es decir, su capacidad para retener su funcionalidad a pesar de la introducción de errores aleatorios. La robustez de las redes de regulación genéticas se atribuye principalmente a la topología subyacente (Noman et al. 2015). En el caso de la *Escherichia coli*, por ejemplo, el crecimiento exponencial equilibrado se ha relacionado con la regulación robusta de la síntesis de ribosomas (Scott et al. 2014). Los ribosomas son las máquinas moleculares complejas que polimerizan aminoácidos en cadenas polipeptídicas en las células. En *Escherichia coli*, la mayor velocidad de crecimiento se obtiene por un aumento de la cantidad de ribosomas, y la síntesis de ribosomas se regula por bucles específicos de *realimentación* (*feedback*) y *prealimentación* (*feedforward*). En concreto, dos bucles de regulación conectados proporcionan coordinación automatizada del flujo de aminoácidos entre suministro y consumo: el primero es una “clásica” inhibición por producto-final del suministro de aminoácidos, mientras que el segundo es una activación de la síntesis de proteínas ribosomales dirigida por suministros. Estos bucles explican también por qué la fracción de proteínas ribosomales, correlacionada con la velocidad de crecimiento es, en gran parte, independiente de los nutrientes específicos en el medio de crecimiento.

Un ribosoma concentra las reacciones implicadas en hacer de un polipéptido una partícula simple (Scott et al. 2014). Algunos biólogos reconocen a los ribosomas como *módulos funcionales robustos* a nivel subcelular. Otros ejemplos de módulos son los sistemas de transducción de señales que gobiernan la quimiotaxis en bacterias o el apareamiento sexual en levaduras, las maquinarias para la síntesis de proteínas y replicación de ADN, la glucólisis, y partes del huso mitótico (la maquinaria celular que asegura la correcta distribución de cromosomas en la división celular). De manera ingenua, podríamos esperar que la modularidad de la organización celular aislara los circuitos con respecto a la fisiología del crecimiento celular, pero los patrones robustos de interacción atraviesan los módulos también, conectándolos en la fisiología de la célula o del organismo.

El *tiempo* es una dimensión importante que se relaciona con la robustez biológica. Según algunas definiciones de cáncer, por ejemplo, el daño de las relaciones entre ritmos biológicos acoplados y de las interacciones espaciales de largo alcance constituye un factor crucial en el desarrollo de tumores en metazoos (Bertolaso 2016). Todas las formas de vida contienen *relojes circadianos*, es decir, osciladores bioquímicos con un periodo robusto de aproximadamente 24 horas. Estos relojes son cruciales en la coordinación de muchos ritmos en la bioquímica, fisiología, y en el comportamiento con el ciclo día-noche a través de una serie de rutas output unidas a distintas fases del oscilador. Los relojes son robustos en tanto que pueden mantener la fase, frecuencia y amplitud de la oscilación durante muchos ciclos, incluso en ausencia de señales externas. Las oscilaciones circadianas notablemente estables de una cianobacteria simple hacen posible que una población de células en crecimiento mantenga la sincronía durante semanas (Teng et al. 2013). En condiciones normales, una serie de rutas input en el reloj permiten la corrección de pequeñas desviaciones sistemáticas con respecto a 24 horas (por ejemplo, los relojes humanos tienen un promedio de 24.2 horas por día, más que 24 horas exactamente, en condiciones artificiales de luz estable).

El marco teórico estándar para la robustez *se centra en el fenotipo*, y señala que la robustez concierne a la neutralización de perturbaciones tanto del entorno como genéticas (de Visser et al. 2003). Según Nijhout (2002), la robustez se define como la "consistencia del fenotipo a pesar de perturbaciones genéticas o medioambientales", y consiste en la *insensibilidad* o *resistencia* a ese daño potencial. En el nivel bioquímico, el significado de *fenotipo* requiere una importante elaboración teorética (Savageau et al. 2009), mientras que en el nivel del organismo hay nociones intuitivas sobre su significado*. Los fenotipos son robustos en la medida en que las perturbaciones provenientes de variación genotípica son neutralizadas* (Rutherford 2000; Hartman et al. 2001): las mutaciones genéticas en la gran mayoría de los casos conducen a cambios no detectables o mínimos en los fenotipos. La *redundancia* genotípica es una de las razones de esta robustez. La redundancia es común en los organismos superiores, mientras que otros sistemas son más sensibles, o incluso *hipersensibles,* a las mutaciones genéticas. Estos últimos son organismos con altos índices de mutación y poblaciones extensas, o las células que se dividen rápidamente en los organismos multicelulares, caracterizadas por la *antirredundancia* (Krakauer y Plotkin 2001). Mientras que la redundancia amortigua el efecto de la perturbación, la antirredundancia actúa de manera opuesta: amplificando los efectos de la perturbación de manera que se asegura la pureza de la población (Krakauer 2005). La apoptosis –muerte programada de la célula– es una estrategia común para eliminar células cuyos genomas han sido dañados o que han sido infectadas, en el supuesto de que esos tipos de células sean capaces de regeneración. La robustez de organismos multicelulares normalmente se enmarca en el tratamiento de la robustez del desarrollo (véase abajo) o en términos evolutivos (véase más adelante). Pero la robustez puede también definirse como el estado de *variación fenotípica reducida ante una perturbación dada.* La variación fenotípica baja puede encontrarse, por ejemplo, entre individuos de una población o entre células y tejidos diferentes del mismo individuo. La robustez ante perturbaciones genéticas y medioambientales es un rasgo destacado de los organismos multicelulares, pero, al mismo tiempo, los organismos deben ser capaces de cambiar el fenotipo para responder apropiadamente ante retos bióticos y medioambientales (Arnellos et al. 2014; Buchman 2002). La *plasticidad* es la capacidad para acomodar los fenotipos de manera predecible en respuesta a estímulos específicos del medio, lo cual puede considerarse como un cambio transitorio que permite al organismo pasar de un estado robusto del fenotipo a otro. Las plantas, como organismos sésiles que experimentan desarrollo continuo, son particularmente dependientes de un delicado ajuste del proceso que equilibra la robustez y la plasticidad para maximizar la adaptación (Lachowiec et al. 2015).

Algunas líneas de investigación sobre *cáncer* destacan un papel bastante más indirecto de los genes (Bertolaso 2016). Estas líneas enfatizan la importancia de la *organización tisular* sobre la configuración genética de las células componentes: la estructura del tejido diferencia, por ejemplo, una mama de un riñón y *dirige a las células* de la mama a producir leche mientras que orienta a las del riñón a filtrar la sangre para producir orina. Esto es así incluso si las células comparten el mismo genoma. La robustez fenotípica no se captura suficientemente por ningún mapa genotipo-fenotipo. La estructura de un órgano es crítica para su función y por tanto la arquitectura normal puede actuar como un poderoso *supresor tumoral* incluso cuando las células han sido alteradas por anomalías genéticas extensas (Harris et al. 2007; Kirshner et al. 2003). La destrucción de la estructura del tejido va acompañada normalmente de la pérdida de la diferenciación específica de sus células, sugiriendo nuevamente que la arquitectura del tejido está íntimamente relacionada con su función (Hagios et al. 1998; Bissell et al. 2003). La función de un órgano y su homeostasis se guían por la arquitectura del órgano mismo. Esta causalidad circular de la robustez fenotípica se revela en experimentos embriológicos, sugiriendo que la función específica del tejido se obtiene por medio de *interacciones* entre las células y su contexto (Bissell et al. 1982).

Enfermedades tales como el cáncer y la diabetes pueden entenderse como manifestaciones de auténtica robustez. En ellas los mecanismos que normalmente protegen nuestros cuerpos son efectivamente explotados para sostener y promover estados epidémicos (Kitano 2004; Csete y Doyle 2004).

La *robustez conductual* es la constancia del comportamiento en condiciones medioambientales cambiantes. Gracias a la robustez conductual, los animales aseguran la ejecución de comportamientos que son importantes para la homeostasis fisiológica bajo condiciones constantemente cambiantes del entorno (Beverly et al. 2011). En animales, se entiende generalmente que la robustez conductual se regula por los mecanismos neuronales del organismo. Sin embargo, dinámicas sociales e interacciones medioambientales están ciertamente implicadas en la robustez de cualquier comportamiento vivo (Fernandez-Leon 2011).

La robustez también se extiende *más allá de la frontera del organismo individual.* En primer lugar, la noción de *fenotipo extendido* (Dawkins 1982) reconoce que la frontera de la corporeización física no necesita representar la frontera de la acción genética. En segundo lugar, la *construcción del nicho* puede entenderse como la capacidad de los organismos para desviarse de las condiciones ambientales a un rango de habitabilidad mayor según sus propios requisitos vitales (Odling-Smee et al. 2003). En estos casos, la robustez se manifiesta en la capacidad de modificar el entorno para mantener las condiciones favorables al organismo. En tercer lugar, la robustez puede estar sustentada por un grupo más que por un organismo individual (Muir et al. 2014). En último lugar, las redes ecológicas (redes tróficas y mutualismo) pueden ser más o menos robustas ante perturbaciones a través de varias *reglas de recableado* (*rewiring rules*) ante la pérdida de especies, agotamiento de recursos, etc. (Ramo-Jiliberto et al. 2012; Levin y Lubchenco 2008).

4 Robustez del desarrollo y plasticidad ↑

Un sentido fundamental de la robustez biológica se refiere a la robustez *del desarrollo* de los organismos multicelulares. Aunque el concepto de desarrollo está recibiendo una profunda revisión teorética (Pradeu et al. 2016; Minelli y Pradeu 2014), la robustez del desarrollo puede aun así considerarse como una peculiaridad importante de los seres vivos multicelulares. Gracias a la biología de sistemas, es posible, hasta cierto punto, simular artificialmente la robustez del desarrollo (Devert et al. 2011; Jin & Meng 2011). Durante el desarrollo, muchas características del organismo son prácticamente inafectadas por perturbaciones del entorno y variación genética críptica o escondida. Lo específico de la robustez del desarrollo es que no está relacionada con el retorno de un sistema a su estado previo después de ser perturbado (Allen y Starr 1982), sino con las *trayectorias preferidas en* un proceso morfogenético, o con su *repertorio dinámico,* es decir, con el paisaje completo de trayectorias posibles (Goodwin et al. 1993). Los modelos dinámicos del desarrollo son hoy posibles gracias a la abundancia de datos sobre expresión génica en el desarrollo, el amplio progreso en las capacidades computacionales, y la introducción de métodos matemáticos y estadísticos nuevos (Gibson 2002; Levin 2012). El repertorio de desarrollo puede incluir, además de la fenomenología observada, *características fenotípicas no observadas,* rutas alternativas a los mismos caracteres, y trayectorias que son diferencialmente estables y alcanzables. El organismo en desarrollo es un sistema integrado, lo cual también implica que los rasgos y dimensiones de un organismo no admiten una dicotomía en rasgos plásticos y no-plásticos (robustos). A través de la *asimilación* (*accommodation*) (West-Eberhard 2005; Braendle y Flatt 2006; Pigliucci et al. 2006), el individuo puede desarrollar estructuras y comportamientos que no se ven en otros individuos de la misma especie. Por consiguiente, la asimilación se estudia hoy en día por su relevancia evolutiva.

4.1 Canalización ↑

La robustez del desarrollo se pone especialmente de manifiesto cuando pensamos cómo el resultado del desarrollo organísmico *podría quedar afectado por un entorno no típico*. En animales, la embriología experimental muestra que las desviaciones del desarrollo son posibles, pero pueden ocurrir solamente en periodos limitados de tiempo. Además, según un término clásico acuñado por Waddington, el desarrollo es *canalizado* (Fusco et al. 2014; Siegal y Bergman 2002). En *Organisers and Genes* (1940), Waddington reflexionó sobre el conocimiento embriológico de su tiempo:

experimentos de injertos y otras manipulaciones habían demostrado que las regiones del embrión podrían desviarse hacia la formación de diferentes tejidos y órganos. Sin embargo, para ser efectivamente influenciadas, esas partes del embrión debían encontrarse en un estado específico de *competencia* que se pierde progresivamente durante el desarrollo (podemos decir que la acumulación de restricciones da lugar a la *rigidez,* que una vez más aparece como una dimensión que es distinta de la robustez). Waddington visionó el desarrollo de cualquier *parte de un embrión* como un diagrama de bifurcaciones en cascada, en donde a través de una secuencia de decisiones en el desarrollo, la parte se dirigía desde un estado indiferenciado hacia sus posibles destinos alternativos, representados por los puntos finales en el diagrama. El comportamiento familiar de la corriente de agua por la gravitación ofreció a Waddington un medio para combinar varias ideas, en concreto, que las partes del embrión (i) están en un desequilibrio dinámico (como el agua que corre hacia abajo) con una pérdida progresiva de potencial, (ii) siguen un trayecto de desarrollo que, considerado como un todo, es más o menos estable, y (iii) generalmente disminuyen su propia sensibilidad a los disturbios, desde periodos de alta sensibilidad donde la regulación es posible a periodos de fuerte canalización. Algunos autores han visto a Waddington como un pionero de la aplicación de la teoría de sistemas dinámicos. La robustez se aplica tanto al embrión completo como a sus múltiples partes, en dos sentidos diferentes que se expresan por la metáfora de la *canalización:* como la fiabilidad de un sistema dinámico *para alcanzar un estado final particular* (por retorno *on track* ante perturbaciones), y como la estabilidad *del paisaje* ("*landscape*", el término es de Waddington) de bifurcaciones y estados finales alternativos. La robustez en el desarrollo se relaciona así con la teleología propia de los procesos de desarrollo (Cerezo 2014).

4.2 Norma de reacción ↑

En el desarrollo organísmico y el crecimiento, por tanto, la plasticidad y la robustez son dos caras de la misma moneda. Además, no consisten en la estabilidad de los rasgos, sino que conciernen al proceso dinámico: la morfogénesis. El paisaje de Waddington constituye una perspectiva para observar la robustez del desarrollo *a través* de la variabilidad de los caracteres. Otro punto de vista similar se ofrece en la *norma de reacción.* La altura de un árbol depende fuertemente del entorno en que la semilla se planta (su humedad, la densidad poblacional, la disponibilidad de nutrientes en el suelo, la altitud, por nombrar solamente algunos factores relevantes). La norma de reacción es una relación matemática entre algunas variables particulares del entorno y algunos rasgos adquiridos por el organismo durante el desarrollo. Una población con gran variación fenotípica puede ser por ello expresión de una norma de reacción robusta ante unas condiciones medioambientales que varían mucho a lo largo del espacio vital. A veces las diferencias fenotípicas se obtienen simplemente alterando el *ritmo temporal* del desarrollo. Por ejemplo, el ritmo de la metamorfosis en el sapo *Scaphiopus hammondii* se acelera cuando los charcos del desierto en que viven los renacuajos empiezan a secarse. En respuesta a la evaporación (detectada como un aumento de la densidad de población), los renacuajos sufren una metamorfosis más temprana y, como resultado, al crecer dan lugar a adultos de menor tamaño (Bateson y Gluckman 2011, 34).

4.3 Invariancia ↑

Otro aspecto a considerar es que "las características generales de cada individuo se desarrollan de la misma manera con independencia del medioambiente" (Bateson y Gluckman 2011, 1), y tales características son reconocibles en variaciones individuales extraordinarias de poblaciones biológicas. "El *más pequeño* en una camada de cerdos podría pesar la décima parte de lo que pesan las demás crías al nacer, pero está perfectamente formado y, si se le da suficiente leche después de nacer, sobrevivirá y se hará adulto, aunque de tamaño reducido, siendo capaz de reproducirse" (*ibidem*).

La capacidad de un cuerpo para mantener la forma o formas que son típicas de su especie se expresa también en el *comportamiento* (Bateson y Gluckman 2011, 20). De hecho, la idea general de que los "organismos pueden alcanzar el mismo resultado final a través de rutas muy diferentes" (*ibidem*, 25) se realiza en su más alto grado en el dominio de los comportamientos estereotipados de animales. Los gatos pueden adquirir y mejorar sus habilidades predatorias como adultos por medio de un número de rutas de desarrollo diferentes: jugueteando con otros cachorros, jugando a

perseguir presas cuando son jóvenes, observando a su madre a coger presas vivas, practicando cómo coger presas vivas cuando son jóvenes, o ejercitándose cuando son ya adultos. Así una cría de gato privada de oportunidades para jugar puede todavía convertirse en un predador adulto competente, pero por medio de una ruta de desarrollo diferente.

5 Conceptualizando la Robustez ↑

5.1 Funciones robustas ↑

Según Hartwell et al. (1999), la noción de función o propósito es la que "diferencia a la biología de otras ciencias naturales". Pero ¿cómo deberíamos entender "función" en el contexto de la robustez biológica? La filosofía ha producido una extensa reflexión sobre el concepto de función. Dos definiciones –o teorías– de función destacan en la discusión: la teoría disposicional y la teoría etiológica. *La teoría sistémica* o *disposicional* de *las funciones biológicas* se centra en la cuestión de cómo un sistema o una de sus partes existe en un tiempo específico, y asigna una función a uno de los ítems o partes del sistema por la que es físicamente capaz de producir un efecto dado, sin referencia a la historia o estados anteriores del sistema. Esta teoría de las funciones es normalmente atribuida a Cummins (Cummins 1975; Bigelow y Pargetter 1987). *Una función en el sentido disposicional es robusta* si la acción o efecto esperado tiene lugar en un rango amplio de condiciones, fluctuaciones y perturbaciones tanto internas como externas al sistema. La función también será robusta en la medida en que es más insensible a la variación natural entre los ítems o partes que la producen. Cuando una función es robusta, podremos decir que *el sistema o el ítem (o parte) es robusto con relación* a la función considerada.

La teoría etiológica de las funciones biológicas defiende que la asignación de una función a un rasgo dado no tiene significado excepto en relación a la historia pasada que ha llevado a su existencia. Esta teoría se relaciona, a menudo, y especialmente en la literatura más reciente sobre la función, con Wright (1973), aunque esta asociación es reductiva con respecto al trabajo de Wright. La teoría etiológica se encuentra en argumentos evolutivos, en donde la función se relaciona con lo que se selecciona naturalmente durante el proceso evolutivo. Los ítems o partes de un sistema tienen muchos efectos, pero las *funciones son aquellos efectos que son más relevantes para la selección natural.* En un libro clásico, Sober (1984) ha señalado que, entre otros efectos que se seleccionan, solamente algunos son, de hecho, explicativos, en concreto, aquellos efectos que se seleccionan *para.* Otros efectos son beneficiarios inútiles, beneficiarios de alguna manera correlacionados con efectos *seleccionados para* y, por tanto, son preservados sin que contribuyan activamente a la adaptación del organismo. La eficiencia de los corazones en bombear la sangre es seleccionada *para;* el latir del corazón también es seleccionado, pero no es seleccionado *para;* la existencia del latir del corazón se explica, por tanto, por selección natural, pero el latir no es explicativo *per se,* no es una función. La teoría etiológica restringe el estatus de *función* a aquellos efectos *para* los que han sido *seleccionados* los correspondientes rasgos. Aunque la robustez no es casi atendida en esta área de reflexiones, por mor del argumento podríamos imaginar que una *función robusta* en sentido etiológico podría ser una función que fuera *muy estable a lo largo del tiempo evolutivo y en varios sistemas biológicos diferentes.* En otro sentido, *una función robusta podría ser un efecto que se encontrara bajo selección directa y persistente,* con poco intercambio con otros efectos y pocas perturbaciones derivadas de procesos selectivos simultáneos. En este contexto teórico, la función es explicativa (es parte del *explanans*) y también punto de referencia para evaluar la variación entre las instancias de una parte (o ítem) del sistema: aquellos aspectos que influyen en la eficacia con la que el corazón bombea la sangre serán relevantes en su variación. De nuevo, *el sistema o su parte (o ítem) se considerará robusto con respecto a* la función considerada si su variación no compromete la función demasiado.

Algunos autores sugieren que las dos teorías de las funciones biológicas ofrecen *definiciones alternativas* que son conceptualmente independientes; otros entienden que las dos teorías son *complementarias* y pueden considerarse como casos especiales una definición unitaria de función (recogidos en Mossio et al. 2009). Esta complementariedad teórica podría darse de alguna de las siguientes maneras opuestas. Podríamos asumir que las funciones en el sentido disposicional son precisamente las que son *resultado de la selección natural.* O bien podríamos entender que las funciones que son disposicionalmente robustas pueden ser *rígidas desde el punto de vista de la selección natural* si, por ejemplo, no hubiera suficiente variación para que la selección fuera realmente efectiva. Estas posibilidades no se

pueden resolver de manera intuitiva, y requieren pormenorizar las variables y desarrollar modelos matemáticos (Godfrey-Smith 2009; Goodnight 2012).

Ambas teorías de las funciones biológicas requieren apelar a una dimensión normativa y teleológica: ambas entrañan la identificación de lo que se supone que una parte o ítem hace en el sistema, más o menos robustamente y efectivamente. Recientemente, se ha propuesto un marco conceptual nuevo para resolver las cuestiones normativas y teleológicas implicadas en la noción de función, al tiempo que se integran unitariamente las perspectivas etiológica y disposicional de las funciones biológicas (Mossio et al. 2009). Este marco se conoce como la *teoría organizacional* de las funciones biológicas.

En la teoría organizacional, las funciones están relacionadas intrínsecamente con la *idea de automantenimiento* del sistema biológico. Dos propiedades fundamentales de los sistemas biológicos son el *cierre organizacional* y la *diferenciación organizacional:* "la actividad del sistema tiene relevancia intrínseca para el sistema mismo, hasta el punto de que su misma existencia depende de los efectos de su propia actividad" (Mossio et al. 2009, 13). Estas propiedades justifican la explicación de la existencia de un proceso por medio de la referencia a sus efectos, de manera que "un proceso está sujeto a cierre en un sistema automantenido cuando contribuye al mantenimiento de alguna de las condiciones requeridas para su propia existencia" (*ibidem*). En esta teoría organizacional de los sistemas, las dimensiones normativa y teleológica de las funciones biológicas pueden ser aceptadas. Según esta concepción, la definición de función implica la satisfacción de tres condiciones. Un rasgo *R* de un sistema *S* tiene una función si y sólo si: (c1) *R* contribuye al mantenimiento de la organización *O* de *S;* (c2) *R* se produce y mantiene bajo constricciones ejercidas por *O;* (c3) *S* está diferenciado organizacionalmente (Mossio et al. 2009, 16). Una *función organizacional robusta* será, por tanto, la que más contribuye a la robustez, es decir, el automantenimiento de la diferenciación celular y la persistencia, del sistema biológico en el que la función se da.

5.2 Mecanismos robustos ↑

Muchos de los ejemplos que hemos discutido como *funciones robustas* pueden ser *vistos también como mecanismos robustos*. La segregación cromosómica o los relojes circadianos pueden verse como mecanismos que son cruciales para la célula o para el organismo multicelular, y son robustos en la medida en que son insensibles a muchas perturbaciones genéticas y del entorno. Desde un punto de vista filosófico, la diferencia entre función y mecanismo no es irrelevante en absoluto (Brandon 1996). Según la afortunada definición de Machamer, Darden y Craver, los mecanismos son "entidades y actividades organizadas de tal manera que producen cambios regulares desde las condiciones iniciales o de configuración hasta las finales o de terminación" (Machamer et al. 2000, 3). El comportamiento de un sistema (visto como una máquina) se explica mecanísticamente cuando el comportamiento se entiende como una consecuencia de las partes identificadas en el sistema y su organización. Pero las funciones no se relacionan necesariamente con mecanismos específicos o partes específicas, aunque en la práctica científica sea frecuente hablar en esos términos. A pesar del énfasis en las partes, los *mecanismos y su robustez* son dependientes epistemológicamente de una comprensión del nivel sistémico (Kitano 2004, véase Bertolaso 2016), especialmente cuando ha de explicarse un mínimo nivel de organización compleja. La respuesta a la pregunta "¿Por qué se comporta X de esta manera?" en términos mecanísticos, por ejemplo, en la forma "porque hay mecanismos", siempre es posible, pero es poco útil para comprender qué está ocurriendo en los procesos biológicos reguladores si no se acompaña de una explicación de cómo alcanzamos esos mecanismos, es decir, lo que es *pasible* (*"passible"*) (Bertolaso 2013 y 2016). El reduccionismo en las ciencias biológicas requiere algunas condiciones (en este sentido, no es "pasible"). En primer lugar, debe haber estabilidad que, a su vez, permita especificidad. La especificidad entraña un rol causal privilegiado, pero solamente es posible en estados donde la aparición de contextos más amplios es relativamente estable. Aunque se realizan experimentos en múltiples niveles en las ciencias biológicas, su poder explicativo no puede depender sólo de la identificación de mecanismos. Como señalan Richardson y Stephan: "Sea o no ésta la única ruta para explicar los sistemas complejos, se alcanza una comprensión auténtica cuando somos capaces de describir un proceso, o un sistema complejo, con un grado de resolución que nos permite ver los componentes relevantes *en funcionamiento*" (Richardson y Stephan 2007, 142). En definitiva, las partes dependen del nivel sistémico para su identificación, para su caracterización funcional, y para la preservación de las propiedades dinámicas que deben explicar.

5.3 Estabilidad físico-química ↑

Aunque la robustez biológica no coincide con el equilibrio físico-químico, ambos aspectos están fuertemente relacionados. Cuando un saltador es sorprendido por un cambio de rigidez en la superficie, se adapta casi instantáneamente cambiando la rigidez de la pierna, manteniendo una configuración de los estados físicos sin control neuronal (van der Krogt et al. 2009). *Los mecanismos de realimentación* mantienen los parámetros físicos –tales como la rigidez y la elasticidad– en un *equilibrio estable.*

Los procesos biológicos, a menudo, *dan lugar al mantenimiento de parámetros físicos y químicos* dentro de ciertos rangos en los que la supervivencia es viable –si no óptima–. A su vez, los procesos biológicos *requieren determinadas condiciones físico-químicas* para poder darse. La temperatura del cuerpo es crucial para un amplio número de procesos bioquímicos en el organismo. A partir de varios estudios comparativos, Bokma (2015) observa que 37ºC es la temperatura a la que la mayoría de los procesos se adaptan dentro de las diferentes especies de mamíferos placentarios. La temperatura del cuerpo se mantiene en los animales por medio de la *flexibilidad del comportamiento,* permaneciendo en zonas sombrías cuando se dan temperaturas altas inusuales (Beverly et al. 2011), pero muchos otros mecanismos neutralizadores aseguran la estabilidad de las condiciones físico-químicas.

A veces, la neutralización entraña la interacción bioquímica entre *múltiples individuos.* En el caso de la *gestación* en mamíferos, por ejemplo, la placenta modula o actúa como barrera ante un número de cambios medioambientales potenciales: “Los niveles de cortisol maternal fluctúan considerablemente en respuesta al estrés o al ejercicio, pero la placenta contiene una enzima, 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, que puede convertir el esteroide activo en una versión inactiva. En consecuencia, el feto resulta relativamente inafectado por cambios en el nivel de cortisol maternal excepto en condiciones extremas. En otras palabras, el feto es relativamente robusto con respecto a fluctuaciones en el estrés maternal” (Bateson y Gluckman 2011, 22).

Hablar sobre robustez en los sistemas biológicos implica tratar con la compleja conexión entre rasgos *estructurales y funcionales.* La modularidad es un buen ejemplo del juego entre aspectos funcionales y estructurales. Mientras que un “módulo funcional” se define como “una entidad discreta *cuya función* es separable de otros módulos” (Hartwell et al. 1999), es materia de controversia en qué medida esta separabilidad depende también del aislamiento espacial, físico y/o químico.

Los *mecanismos de reparación* son un instrumento fascinante de la robustez estructural en los seres vivos. La reparación directa –como opuesta a la *robustez distribuida* (Hunter 2009)– es esencial en un caso como el ADN. Como Hunter (2009) observa, el ADN es altamente vulnerable al daño en virtud tanto de su función como de su estructura química. Así, el ADN puede sufrir errores en la replicación, oxidación por subproductos metabólicos en la célula, o ser dañado por mutágenos o radiación ultravioleta. “Además, el ADN, a diferencia del ARN y las proteínas, no puede ser periódicamente degradado y reconstruido porque los genes necesitan expresarse continuamente y no en tiempos parciales discontinuos. No es sorprendente que los mecanismos de reparación más sofisticados en biología hayan evolucionado para lidiar con el daño del ADN” (Hunter 2009). La bacteria *einococcus radiodurans* ejemplifica un sistema de reparación del ADN extraordinario (Krisko y Radman 2013; Cox y Battista 2005; Blasius et al. 2008; Slade y Radman 2011). La reparación puede también verse como un caso particular de robustez fisiológica, que es más general, y consiste en la *continuación de los procesos fisiológicos* en presencia de condiciones cambiantes y perturbaciones.

5.4 Robustez como persistencia de los procesos cíclicos ↑

La robustez fisiológica pone el énfasis en los procesos cíclicos en curso y en la persistencia. *Conceptos de la teoría de control,* tales como lazos de realimentación y sus valores de referencia (*set-points*), son cruciales para entender la robustez fisiológica. Esta puede obtenerse, por ejemplo, a través de *redundancia.* Los mamíferos tienen un número de parejas de órganos que permiten redundancia y soporte en su función, tales como los riñones, los pulmones, y las glándulas paratiroideas y suprarrenales. La redundancia es también común al nivel molecular: a menudo la eliminación de un gen por medio de tecnología recombinante, conduciendo al bloqueo de un gen en un ratón o en otro

organismo modelo, no tiene efecto obvio en el fenotipo. Esta robustez puede deberse no sólo a la redundancia, sino también a la *degeneración*, es decir, a la capacidad de elementos estructuralmente diferentes para realizar la misma función o dar lugar al mismo resultado (Edelman y Gally 2001).

También puede adoptarse una *concepción procesual* con respecto a las entidades biológicas, incluyendo los organismos (Dupré 2012). La concepción procesual pone el énfasis en que la robustez de un organismo se da a través de la *fluctuación y la modificación* de todos sus rasgos y parámetros. La función de un módulo, por ejemplo, puede ser regulada cuantitativamente o intercambiada entre funciones cualitativamente diferentes, por medio de señales químicas de otros módulos (Hartwell et al. 1999). La conversión de un sistema biológico de un fenotipo o estado a otro subyace a fenómenos tales como la transformación de fases del ciclo celular, las etapas de la diferenciación celular, pero también el desarrollo de una enfermedad. La biología de sistemas ha tomado de la física conceptos tales como los de transición de fase (o estado), interruptor o conmutador. A menudo, la robustez no concierne la estabilidad en biología (Jen 2003). Lo que es *robusto es el comportamiento de la decisión de destino,* también representado como un paisaje del repertorio de comportamientos del sistema.

Mientras una concepción popular de la biología de sistemas la considera como un campo que quiere explicar “cómo las moléculas en acción determinan las características de los sistemas vivos” (Boogerd et al. 2007), una interpretación más ambiciosa entiende que la biología de sistemas tiene como objeto aclarar cómo los procesos biológicos, regulados en distintos niveles de organización, *mantienen su unidad funcional* y autonomía (Bertolaso 2016; Arnellos et al. 2014; Bertolaso et al. 2011; Bertschinger et al. 2008). La biología de sistemas, en esta concepción, trata con los organismos vivos no solamente como sistemas moleculares organizados, sino también como organizadores de sistemas moleculares, buscando entender la manera en que nuevas propiedades funcionales surgen en *nuevos niveles de complejidad biológica.*

5.5 Robustez multidimensional ↑

Como hemos visto, la robustez puede atribuirse a una gran variedad de aspectos y escalas espacio-temporales de las entidades biológicas. Y todavía tenemos que hablar, en la siguiente sección, sobre evolución y robustez. Las *funciones* pueden ser robustas; algunos autores incluso definen las funciones como propiedades robustas de un sistema complejo, pero los casos en que una función biológica discreta puede atribuirse a una molécula individual son muy raros (un caso posible es la función de la hemoglobina para transportar moléculas de gas en el flujo sanguíneo). Algunos biólogos señalan que las funciones discretas surgen a partir de interacciones entre diferentes tipos de componentes (proteínas, ADN, ARN y otras moléculas) y no pueden predecirse estudiando las propiedades de componentes aislados (Kitano 2004; Hartwell et al. 1999). Además, hay diferentes definiciones o teorías de las funciones biológicas. Los *mecanismos* pueden ser robustos, pero son dependientes del contexto tanto para su identificación como para su operación. Algunas dimensiones de la robustez parecen estar en conflicto, tal como ocurre con la *estabilidad físico-química* de los rasgos y la persistencia de un organismo a través del cambio constante. Según Krakauer (2005), “… hasta el momento no hay una teoría unificada de la robustez biológica, solamente colecciones de modelos ilustrativos”. Sin embargo, una taxonomía de casos de robustez sugiere “algunos indicios de meta-principios de robustez” que “podrían sugerir algunos medios y orientación para una unificación formal”. La robustez tiene múltiples dimensiones que deben ser analizadas y combinadas por los investigadores según la cuestión particular que se pretende responder.

6 Robustez y evolución ↑

La robustez se entiende, generalmente, como un objetivo de la selección natural (Kitano 2004, Wilke 2001). Al mismo tiempo, la robustez puede estar entre los rasgos que permiten el cambio evolutivo (Kitano 2004). En el campo de la filosofía, esta relación dual entre robustez y evolución se describe en términos de *explanans* y *explanandum.* Con respecto a la evolución, la robustez puede entenderse como un aspecto que debe explicarse (*explanandum*) o como un rasgo que explica (*explanans*) el cambio evolutivo y/o las trayectorias evolutivas particulares que se descubren en la historia de la vida.

Diferencias pequeñas en robustez (especialmente en condiciones de laboratorio) pueden ser difíciles de medir, pero pueden determinar, a la larga, ventajas en tiempo evolutivo (Bloom et al. 2007). La inseminación artificial para lograr robustez es también posible (Klopčič et al. 2009; Muir et al. 2014), aunque debe tratar con la multiplicidad de significados culturales de robustez, y con sus conexiones con varios parámetros tales como longevidad, fertilidad, salud, equilibrio energético, haciendo frente a condiciones del ambiente. La exploración de cómo los sistemas biológicos han sido "diseñados" por la evolución para alcanzar comportamientos robustos es un tema de creciente interés en la investigación, pero todavía no está claro cómo los factores medioambientales pueden contribuir a este proceso (You y Yin 2006).

Podemos también reconocer un *tipo evolutivo de robustez,* que consiste en la estabilidad de los rasgos a lo largo del tiempo evolutivo. Incidentalmente, la robustez de los rasgos puede coincidir con la supervivencia de aquellos grupos biológicos (especies, géneros, familias) portadores de esos rasgos. Un ejemplo interesante de un rasgo robusto es la temperatura corporal de los mamíferos. En todos los medioambientes del planeta, los mamíferos placentarios tienen una temperatura corporal de 37ºC. Como se ha señalado antes, Bokma (2015), basándose en varios estudios comparativos, advierte que 37ºC es la temperatura a la que la mayoría de los procesos se han adaptado en las diferentes especies de mamíferos placentarios. En entornos en que 37ºC es una temperatura corporal bastante extraordinaria, los mamíferos desarrollan otros caracteres de carácter compensatorio, como, por ejemplo, un cambio en el color o en el grosor de la piel. Por una parte, la robustez evolutiva de la temperatura corporal parece deberse a la alta interconexión de esta característica con muchos otros aspectos del organismo. Por otra, la robustez de este carácter es posible gracias al cambio de otros caracteres que "causan menos trastorno interno que el que causaría un cambio en la temperatura corporal" (Bokma 2015, 103).

La evolucionabilidad (*evolvability*) es la capacidad de un sistema de evolucionar de manera adaptativa. A primera vista, la robustez y la evolucionabilidad mantienen relaciones contrapuestas. Krakauer (2005) incluso reconoce dos líneas de investigación independientes que se centran en estos dos aspectos de la evolución. Varios estudios de modelos basados en redes, sin embargo, muestran que la *robustez promoverá la evolucionabilidad cuando se considera en un sistema caracterizado por la distinción fenotipo-genotipo* (Wagner 2005b; Wagner 2008; Félix y Wagner 2008; Rutherford 2000; Bloom et al. 2006). Estos estudios parecen ir contra la intuición de que cuanto mayor es la robustez de un sistema, menor es la variación fenotípica que genera un determinado número de mutaciones, y por tanto, menor es también la evolucionabilidad del sistema. Tales análisis atienden a la robustez mutacional (es decir, la robustez del fenotipo con respecto a las mutaciones genéticas) y a la evolucionabilidad (es decir, la capacidad para producir variación heredable), y concluyen que mientras que la robustez del genotipo (secuencia) se opone a la evolucionabilidad, la robustez del fenotipo promueve la evolucionabilidad: "un genotipo del ARN altamente robusto tiene una evolucionabilidad baja. En contraste, un fenotipo altamente robusto tiene alta evolucionabilidad" (Wagner 2008, 98). Los organismos mutacionalmente robustos albergan variación genética críptica que puede hacerse visible en ciertos contextos genéticos o medioambientales; normalmente tienen muchos genotipos alternativos que pueden producir un fenotipo determinado, tales genotipos a menudo están conectados, es decir, pueden alcanzarse unos desde los otros a través de una serie de mutaciones. Esta conectividad se relaciona con la robustez, puesto que para un genotipo típico algunas mutaciones dejan el fenotipo intacto, y se relaciona también con la evolucionabilidad, puesto que, si un fenotipo está sustentado por muchos genotipos diferentes, nuevos fenotipos podrían ser más fácilmente producidos por mutaciones puntuales.

La distinción genotipo-fenotipo que permite una relación positiva entre robustez y evolucionabilidad puede entenderse como un caso específico de *organización jerárquica* con un cierto grado de "desconexión" entre los niveles (Ereshefsky 2012). Por ejemplo, el supuesto de que la *modularidad genera una combinación eficiente* entre robustez y cambio evolutivo está ampliamente difundido en biología evolutiva (e.g., Hartwell et al. 1999). Hemos visto que la anidación de funciones particulares en módulos discretos permite a los módulos funcionales nucleares ser robustos frente el cambio. Los *módulos* presentan una *alta conservación* en la evolución. La evolución de los sistemas modulares consistirá más bien en la alteración de *conexiones* entre diferentes módulos, dando lugar a nuevas propiedades y funciones en la descendencia de los sistemas biológicos. La modularidad se entiende así relacionada tanto con la robustez como con la evolucionabilidad.

Kitano y Oda (2006) defienden que la mejora de la robustez en la evolución puede ocurrir a través de la *simbiosis.* Ellos se refieren a innovaciones biológicas importantes tales como la transferencia genética horizontal, la

endosimbiosis seriada, la transmisión vertical de infección mediada por oocitos, y el mutualismo anfitrión-simbionte por la flora bacteriana. Para Kitano y Oda, la simbiosis contribuye a la robustez –en el sentido evolutivo– porque entidades biológicas simbióticas extrañas pueden mejorar la capacidad adaptativa de un sistema frente a perturbaciones del entorno así como contribuir con nuevas funciones. El grado de simbiosis alcanzado puede variar desde una fuerte integración en el genoma (más frecuente en eras primitivas de la vida) hasta una integración débil como en la flora bacteriana (una estrategia más reciente). De nuevo, robustez y plasticidad son lentes interpretativas complementarias de la evolución biológica. Las simbiosis débiles son altamente adaptativas, siendo los ejemplos más impresionantes los sistemas inmunes y la flora bacteriana en los cuales la función sustancial de defensa del anfitrión depende del propio mantenimiento de los simbiontes y de su capacidad adaptativa.

7 Robustez y práctica científica ↑

Como hemos atisbado en esta entrada, la robustez biológica es objeto de una gran *variedad de prácticas y disciplinas científicas.* Hemos apreciado la importancia de la analogía, los experimentos, los modelos y las simulaciones. Mientras que los módulos biológicos robustos pueden ser reconstituidos *in vitro,* la reconstitución *in silico* –posibilitada por las herramientas analíticas de la biología de sistemas– está alcanzando un rol cada vez más creciente. La teoría de control y la teoría de redes se están combinando con análisis moleculares tradicionales y técnicas de análisis masivo de datos, dando lugar a prácticas científicas híbridas (Macleod y Nersessian 2013). La robustez se extiende a diferentes escalas espacio-temporales, cada una con sus métodos de observación e investigación propios: desde perfiles de expresión génica, incluyendo proteínas y proteomas, metabolismos enteros, células y organismos multicelulares con sus órganos, fenotipos y su desarrollo, conglomerados de multiespecies y ecosistemas (con sus componentes abióticos), hasta filogenias completas en evolución.

La robustez –como la práctica científica– es inseparable del *factor humano* (Bertolaso 2014; Bertolaso y MacLeod 2016). A través de la pluralidad de métodos que pueden seleccionarse y combinarse para estudiar la robustez biológica, hemos visto que la robustez siempre es una noción relativa, que implica una opción activa: los científicos no pueden sino optar por el estudio de la robustez *de* algo que es relevante (un sistema que ha de ser identificado) *con respecto a* algo que es relevante, desde un punto de vista práctico, intelectual, social, económico, y a menudo ético. El universo de posibilidades frente a las que la robustez se mide se construye por científicos que son humanos en un contexto social.

La *robustez es* un buen ejemplo de *concepto puente* posibilitador de *zonas de intercambio* (*trading zones*) que permiten colaboración interdisciplinar (Nuño de la Rosa 2017). Como hemos visto, esta cooperación conceptual se da en particular entre las ciencias de lo natural y lo artificial. En la práctica científica reciente, la robustez ha devenido crucial para la predicción y el control de sistemas naturales y artificiales en biomedicina, neurobiología e ingeniería, así como para la gestión del riesgo, la planificación y las políticas ecológicas, la asistencia sanitaria, los mercados y la economía. Desde los sistemas biológicos, neurológicos y sociales, que surgen por la interacción de dinámicas de autoorganización y presiones medioambientales, hasta la actual sofisticada ingeniería que aspira a reproducir artificialmente la adaptabilidad y resiliencia de los sistemas vivos ante perturbaciones en dispositivos artificiales, la robustez parece contener la clave para entender, reparar, mejorar y recrear las capacidades para orquestar la estabilidad y el cambio.

Algunos autores pronostican la aparición de una *teoría unificada* de la robustez, o al menos la constitución de los "estudios de la robustez" ("*robustness studies*") como un campo específico de estudio. La convergencia de diferentes campos hacia "una única... integrada teoría de la robustez" (Alderson y Doyle 2010; Krakauer 2005) representaría un cambio paradigmático sobre distintas fronteras entre disciplinas. A pesar de estos intentos de unificación no reductiva entre un amplio rango de disciplinas científicas que tratan sobre sistemas complejos funcionales, es posible que en el caso de la robustez la actitud adecuada sea la pluralista. El *pluralismo* es la interacción entre distintas concepciones epistémicas y causales (Mitchell 2003; Mitchell 2009), y quizás una actitud pluralista sea necesaria para dar cuenta de dinámicas multinivel y robustas. Dicho de otra manera, es posible que las dinámicas robustas no admitan una única herramienta explicativa como necesaria o suficiente, y demanden más bien una "*teoría de la explicación* que capture varias posibilidades diferentes" (Woodward 2011). En cualquiera de estos escenarios, es probable que la robustez

continúe siendo un campo fértil para el diálogo interdisciplinar (Serrelli 2016).

Otra posible vía de reflexión está orientada hacia dimensiones o tipos *específicamente biológicos* de robustez. ¿Son los sistemas biológicos robustos peculiares en algún sentido? ¿Puede la robustez servir como un *criterio de demarcación* de lo que es biológico, y de lo que está vivo? Después de todo, en biología se asume un tipo diferente de control que respeta y se aprovecha de la dinámica del sistema. Esto claramente tiene implicaciones concretas para diferentes ciencias y para nuestra comprensión del éxito y fracaso de, por ejemplo, algunos enfoques terapéuticos, proyecciones de mercados o rendimiento funcional de robots autónomos. Algunas reflexiones provenientes de la filosofía del cáncer sugieren una renovación de las opiniones acerca de los seres vivos que se han mantenido hasta ahora (Bertolaso 2016).

La *robustez es realmente una noción fundamental* acerca de cómo trabaja la ciencia. Uno de los usos más clásicos de la robustez atañe a la robustez de los modelos matemáticos con respecto al cambio de sus supuestos (Weisberg 2006). En general, un área de reflexión a la que aquí no hemos prestado atención es la de la *robustez epistémica* –la robustez del conocimiento (Soler et al. 2012; Stegenga 2009; Wimsatt 1981; Morohashi et al. 2002; Wimsatt 1980)– que, aunque es ciertamente distinta de la robustez óntica (la robustez de los comportamientos y sistemas), está relacionada con ella. Hay trabajos sobre *métodos robustos* para la detección de rasgos y fenómenos, dependiendo de la robustez fisiológica de los sistemas biológicos medidos (Vullings et al. 2010; Gaudin et al. 2014). En biología evolutiva, las filogenias robustas son las que durante un tiempo largo son capaces de incorporar diferentes fuentes de datos desconocidos con anterioridad (Hejnol y Lowe 2015). El uso de la expresión misma “métodos de control robustos” en ingeniería no es casual, pues los *controladores* requieren la representación del sistema controlado, y su robustez es relativa a fallas o inconclusión de la representación. Los controladores observan sus plantas a diferentes niveles de abstracción: los controles adaptativos, por ejemplo, monitorizan los parámetros del sistema y son capaces de aprender.

La robustez, además de describir un atributo muy general del conocimiento científico, puede también ser una *pieza fundamental para una nueva teoría de la explicación científica.* Aunque la noción de robustez heurísticamente conduce las explicaciones a desplazar la agencia causal a aquellos niveles de organización que preservan rasgos que son tanto explicativos como exportables, la robustez también presenta retos para algunas de nuestras nociones estándar de causalidad (Bertolaso 2016; Mitchell 2008). Los comportamientos robustos son “determinaciones biológicas”, es decir, son conjuntos de regularidades que emergen y sostienen, en condiciones particulares, la dinámica que podemos observar y estudiar en el mundo biológico. Las determinaciones biológicas no entran en conflicto con el profundo indeterminismo de las entidades biológicas: determinismo e indeterminismo se alimentan mutuamente. Son caras de la misma moneda. Las determinaciones biológicas son, a la vez, las condiciones materiales de la vida y el prerrequisito para el estudio científico de la vida, que procede a través de su identificación y la elección del “*mesosistema*” (Giuliani et al. 2014) apropiado que les da sentido.

8 Bibliografía ↑

Alderson, D.L. y Doyle, J.C. 2010. “Contrasting Views of Complexity and Their Implications For Network-Centric Infrastructures”. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics - Part A: Systems and Humans* 40(4): 839–852.

Allen, T.F.H. y Starr, T.B. 1982. *Hierarchy: Perspectives for ecological complexity*. Chicago: University of Chicago Press.

Alon, U. et al. 1999. “Robustness in bacterial chemotaxis”. *Nature* 397(6715): 168–171.

Arnellos, A., Moreno, A. y Ruiz-Mirazo, K. 2014. “Organizational requirements for multicellular autonomy: insights from a comparative case study”. *Biology and Philosophy* 29(6): 851–884.

Arvidsson, M. y Gremyr, I. 2008. “Principles of robust design methodology”. *Quality and Reliability Engineering International* 24(1): 23–35.

Barbu, V. y Sritharan, S.S. 1998. “H∞–control theory of fluid dynamics”. *Proceedings of the Royal Society of London.*

Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences 454(1979): 3009–3033.

Bateson, P. y Gluckman, P. 2011. *Plasticity, Robustness, Development and Evolution*. New York: Cambridge University Press.

Becker, D. et al. 2006. "Robust *Salmonella* metabolism limits possibilities for new antimicrobials". *Nature* 440(7082): 303–7.

Bertolaso, M. 2013. *How Science works. Choosing Levels of Explanation in Biological Sciences*. Roma: Aracne s.r.l.

Bertolaso, M., ed. 2014. *The Future of Scientific Practice: "Bio-Techno-Logos"*. London: Pickering & Chatto.

Bertolaso, M., 2016. *Philosophy of Cancer: A Dynamic and Relational View*. Dordrecht: Springer.

Bertolaso, M. y Caianiello, S. 2016. "Robustness as Organized Heterogeneity". *Rivista di Filosofia Neo-Scolastica* CVIII.

Bertolaso, M., Giuliani, A. y De Gara, L. 2011. "Systems biology reveals biology of systems". *Complexity* 16(6): 10–16.

Bertolaso, M. y MacLeod, M. eds. 2016. *In silico modeling: The human factor*. Humana.Mente Journal of Philsophical Studies vol. 30.

Bertschinger, N. et al. 2008. "Autonomy: An information theoretic perspective". *BioSystems* 91(2): 331–345.

Beverly, M., Anbil, S. y Sengupta, P. 2011. "Degeneracy and neuromodulation among thermosensory neurons contribute to robust thermosensory behaviors in Caenorhabditis elegans". *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31(32): 11718–27.

Bhattacharyya, A. y Haeupler, B. 2009. "Robust regulatory networks". *arXiv preprint arXiv:0904.4360*, pp.1–23.

Bhattacharyya, S.P., Chapellat, H. y Keel, L.H. 1995. *Robust Control: The Parametric Approach*. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall.

Bigelow, J. y Pargetter, R. 1987. "Functions". *Journal of Philosophy* 84: 181–96.

Bissell, M.J., Hall, H.G. y Parry, G. 1982. "How does the extracellular matrix direct gene expression?". *Journal of theoretical biology* 99(1): 31–68.

Bissell, M.J., Rizki, A. y Mian, I.S. 2003. "Tissue architecture: the ultimate regulator of breast epithelial function". *Current opinion in cell biology* 15(6): 753–62.

Blasius, M., Sommer, S. y Hübscher, U. 2008. "Deinococcus radiodurans: what belongs to the survival kit?". *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* 43(3): 221–38.

Bloom, J.D. et al. 2007. "Evolution favors protein mutational robustness in sufficiently large populations". *BMC biology* 5(1): 29.

Bloom, J.D. et al. 2006. "Protein stability promotes evolvability". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(15): 5869–74.

Blume, M. et al. 2015. "A Toxoplasma gondii Gluconeogenic Enzyme Contributes to Robust Central Carbon Metabolism and Is Essential for Replication and Virulence". *Cell Host & Microbe* 18(2): 210–220.

Bokma, F. 2015. "Evolution as a largely autonomous process". En *Macroevolution. Explanation, Interpretation and Evidence*, editado por E. Serrelli y N. Gontier, 87-112. Cham Heidelberg New York Dordrecht London: Springer.

Boogerd, F.C. et al. eds. 2007. *Systems Biology: Philosophical Foundations*. Amsterdam: Elsevier.

Bowie, J.U. et al. 1990. “Deciphering the message in protein sequences: tolerance to amino acid substitutions”. *Science (New York, N.Y.)* 247(4948): 1306–1310.

Braendle, C. y Flatt, T. 2006. “A role for genetic accommodation in evolution?”. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 28(9): 868–73.

Brandon, R.N. 1996. “Reductionism versus holism versus mechanism”. En *Concepts and methods in evolutionary biology*, editado por R. N. Brandon, 79-217. Princeton, NJ: Princeton University Press.

Buchman, T.G. 2002. “The community of the self”. *Nature* 420(6912): 246–251.

Caetano-Anollés, G., Yafremava, L. y Mittenthal, J.E. 2010. “Modularity and Dissipation in Evolution of Macromolecular Structures, Functions, and Networks”. En *Evolutionary Genomics and Systems Biology*, 431-449. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.

Carlson, J.M. y Doyle, J. 2002. “Complexity and robustness”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 Suppl 1: 2538–2545.

Cerezo, M. 2014. “Hacia un naturalismo liberal en Filosofía de la Biología”. En *La filosofía desde la ciencia. Reflexiones sobre la naturalización de la filosofía*, editado por J. Sanmartín y R. Lombardo, 51-82. México: Centro de Estudios Filosóficos, Políticos y Sociales Vicente Lombardo Toledano.

Cox, M.M. y Battista, J.R. 2005. “Deinococcus radiodurans - the consummate survivor”. *Nature reviews. Microbiology* 3(11): 882–92.

Csete, M.E. y Doyle, J. 2002. “Reverse Engineering of Biological Complexity”. *Science* 295(5560): 1664–1669.

Csete, M. y Doyle, J. 2004. “Bow ties, metabolism and disease”. *Trends in Biotechnology* 22(9): 446–450.

Cummins, Richard. 1975. “Functional Analysis”. *Journal of Philosophy* 72: 741–765.

Dawkins, R. 1982. *The Extended Phenotype*. Oxford: Oxford University Press.

Delattre, M. y Félix, M.-A. 2009. “The evolutionary context of robust and redundant cell biological mechanisms”. *BioEssays* 31(5): 537–545.

Devert, A., Bredeche, N. y Schoenauer, M. 2011. “Robustness and the halting problem for multicellular artificial ontogeny”. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation* 15(3): 387–404.

Dodson, B., Hammett, P.C. y Klerx, R. 2014. *Probabilistic Design for Optimization and Robustness for Engineers*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.

Donzé, A. et al. 2011. “Robustness Analysis and Behavior Discrimination in Enzymatic Reaction Networks”. J. Parkinson, ed. *PLoS ONE* 6(9): p.e24246.

Duc-Hau Le, D.H. y Kwon, Y.-K. 2013. “A coherent feedforward loop design principle to sustain robustness of biological networks”. *Bioinformatics (Oxford, England)* 29(5): 630–7.

Dupré, J. 2012. *Process of Life: Essays in the Philosophy of Biology*. Oxford: Oxford University Press.

Edelman, G.M. y Gally, J.A. 2001. “Degeneracy and complexity in biological systems”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98(24): 13763–8.

Edery, I. 2000. “Circadian rhythms in a nutshell”. *Physiological genomics* 3(2): 59–74.

Endy, D. 2005. “Foundations for engineering biology”. *Nature* 438(7067): 449–453.

Ereshefsky, M. 2012. “Homology thinking”. *Biology & Philosophy* 27(3): 381–400.

Feinerman, O. et al. 2008. “Variability and robustness in T cell activation from regulated heterogeneity in protein levels”. *Science (New York, N.Y.)* 321(5892): 1081–4.

Félix, M.-A. y Wagner, A. 2008. “Robustness and evolution: concepts, insights and challenges from a developmental model system”. *Heredity* 100(2): 132–40.

Fernandez-Leon, J.A. 2011. “Behavioral robustness and the distributed mechanisms hypothesis: lessons from bio-inspired and theoretical biology”. *Ciencia y Tecnología* 11(2): 85–107.

Force, A. et al. 2005. “The origin of subfunctions and modular gene regulation”. *Genetics* 170(1): 433–46.

Freeman, M. 2000. “Feedback control of intercellular signalling in development”. *Nature* 408(6810): 313–319.

Fusco, G., Carrer, R. y Serrelli, E. 2014. “The landscape metaphor in development”. En *Towards a theory of development*, editado por A. Minelli y T. Pradeu, 114-128. Oxford: Oxford University Press.

Gaudin, Z. et al. 2014. “Robust Method for Investigating Nitrogen Metabolism of 15 N Labeled Amino Acids Using AccQ•Tag Ultra Performance Liquid Chromatography-Photodiode Array-Electrospray Ionization-Mass Spectrometry: Application to a Parasitic Plant–Plant Interaction”. *Analytical Chemistry* 86(2): 1138–1145.

Gibson, G. 2002. “Developmental evolution: Getting robust about robustness”. *Current Biology* 12(10): 347–349.

Giuliani, A., Filippi, S. y Bertolaso, M. 2014. “Why network approach can promote a new way of thinking in biology”. *Frontiers in Genetics* 5(APR): 1–5.

Godfrey-Smith, P. 2009. *Darwinian Populations and Natural Selection*. Oxford: Oxford University Press.

Gonze, D., Halloy, J. y Goldbeter, A. 2002. “Robustness of circadian rhythms with respect to molecular noise”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(2): 673–8.

Goodnight, C.J. 2012. “Wright’s Shifting Balance Theory and Factors Affecting the Probability of Peak Shifts”. En *The Adaptive Landscape in Evolutionary Biology*, editado por E. Svensson y Ryan Calsbeek, 74-86. Oxford: Oxford University Press.

Goodwin, B.C., Kauffman, S. y Murray, J.D. 1993. “Is morphogenesis an intrinsically robust process?” *Journal of theoretical biology* 163(1): 135–44.

Gorban, A.N. y Radulescu, O. 2007. “Dynamical robustness of biological networks with hierarchical distribution of time scales”. *IET Systems Biology* 1(4): 238–246.

Gu, X. 2003. “Evolution of duplicate genes versus genetic robustness against null mutations”. *Trends in genetics : TIG* 19(7): 354–6.

Gu, Z. et al. 2003. “Role of duplicate genes in genetic robustness against null mutations”. *Nature* 421(6918): 63–6.

Guido, N.J. et al. 2006. “A bottom-up approach to gene regulation”. *Nature* 439(7078): 856–60.

Guo, H.H., Choe, J. y Loeb, L. A. 2004. “Protein tolerance to random amino acid change”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(25): 9205–9210.

Hagios, C., Lochter, A. y Bissell, M.J. 1998. “Tissue architecture: the ultimate regulator of epithelial function?” *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 353(1370): 857–70.

Hammerstein, P. et al. 2006. “Robustness: A Key to Evolutionary Design”. *Biological Theory* 1(1): 90–93.

Harris, A., Harris, H. y Hollingsworth, M.A. 2007. “Complete suppression of tumor formation by high levels of basement membrane collagen”. *Molecular cancer research: MCR* 5(12): 1241–5.

Hartman, J.L., Garvik, B. y Hartwell, L. 2001. “Principles for the buffering of genetic variation”. *Science (New York, N.Y.)* 291(5506): 1001–4.

Hartwell, L.H. et al. 1999. “From molecular to modular cell biology”. *Nature* 402(6761 Suppl): C47–C52.

Hejnol, A. y Lowe, C.J. 2015. “Embracing the comparative approach: how robust phylogenies and broader developmental sampling impacts the understanding of nervous system evolution”. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 370(1684).

Hintze, A. y Adami, C. 2008. “Evolution of complex modular biological networks”. *PLoS computational biology* 4(2): p.e23.

Hunter, P. 2009. “Robust yet flexible. In biological systems, resistance to change and innovation in the light of it go hand in hand”. *EMBO reports* 10(9): 949–52.

Jen, E. 2003. “Stable or robust? What’s the difference?” *Complexity* 8(3): 12–18.

Jin, Y. y Meng, Y. 2011. “Morphogenetic Robotics: An Emerging New Field in Developmental Robotics”. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C (Applications and Reviews)* 41(2): 145–160.

Jones, C.B. 2012. *Robustness, plasticity, and evolvability in mammals: a thermal niche approach*, New York Heidelberg Dordrecht London: Springer.

Kacser, H. y Burns, J.A. 1973. “The control of flux”. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 27: 65–104.

Kirshner, J., Schumann, D. y Shively, J.E. 2003. “CEACAM1, a cell-cell adhesion molecule, directly associates with annexin II in a three-dimensional model of mammary morphogenesis”. *The Journal of biological chemistry* 278(50): 50338–45.

Kitano, H. 2004. “Biological robustness”. *Nature reviews. Genetics* 5(11): 826–37.

Kitano, H. y Oda, K. 2006. “Self-Extending Symbiosis: A Mechanism for Increasing Robustness Through Evolution”. *Biological Theory* 1(1): 61–66.

Klopčič, M. et al. 2009. *Breeding for Robustness in Cattle. EAAP publication No. 126.* The Netherlands: Wageningen Academic Publishers.

Krakauer, D.C. 2005. “Robustness in Biological Systems: a provisional taxonomy”. En *Complex Systems Science in Biomedicine*, editado por T. S. Deisboeck y J. Kresh, 185-207. Santa Fe Institute Working Papers. New York: Plenum Press.

Krakauer, D.C. y Plotkin, J.B. 2001. “Redundancy, antiredundancy, and the robustness of genomes”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(3): 1405–1409.

Krisko, A. y Radman, M. 2013. “Biology of Extreme Radiation Resistance: The Way of Deinococcus radiodurans”. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 5(7): a012765–a012765.

van der Krogt, M.M. et al. 2009. “Robust passive dynamics of the musculoskeletal system compensate for unexpected surface changes during human hopping”. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 107(3): 801–808.

Lachowiec, J., Queitsch, C. y Kliebenstein, D.J. 2015. “Molecular mechanisms governing differential robustness of development and environmental responses in plants”. *Annals of Botany* p.mcv151.

Leibler, S. y Barkai, N. 2000. “Biological rhythms: Circadian clocks limited by noise”. *Nature* 403(6767): 267–268.

Levin, S., Grenfell, B., Hastings, A. y Perelson, A. 1997. "Mathematical and computational challenges in population biology and ecosystems science". *Science* 275: 334-343.

Levin, M. 2012. "Morphogenetic fields in embryogenesis, regeneration, and cancer: non-local control of complex patterning". *Bio Systems* 109(3): 243–61.

Levin, S.A. y Lubchenco, J. 2008. "Resilience, Robustness, and Marine Ecosystem-based Management". *BioScience* 58(1): 27.

Machamer, P., Darden, L. y Craver, C.F. 2000. "Thinking about mechanisms". *Philosophy of Science* 67(1): 1–25.

Macleod, M. y Nersessian, N.J. 2013. "Coupling simulation and experiment: The bimodal strategy in integrative systems biology". *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences* 44: 572-584.

Macneil, L.T. y Walhout, A.J.M. 2011. "Gene regulatory networks and the role of robustness and stochasticity in the control of gene expression". *Genome Research* 21: 645–657.

Mestek Boukhibar, L. y Barkoulas, M., 2015. The developmental genetics of biological robustness. *Annals of Botany*, p.mcv128.

Meyerguz, L., Kleinberg, J. y Elber, R. 2007. "The network of sequence flow between protein structures". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(28): 11627–32.

Minelli, A. y Pradeu, T., eds. 2014. *Towards a theory of development*. Oxford: Oxford University Press.

Mitchell, S.D. 2003. "Biological complexity and integrative pluralism". *Cambridge studies in philosophy and biology*, p.244.

Mitchell, S.D. 2008. "Exporting causal knowledge in evolutionary and developmental biology". *Philosophy of Science* 75: 697-706.

Mitchell, S.D. 2009. *Unsimple Truths. Science, Complexity, and Policy*. Chicago: University Of Chicago Press.

Morohashi, M. et al. 2002. "Robustness as a measure of plausibility in models of biochemical networks". *Journal of theoretical biology* 216(1): 19–30.

Mossio, M., Saborido, C, y Moreno, A. 2009. "An organizational account of biological functions". *British Journal of Philosophy of Science* 60: 813-841.

Muir, W.M., Cheng, H.W. y Croney, C. 2014. "Methods to address poultry robustness and welfare issues through breeding and associated ethical considerations". *Frontiers in Genetics* 5(NOV): 1–11.

Odling-Smee, F.J., Laland, K. N. y Feldman, M. W. 2003. *Niche Construction: The Neglected Process in Evolution.* Princeton, NJ: Princeton University Press.

Nijhout, H.F. 2002. "The nature of robustness in development". *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 24(6): 553–63.

Noman, N. et al. 2015. "Evolving robust gene regulatory networks". *PLoS ONE* 10(1): 1–21.

Nuño de la Rosa, L. 2017. "Computing the extended synthesis: mapping the dynamics and conceptual structure of the evolvability research front". *Journal of Experimental Zoology (Molecular and Developmental Evolution)* 00B: 1-17.

Pastor-Satorras, R., Smith, E. y Solé, R. V. 2003. "Evolving protein interaction networks through gene duplication". *Journal of Theoretical Biology* 222(2): 199–210.

Pattee, H.H. 1973. *Hierarchy Theory: The Challenge of Complex Systems*. New York: George Braziller.

Pichersky, E. 2005. “Is the concept of regulation overused in molecular and cellular biology?” *The Plant cell* 17(12): 3217–8.

Pigliucci, M., Murren, C.J. y Schlichting, C.D. 2006. “Phenotypic plasticity and evolution by genetic assimilation”. *Journal of experimental biology* 209(Pt 12): 2362–7.

Pradeu, T. et al. 2016. “Defining ‘Development’.” *Current Topics in Developmental Biology* 117: 171-183.

Pumain, D. ed. 2006. *Hierarchy in Natural and Social Sciences*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.

Ramos-Jiliberto, R. et al. 2012. “Topological plasticity increases robustness of mutualistic networks”. *Journal of Animal Ecology* 81(4): 896–904.

Richardson, J.S. y Richardson, D.C. 2002. “Natural beta-sheet proteins use negative design to avoid edge-to-edge aggregation”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(5): 2754–9.

Richardson, R.C. y Stephan, A. 2007. “Mechanism and mechanical explanation in systems biology”. En *Systems biology: Philosophical foundations*, editado por F. C. Boogerd et al, 123-144. New York: Elsevier.

Rollins, L. 1999. “Robust Control Theory”. En *Topics in Dependable Embedded Systems*, editado por P. Koopman. Carnegie Mellon University Electrical and Computer Engineering Department.

Rutherford, S.L. 2000. “From genotype to phenotype: buffering mechanisms and the storage of genetic information”. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 22(12): 1095–105.

Safonov, M. 2012. “Origins of Robust Control: Early History and Future Speculations”. *Annual Reviews in Control* 36(2): 173–181.

Savageau, M.A. et al. 2009. “Phenotypes and tolerances in the design space of biochemical systems”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(16): 6435–6440.

Scott, M. et al. 2014. “Emergence of robust growth laws from optimal regulation of ribosome synthesis”. *Molecular systems biology* 10(8): 747.

Serrelli, E. 2015. “Visualizing macroevolution: from adaptive landscapes to compositions of multiple spaces”. En *Macroevolution: explanation, interpretation and evidence*. Interdisciplinary Evolution Research series, editado por E. Serrelli y N. Gontier, 113-162. Cham: Springer.

Serrelli, E. 2016. “Removing Barriers in Scientific Research: Concepts, Synthesis and Catalysis”. En *Understanding Cultural Traits*, 403-410. Cham: Springer International Publishing.

Shahbazi, Z., Kaminski, A. y Evans, L. 2015. “Mechanical Stress Analysis of Tree Branches”. *American Journal of Mechanical Engineering* 3(2): 32–40.

Siegal, M.L. y Bergman, A. 2002. “Waddington’s canalization revisited: developmental stability and evolution”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(16): 10528–32.

Slade, D. y Radman, M. 2011. “Oxidative stress resistance in Deinococcus radiodurans”. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR* 75(1): 133–91.

Sober, E. 1984. *The Nature of Selection: Evolutionary Theory in Philosophical Focus*. Chicago: University of Chicago Press.

Soler, L. et al. eds. 2012. *Characterizing the Robustness of Science: After the Practice Turn in Philosophy of Science*. Dordrecht Heidelberg London New York: Springer.

Stegenga, J. 2009. “Robustness, Discordance, and Relevance”. *Philosophy of Science* 76(5): 650–661.

Stengel, R.F. y Ray, L.R. 1991. “Stochastic Robustness of linear time variant control systems”. *IEEE Transactions on Automatic Control* 36(1): 82–87.

Tëmkin, I. y Eldredge, N. 2015. “Networks and Hierarchies: Approaching Complexity in Evolutionary Theory”. En *Macroevolution. Explanation, Interpretation and Evidence*, editado por E. Serrelli y N. Gontier, 183-226. Cham: Springer.

Tempesti, G., Mange, D. y Stauffer, A. 1997. “A robust multiplexer-based FPGA inspired by biological systems”. *Journal of Systems Architecture* 43(10): 719–733.

Teng, S.-W. et al. 2013. “Robust Circadian Oscillations in Growing Cyanobacteria Require Transcriptional Feedback”. *Science* 340(6133): 737–740.

Treviño, S. et al. 2012. “Robust detection of hierarchical communities from escherichia coli gene expression data”. *PLoS Computational Biology* 8(2).

de Visser, J.A.G.M. et al. 2003. “Perspective: Evolution and detection of genetic robustness”. *Evolution; international journal of organic evolution* 57(9): 1959–72.

Vullings, R. et al., 2010. A robust physiology-based source separation method for QRS detection in low amplitude fetal ECG recordings. *Physiological measurement*, 31, pp.935–951.

Waddington, C.H. 1940. *Organisers and Genes*. Cambridge, Mass.: Cambridge University Press.

Wagner, A. 2005a. “Distributed robustness versus redundancy as causes of mutational robustness”. *BioEssays* 27(2): 176–188.

Wagner, A. 2005b. *Robustness and Evolvability in Living Systems*. Princeton, NJ: Princeton University Press.

Wagner, A. 2008. “Robustness and evolvability: A paradox resolved”. *Proceedings of the Royal Society of Biological Sciences* 275(1630): 91–100.

Weisberg, M. 2006. “Robustness analysis”. *Philosophy of Science* 73: 730–742.

West-Eberhard, M.J. 2005. “Developmental plasticity and the origin of species differences”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 Suppl (2): 6543–9.

Whitacre, J.M. 2010. “Degeneracy: a link between evolvability, robustness and complexity in biological systems”. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 7:6. DOI: 10.1186/1742-4682-7-6

Whitacre, J.M. 2012. “Biological robustness: Paradigms, mechanisms, systems principles”. *Frontiers in Genetics* 3(MAY): 1–15.

Wilke, C.O. 2001. “Selection for fitness versus selection for robustness in RNA secondary structure folding”. *Evolution; International Journal of Organic Evolution* 55(12): 2412–20.

Wimsatt, W.C. 1980. “Robustness, reliability and multiple determinism in science: The nature and variety of a powerful family of problem-solving heuristics”. En *Knowing and Validating in The Social Sciences: A Tribute to Donald T. CampbeII*, editado por M. Brewer y B. Collins. San Francisco: Jossey-Bass.

Wimsatt, W.C. 1981. “Robustness, reliability and overdetermination”. En *Scientific Inquiry and the Social Sciences*, editado por M. Brewer y B. Collins, 124-163. San Francisco: Jossey-Bass.

Woodward, J. 2011. “Scientific Explanation”. En *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, editado por E. N. Zalta. URL: https://plato.stanford.edu/entries/scientific-explanation/

Wright, L. 1973. “Functions”. *The Philosophical Review* 82: 139–168.

You, L. y Yin, J. 2006. “Evolutionary design on a budget: robustness and optimality of bacteriophage T7”. *Systems biology* 153(2): 46–52.

9 Cómo Citar ↑

Bertolaso, Marta y Cerezo, María. 2017. "Robustez biológica". En Diccionario Interdisciplinar Austral, editado por Claudia E. Vanney, Ignacio Silva y Juan F. Franck. URL=http://dia.austral.edu.ar/Robustez_biológica

10 Derechos de autor ↑

DERECHOS RESERVADOS Diccionario Interdisciplinar Austral © Instituto de Filosofía - Universidad Austral - Claudia E. Vanney - 2017.

ISSN: 2524-941X

11 Herramientas académicas ↑

Entradas relacionadas:

Autopoiesis y autoorganización

Causalidad

Complejidad

Determinismo e indeterminismo

Evo-devo - Biología evolutiva del desarrollo

Función biológica

Información biológica

Modelos científicos

Noción biológica de individuo

Organismo

Selección natural y aleatoriedad

Unidad del conocimiento

Unidad del ser vivo

Vida artificial

12 Agradecimientos ↑

Debemos gratitud a Javier Arbaizar, Silvia Caianiello, Mónica Cerezo, Juan Antonio Delgado, Laura Nuño de la Rosa, Emanuele Serrelli, Vanessa Triviño, y dos revisores anónimos por sus valiosas observaciones. Esta contribución fue escrita bajo el amparo de los proyectos de investigación sobre *Temas Contemporáneos en Metafísica de las Ciencias Biológicas* financiados por la Fundación Séneca (ref. 19489/PI/14) y por el Ministerio de Economía y Competividad del Gobierno de España (ref. FFI2013-47849-P).