

Las manchas del leopardo

Un mismo mecanismo de formación de pautas podría explicar la amplia variedad de pelajes de los mamíferos. Los resultados de ese modelo matemático abren nuevas perspectivas de investigación a los biólogos

James D. Murray

Los mamíferos muestran una amplia variedad de pelajes, lo que ha suscitado una diversidad comparable de explicaciones, muchas de ellas tan convincentes como la expuesta en el delicioso libro de Rudyard Kipling "How the Leopard Got Its Spots" ("Cómo adquirió sus manchas el leopardo"). Aunque la generación de los tipos de pelaje está sometida a control genético, se ignora qué mecanismos en particular dan lugar a los distintos motivos. Desde el punto de vista evolutivo y de la biología del desarrollo, resultaría de especial interés el que un mismo mecanismo diera cuenta de la enorme variedad de pelajes que se encuentran en la naturaleza.

La hipótesis que postulo es, precisamente, que un único mecanismo de formación de pautas da razón de la mayoría, si no de todos, los dibujos observados. En este artículo describiré un modelo matemático sencillo de generación de pautas en el curso del desarrollo embrionario. Una importante característica del modelo es que las pautas que genera guardan un notable parecido con los motivos de un amplio conjunto de animales: leopardo, guepardo, jaguar, cebrá y jirafa. El modelo también resulta coherente con la observación según la cual, aunque la distribución de manchas en los felinos y de rayas en las cebras varía ampliamente, siendo exclusiva de cada individuo, cada clase de distribución se ajusta a un tema general. Además, el modelo predice también que los motivos sólo pueden tomar ciertas formas, lo que implica la existencia de límites en el desarrollo y sugiere una posible evolución de los diversos tipos de pelaje.

No se conoce en detalle qué es lo que determina, durante el desarrollo em-

brionario, la aparición de las pautas. Se habla de varios mecanismos para explicarlo. El atractivo del modelo más sencillo reside en su riqueza matemática y en su asombrosa capacidad para generar dibujos semejantes a los observados en la naturaleza. Ojalá moviera a los experimentadores a plantearse preguntas pertinentes que, en último término, sirvieran para aclarar la naturaleza del mecanismo biológico.

Se conocen algunos aspectos del desarrollo del pelaje. Físicamente, las manchas corresponden a regiones de pelo de distinto color. Este último viene determinado por la existencia de ciertas células pigmentadas, llamadas melanocitos, que se encuentran en la capa basal, o más profunda, de la epidermis. Los melanocitos producen el pigmento melanina que posteriormente pasa al pelo. En los mamíferos, existen sólo dos tipos principales de melanina: eumelanina, del griego *eu* (bueno) y *melas* (negro), que da lugar a pelo negro o castaño, y feomelanina, de *phaeos* (ceniciento), que origina pelo amarillo o naranja-rojizo.

Que los melanocitos produzcan o no melanina depende, así se cree, de la presencia o ausencia de activadores e inhibidores químicos. Ignoramos la naturaleza de esos compuestos, si bien se admite que cada tipo de pelaje refleja una pauta previa subyacente de índole química. Tal pauta previa, de existir, se encontraría en la propia epidermis o debajo mismo de ella. A los melanocitos les correspondería "interpretar" dicha pauta. El modelo que describiré pretende explicar la generación de la pauta previa.

Mi trabajo se basa en un modelo desarrollado por Alan M. Turing (el inventor de la máquina de Turing y fundador de la moderna ciencia de la computación). En 1952, en uno de los más importantes artículos sobre biología teórica, Turing postuló un mecanismo

químico de generación de tipos de pelaje. Sugirió que la forma biológica reflejaba una pauta previa de concentraciones de ciertos compuestos químicos llamados morfógenos. La existencia de los morfógenos sigue siendo en gran parte hipotética, salvo por alguna prueba circunstancial, pero el modelo de Turing no ha perdido atractivo, pues parece explicar gran número de resultados experimentales aplicando sólo uno o dos conceptos sencillos.

Turing partió del supuesto de que los morfógenos pueden reaccionar entre sí y difundirse a través de las células. Aplicó seguidamente un modelo matemático para demostrar que, si los morfógenos reaccionan y se difunden convenientemente, pueden aparecer pautas espaciales de concentraciones de tales reactivos a partir de una distribución inicial uniforme. Del modelo de Turing han derivado otros muchos: los modelos de difusión-reacción. Son aplicables siempre que el tamaño de la pauta sea muy grande en comparación con el diámetro de las células. Así, por ejemplo, pueden aplicarse al pelaje del leopardo, pues el número de células de cada mancha es de unas 100 en el momento de establecerse la pauta.

El trabajo inicial de Turing ha sido desarrollado por numerosos investigadores, el autor incluido, en una teoría matemática más amplia. En un modelo típico de difusión-reacción, se parte de dos morfógenos, capaces de reaccionar entre sí y de difundirse con velocidades distintas. En ausencia de difusión —por ejemplo, en una reacción que transcurre en un medio con muy buena agitación— los dos morfógenos reaccionarían y alcanzarían un estado estacionario uniforme. Si se permite entonces que los morfógenos se difundan con la misma velocidad, cualquier desviación espacial respecto del estado estacionario acabará desapareciendo. Pero si las velocidades no son iguales, la difusión puede resultar desestabilizadora; en un

1. LEOPARDO descansando. ¿Se ajusta la pauta de sus manchas a reglas matemáticas y genéticas?

punto cualquiera, las velocidades de reacción no serían capaces de ajustarse con la suficiente rapidez para alcanzar el equilibrio. Si las condiciones son las adecuadas, la pequeña alteración inicial puede originar una inestabilidad que se traduzca en la formación de una pauta. Se trataría de una desestabilización guiada por difusión.

En los modelos de difusión-reacción se supone que uno de los morfógenos es un activador, que induce a los melanocitos a elaborar una clase de melanina, por ejemplo la negra, y el otro es un inhibidor que impide su producción. Supongamos que las reacciones ocurren de tal forma que el activador aumenta su concentración localmente y genera simultáneamente el inhibidor. Si éste se difunde antes que el activador, se originará una isla con una alta concentración de activador rodeada de una región con una alta concentración de inhibidor.

El siguiente ejemplo, aunque alejado de la realidad, facilitará la interpretación

del proceso mediante el cual el mecanismo activador-inhibidor puede generar pautas espaciales de concentraciones de morfógenos. Sea un bosque muy seco, presa fácil de incendios. Para minimizar los posibles daños, se distribuyen por el mismo bomberos dotados de helicópteros y de equipo apagafuegos. Imaginemos ahora que comienza a arder (el activador) en un punto dado. El frente de llamas se expande. En un principio no hay en las cercanías suficientes bomberos (los inhibidores) para apagarlo. Sin embargo, desplazándose con los helicópteros, logran adelantarse al frente y rociar los árboles con productos químicos ignífugos; cuando el fuego alcanza esos árboles, se extingue y el frente de llamas se detiene.

Si el fuego se inicia espontáneamente en puntos del bosque distribuidos al azar, con el transcurso del tiempo se propagarán varios frentes de fuego (ondas de activación). Cada vez que aparece uno nuevo, los bomberos (ondas de inhibición) deben volar más rápi-

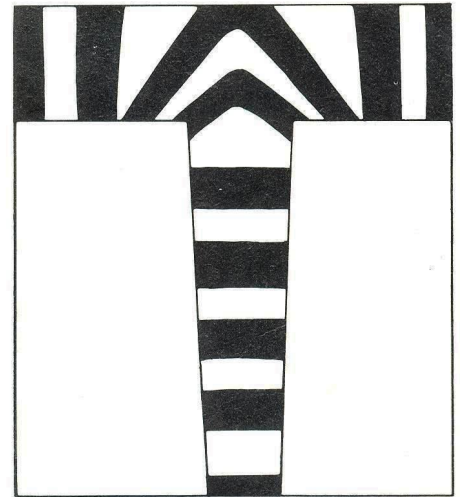
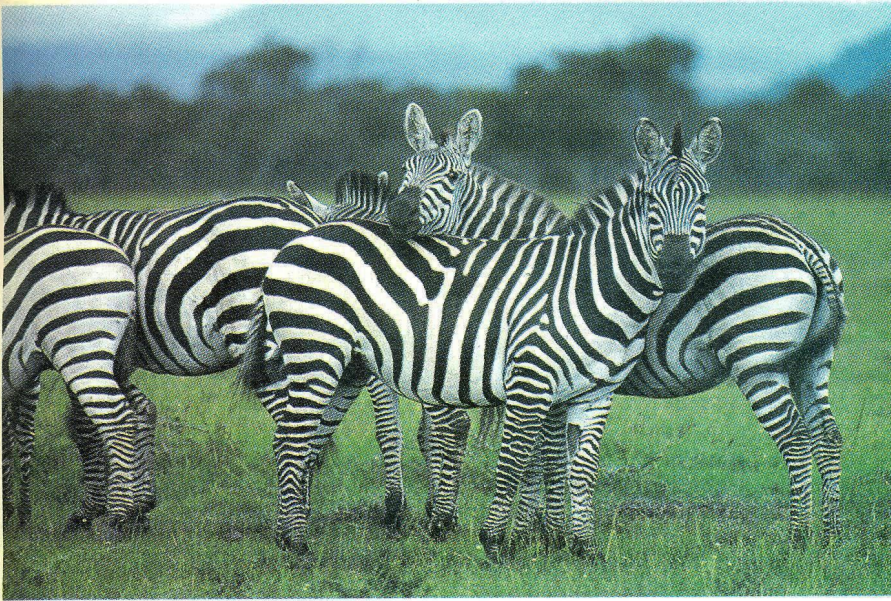
damente para atajar el fuego a cierta distancia del foco. El resultado final es un bosque con manchas negruzcas de árboles quemados, alternadas con manchas verdes de árboles indemnes. En efecto, el resultado remeda el obtenido por los mecanismos de difusión-reacción guiados por difusión. El tipo de pauta que surge, dependiente de los distintos parámetros del modelo, está al alcance del análisis matemático.

Se han propuesto muchos modelos específicos de difusión-reacción, basados en reacciones bioquímicas reales o plausibles; se ha examinado también su capacidad para generar pautas. En esos mecanismos están implicados varios parámetros: velocidades de reacción, de difusión de los distintos reactivos y, algo que es de vital importancia, la geometría y el tamaño del tejido. El resultado obtenido, partiendo de un estado estacionario uniforme en el que se mantienen constantes todos los parámetros menos uno, ejemplifica una de las fascinantes propiedades de los modelos de difusión-reacción. Suponga-



2. UN MODELO MATEMÁTICO genera pautas muy parecidas a las de ciertos animales. Se muestran los motivos de la cola del leopardo (izquierda), jaguar y

guepardo (centro) y ginebra (derecha), junto con las pautas derivadas del modelo de cilindros que se estrechan progresivamente (en cada dibujo, a la derecha).



3. LISTAS DE LA CEBRA en la unión de la pata delantera y el cuerpo (*izquierda*); podrían aparecer por medio de un mecanismo de difusión-reacción.

mos en particular que se aumenta el tamaño del tejido. Con el tiempo, se alcanza un punto crítico, el valor de bifurcación, donde el estado estacionario de los morfógenos se desestabiliza y empiezan a crearse pautas espaciales.

Los ejemplos visualmente más espectaculares de formación de pautas de difusión-reacción son cierta clase de reacciones químicas que provocan cambios de color, descubiertas por los soviéticos B. P. Belousov y A. M. Zhabotinsky a finales de la década de 1950 [véase "Termodinámica de la evolución biológica", por David Lurié y Jorge Wagensberg; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, marzo de 1979]. Las reacciones se organizan en el espacio y en el tiempo, por ejemplo en ondas espirales. Pueden oscilar con precisión cronométrica, cambiando, por ejemplo, de azul a naranja y viceversa dos veces por minuto.

Otro ejemplo de pautas naturales de difusión-reacción lo descubrió y estudió el químico francés Daniel Thomas en 1975. Las pautas aparecen al reaccionar el ácido úrico con el oxígeno sobre una membrana delgada en cuyo interior pueden difundirse los reactivos. Aunque la membrana contiene, inmovilizada, una enzima que cataliza la reacción, el modelo empírico capaz de describir el mecanismo sólo tiene en cuenta los dos primeros reactivos, ignorando la enzima. Además, ante el carácter laminar de la membrana, puede admitirse, correctamente, que el mecanismo tiene lugar en un espacio bidimensional.

En mi opinión, un buen candidato a mecanismo universal de generación de la pauta previa para la formación del pelaje en los mamíferos sería aquel sis-

tema de difusión-reacción que origina-se pautas espaciales guiadas por difusión. Tales pautas dependen mucho de la geometría y tamaño de la zona donde se desarrolla la reacción. En consecuencia, el tamaño y la forma del embrión en el momento de iniciarse las reacciones podrían determinar los tipos de pautas espaciales que habrán de formarse. (El crecimiento posterior puede distorsionar las pautas iniciales.)

Cualquier mecanismo de difusión-reacción capaz de generar pautas espaciales guiadas por difusión podría constituir un modelo plausible de los diferentes tipos de pelaje animal. Los resultados numéricos que presento aquí están basados en el modelo derivado de los trabajos de Thomas. Dando a los parámetros valores típicos, el tiempo necesario para formarse las pautas durante la embriogénesis sería del orden de un día.

Curiosamente, el problema matemático de describir las etapas iniciales de la formación de las pautas espaciales mediante mecanismos de difusión-reacción (cuando las desviaciones de la uniformidad son pequeñas) resulta similar al de describir la vibración de láminas delgadas o de la membrana de un timbal. Por tanto, puede estudiarse la dependencia del crecimiento de la pauta respecto de la geometría y del tamaño analizando las vibraciones que se producen en la superficie, análoga, de un timbal.

Si la superficie es muy pequeña, no sustentará las vibraciones y las perturbaciones cesarán rápidamente. Para que perdure una vibración se precisa, pues, un tamaño mínimo. Supongamos

que la membrana del tambor, que se correspondería con la zona donde se registran los procesos de difusión-reacción, sea un rectángulo. A medida que se incrementa su tamaño, surge una serie de tipos de vibraciones de complejidad creciente.

Ejemplo importante de cómo la geometría limita los posibles modos de vibración es el caso del proceso que ocurre en una zona tan estrecha que sólo pueden registrarse vibraciones simples, esencialmente unidimensionales. Las pautas bidimensionales genuinas precisan que la zona, además de larga, sea ancha. El requerimiento análogo para las vibraciones sobre la superficie de un cilindro es que el radio no puede ser demasiado pequeño; en caso contrario, aparecerían sólo tipos casi unidimensionales; es decir, sólo podrían formarse pautas anulares (rayas). Ahora bien, con un radio suficiente se dibujan sobre la superficie pautas bidimensionales (manchas). En consecuencia, un cilindro que se estreche paulatinamente mostrará una gradación de las pautas bidimensionales (con manchas) a las unidimensionales (con rayas) [véase la figura 2].

Volviendo al mecanismo real de difusión-reacción con dos morfógenos que elegí, opté por un conjunto de parámetros de reacción y difusión capaz de provocar una inestabilidad guiada por difusión y lo mantuve constante durante todos los cálculos. Varié sólo el tamaño y la geometría del dominio en consideración. Como condiciones iniciales para mis cálculos, efectuados mediante ordenador, escogí perturbaciones aleatorias del estado estacionario uniforme. En las pautas resultantes, se



4. EJEMPLOS DE PAUTAS MUY ESPECTACULARES: oso hormiguero (izquierda) y cabra de Valais, *Capra aegagrus hircus* (derecha). Puede explicarse

la aparición de esas pautas merced al mecanismo de difusión-reacción de activadores e inhibidores que propone el autor [véase la figura 5]. Al crecer el ta-

coloreaban en tonos oscuros o claros las regiones donde la concentración de uno de los morfógenos era mayor o menor que la correspondiente al estado estacionario homogéneo. Incluso imponiendo tales limitaciones a los parámetros y a las condiciones iniciales, era admirable la riqueza de las pautas.

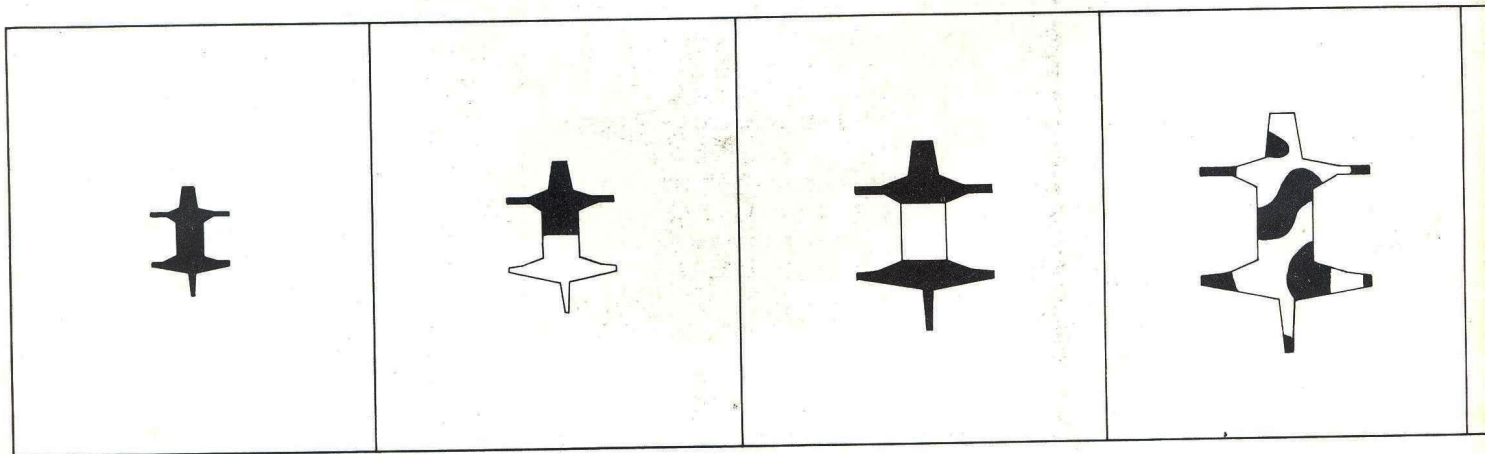
¿Hasta que punto los resultados del modelo se ajustaban a las características generales del pelaje animal? Por modelos de las pautas que siguen colas y patas comencé utilizando cilindros que se estrechaban paulatinamente. Los resultados remedan a los que se

obtienen con láminas en vibración; a saber, si se adelgaza una región bidimensional portadora de manchas, éstas se convierten en rayas.

El leopardo (*Panthera pardus*), el guepardo (*Acinonyx jubatus*), el jaguar (*Panthera onca*) y la gineta (*Genetta genetta*) son buenos ejemplos de ese tipo de modelo. Las manchas del leopardo alcanzan casi la punta de la cola. En las colas del guepardo y del jaguar aparecen algunas zonas rayadas y la de la gineta es totalmente rayada. Estas observaciones resultan coheren-

tes con lo que se conoce acerca de la estructura embrionaria de esos cuatro animales. La cola prenatal del leopardo se estrecha bruscamente y es bastante corta, por lo que resulta previsible que presentase manchas hasta casi el final. (La cola del leopardo adulto, aunque es larga, presenta el mismo número de vértebras.) En el extremo opuesto, la cola del embrión de la gineta tiene un diámetro uniforme y es bastante delgada. Por tanto, no cabe esperar que la cola de la gineta sea manchada.

El modelo proporciona también un ejemplo de una limitación del desarro-



5. EL TAMAÑO AFECTA A LAS PAUTAS que pueden generarse dentro de los límites impuestos por la forma genérica de animal, según propone el modelo

del autor. Aumentando el tamaño y manteniendo constantes los demás parámetros, aparece una amplia variedad de pautas. El modelo está de acuerdo con



maño del dominio, también lo hace la complejidad de la pauta. El dibujo del oso hormiguero lo publicaron originalmente G. y W. B. Whittaker en febrero de 1824, y la fotografía es de Avi Baron y Paul Munro.

llo de la que existen pocos casos documentados. Si el mecanismo de aparición de pautas previas a la formación del pelaje en los animales es un proceso de difusión-reacción (o cualquier otro proceso dependiente del tamaño y la geometría), la limitación procedería del tamaño y geometría de los embriones. Según este mecanismo es posible que un animal con manchas tenga la cola a rayas, e imposible que un animal a rayas tenga la cola manchada.

Hemos conseguido también explicar el dibujo rayado de las cebras. Nuestro mecanismo lo genera sin especial difi-

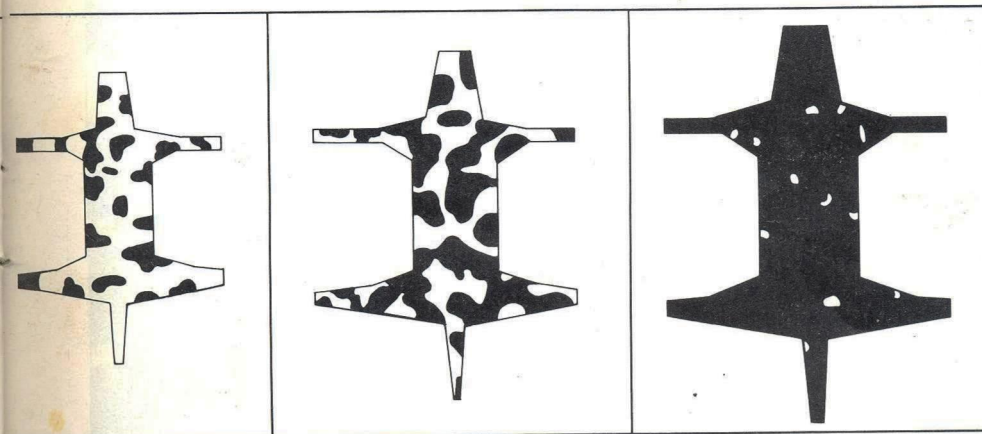
cultad. Más complicada es la pauta en el punto de unión de la pata delantera al cuerpo, pero el modelo matemático predice justamente la formación del rayado típico que se observa en dicha zona [véase la figura 3].

Para estudiar la influencia del efecto de escala en una geometría más compleja, calculamos los motivos que podrían aparecer sobre una forma genérica de animal, compuesta de cuerpo, cabeza, cuatro extremidades y cola [véase la figura 5]. Partimos de una forma muy pequeña y fuimos incrementando gradualmente su tamaño, pro-

curando mantener las proporciones entre las partes. Varios resultados nos llamaron la atención. Cuando el dominio era muy pequeño, no se generaba ninguna pauta. A medida que aumentaba el tamaño, se producían bifurcaciones sucesivas: aparecían y desaparecían bruscamente distintas pautas; con dicho aumento también, las pautas exhibían una estructura más compleja y presentaban más manchas. Sin embargo, en las extremidades delgadas seguían conservándose las rayas, incluso en los dominios bastante grandes. Cuando se alcanzaban tamaños muy grandes, la estructura de la pauta adquiría tal complejidad que el pelaje se tornaba de nuevo uniforme.

Los efectos de escala sugieren que, si el modelo de difusión-reacción es correcto, resulta crítico el momento exacto en el que se activa el mecanismo de formación de la pauta. Se está aquí admitiendo implícitamente que las constantes y los coeficientes de difusión que intervienen en el mecanismo son bastante similares en distintos animales. Si el mecanismo se activa en una fase temprana del desarrollo, mediante la conmutación de un gen, por ejemplo, la mayoría de los animales pequeños que posean períodos de gestación cortos presentarán un pelaje uniforme. Lo que suele ocurrir. Si las superficies son mayores en el momento de la activación, existe la posibilidad de que los animales sean la mitad blancos y la mitad negros. La melívora (*Mellivora capensis*) y la cabra de Valais (*Capra aegagrus hircus*), de coloración espectacular, constituyen dos buenos ejemplos de ello [véase la figura 4]. A medida que crece el tamaño del dominio, también lo hará la complejidad de la pauta. De hecho, se aprecia un incremento de complejidad desde la cabra de Valais hasta ciertos osos hormigueros, y de estos a la cebra, el leopardo y el guepardo. En el extremo superior de la escala de tamaños, las manchas de las jirafas presentan una distribución muy apretada. Finalmente, los animales muy grandes deben tener de nuevo una piel uniforme, y así sucede en el elefante, el rinoceronte y el hipopótamo.

Suponemos que el momento preciso de activación del mecanismo de formación de la pauta es un carácter congénito; y así, al menos en los animales cuya supervivencia depende en gran medida de la complejidad de la pauta, el mecanismo se activa cuando el embrión alcanza cierto tamaño. El estado de la superficie del embrión en el momento de la activación está sujeto, es



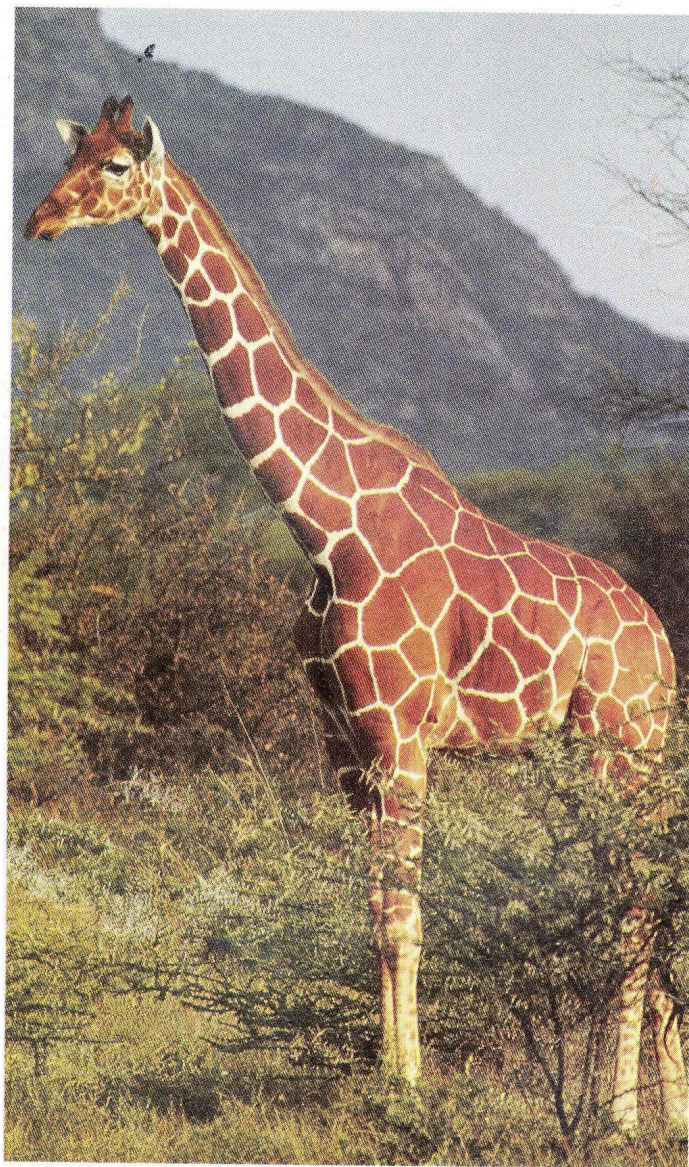
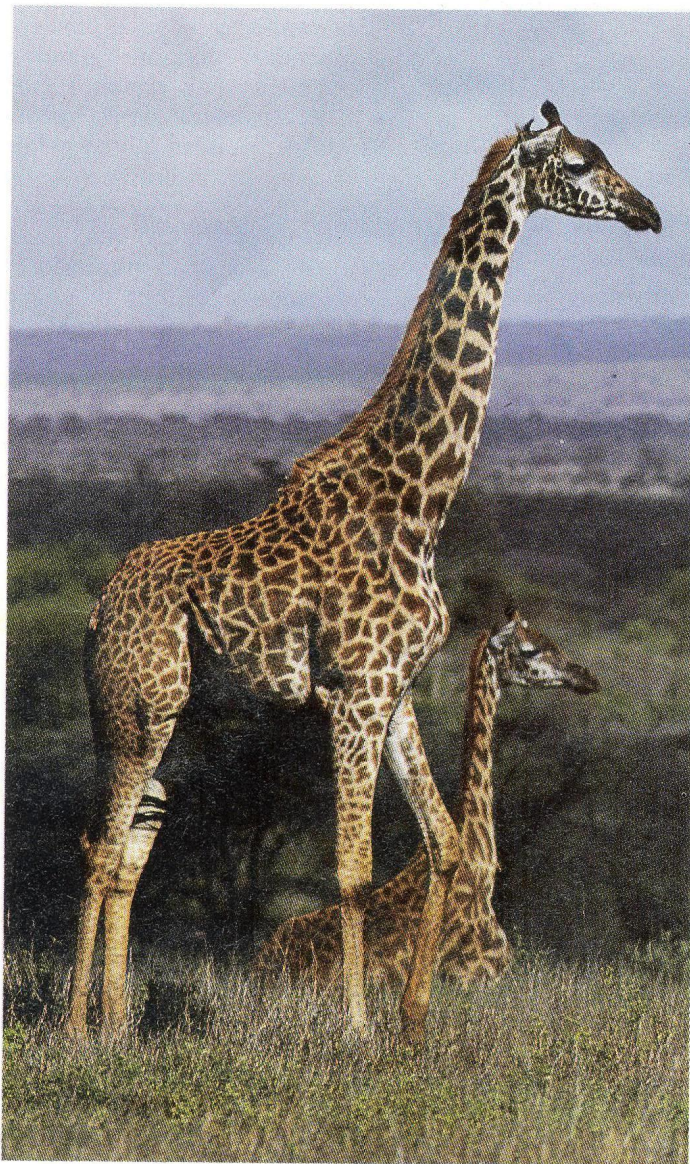
la observación de que los animales pequeños, como el ratón, tienen pelajes uniformes, los de tamaño intermedio, como el leopardo, los tienen manchados y los grandes, como el elefante, los presentan uniformes.

obvio, a cierta aleatoriedad. El modelo de difusión-reacción genera pautas que dependen únicamente de las condiciones iniciales, de la geometría y del tamaño. Aspecto importante del mecanismo es el siguiente: dada una particular geometría y tamaño, las pautas generadas por las variaciones aleatorias de las condiciones iniciales resultan cualitativamente similares. En el caso de un dibujo manchado, por ejemplo,

sólo cambia la distribución de las manchas. Este hallazgo es coherente con la individualidad que muestran los tipos de pelaje dentro de una especie. Tal individualidad permite el reconocimiento entre parientes y, en general, entre grupos.

Según se cree, los motivos generados por el modelo corresponden a pautas espaciales de las concentraciones de morfógenos. Con una concentración

alta, los melanocitos producirán melanina. Por mor de sencillez, hemos supuesto que el estado estacionario uniforme corresponde a la concentración umbral y, por tanto, se producirá melanina siempre que la concentración de morfógeno iguale o supere la umbral. Pero se trata de una suposición un tanto arbitraria. Es razonable esperar que la concentración umbral varíe incluso dentro de una misma especie. Para in-



6. LOS DISTINTOS TIPOS DE JIRAFa exhiben diferentes clases de dibujos. La subespecie *Giraffa camelopardalis tippelskirchi* se caracteriza por presentar manchas pequeñas separadas por espacios amplios (arriba, a la izquierda); por el contrario, *G. camelopardalis reticulata* está cubierta de manchas grandes más apretadas (arriba, a la derecha). Ambas clases de pauta las explica el modelo de difusión-reacción del autor (abajo, a la izquierda y a la derecha). La suposición implícita es que la pauta se establece en el embrión entre los 35 y 45 días, cuando mide de 8 a 10 centímetros de longitud. (El período de gestación de la jirafa es de unos 457 días.)

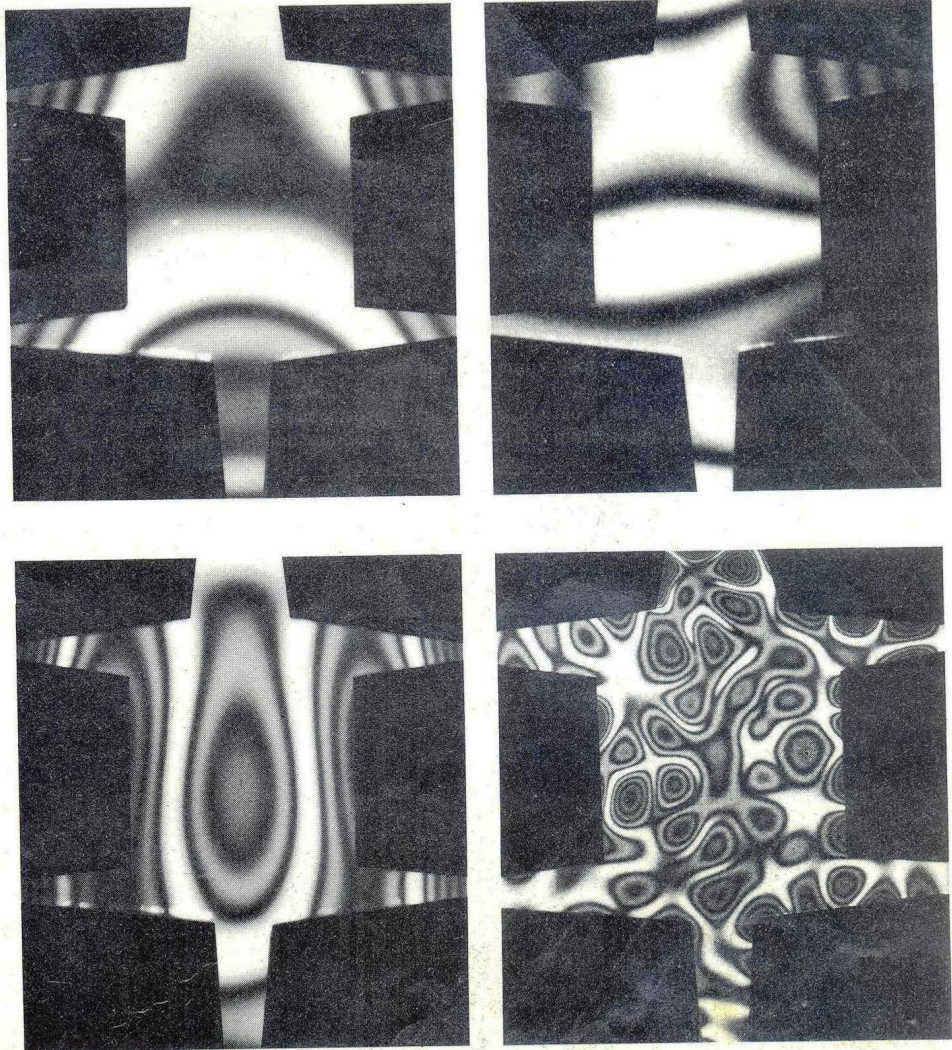


investigar tales efectos, consideremos los distintos tipos de jirafas. Ante determinada pauta, variemos la concentración umbral de morfógeno necesaria para que se activen los melanocitos. Modificando ese parámetro pueden generarse pautas muy parecidas a las que presentan los dos tipos de jirafa [véase la figura 6].

Los resultados que brinda nuestro modelo acaban de recibir una espectacular confirmación por parte de Charles M. Vest y Youren Xu, de la Universidad de Michigan, quienes generaron pautas de ondas sobre una lámina sometida a vibración. Comprobaron que la naturaleza de las pautas se alteraba al cambiar la frecuencia de vibración. Las pautas se visualizaban mediante una técnica holográfica en la que la lámina se bañaba con luz láser; la luz reflejada por la lámina entraba en interferencia con un haz de referencia, de tal modo que los máximos de las ondas se sumaban con los máximos, los mínimos con los mínimos y los máximos de un foco anulaban los mínimos del otro. La pauta resultante se recogía sobre una emulsión fotográfica [véase la figura 7].

Vest y Youren encontraron que las frecuencias de vibración bajas producían pautas simples, mientras que las frecuencias altas generaban pautas complejas. La observación resulta interesante, pues se ha descubierto que las pautas creadas en una lámina que vibra con una frecuencia alta son idénticas a las que se forman sobre una lámina mayor que vibre con una frecuencia proporcionalmente inferior. En otras palabras, los datos de Vest y Youren apoyan nuestra idea de que se pueden generar pautas más complejas al aumentar la escala del dominio donde tiene lugar el proceso de difusión-reacción. El parecido entre nuestras pautas y las obtenidas por los investigadores de Michigan es notable.

Me gustaría subrayar de nuevo que todas las pautas generadas se obtuvieron variando sólo el tamaño y la geometría de la zona de reacción; los demás parámetros se mantuvieron constantes (con la excepción de las concentraciones umbrales en el caso de la jirafa). Pese a ello, la diversidad de pautas es enorme. El modelo sugiere también una posible explicación para las pautas anormales que se observan en algunos animales. En ciertas circunstancias, la alteración de un parámetro determina un cambio importante de la pauta. La magnitud del efecto de-



7. PAUTAS DE ONDAS que aparecen sobre una lámina sometida a vibración; se asemejan a los diversos tipos de pelaje de los animales y confirman el trabajo del autor. Las pautas más complejas corresponden a frecuencias de vibración más elevadas. Los experimentos los realizaron Charles M. Vest y Youren Xu.

pendará de la proximidad del valor del parámetro a un valor de bifurcación, es decir, a un valor en el que aparezca un cambio cualitativo de la pauta.

Si uno de los parámetros, por ejemplo una de las constantes de la cinética de reacción, varía de forma continua, el mecanismo pasa de un estado en el que no se genera ninguna pauta espacial a otro donde se forman pautas, para acabar en un tercero carente de dibujo. El que una pequeña modificación de un parámetro situado en las proximidades de algún valor de bifurcación provoque modificaciones importantes de la pauta resulta coherente con la teoría de la evolución del equilibrio puntuado, según la cual los largos períodos de escaso cambio evolutivo están interrumpidos por cortos estallidos de cambios súbitos y rápidos.

En la coloración de los animales intervienen otros muchos factores: temperatura, humedad, dieta, hormo-

nas y distintas constantes metabólicas. Aunque los efectos de tales factores pueden simularse manipulando varios parámetros, no tiene mucho sentido entretenerse en ellos mientras no se conozca mejor el origen de las pautas que acabarán plasmando los pigmentos melánicos. Hasta entonces, no cabe sino destacar la multitud de pautas generables a partir de un modelo de difusión-reacción donde sólo se alteran el tamaño y la geometría. Resulta estimulante el considerable volumen de pruebas circunstanciales derivadas de la comparación con las pautas encontradas en los animales. Estoy convencido de que la mayoría de esas pautas pueden generarse por medio de un mecanismo de difusión-reacción. Ahora bien, que esa sencilla teoría explique muchas características generales y particulares del pelaje de los mamíferos no demuestra que sea correcta. Sólo la observación experimental puede confirmar la teoría.