

EL NEUTRALISMO Y LA TEORÍA SINTÉTICA DE LA EVOLUCIÓN COMO PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN RIVALES

Verónica Félix¹; Rodolfo Vergne

¹ Facultad de Filosofía y Letras, UNCuyo
verito.felix@gmail.com

Resumen: En contraste con el programa de investigación de la teoría sintética de la evolución, surgió el programa del neutralismo. Al considerar al neutralismo como una anomalía, los científicos sintéticos resolvieron explicarlo como una teoría que propone mecanismos funcionando en poblaciones pequeñas y aisladas. No obstante, esta teoría encontró apoyo en los avances de la biología molecular respaldando su capacidad de predicción. Por lo tanto, argumentamos que la vigencia de la metodología lakatosiana nos brinda una perspectiva para interpretar válidamente dos programas de investigación rivales teniendo en cuenta su dinámica en el desarrollo de la ciencia. En este caso, la teoría neutral ha proporcionado una herramienta de análisis que puede ser aplicada a las ciencias particulares como a la biología de la conservación o a la evolución molecular. Estudios recientes mostraron que los hallazgos sobre el splicing alternativo o los sitios de empalme en la secuenciación del genoma resultaron en la creación de nuevas funciones evolutivas a través de genes existentes más que desde la creación de nuevos genes. El empalme alternativo de genes proporciona una estrategia importante para las mutaciones casi neutras que se desarrollan en la evolución de la estructura génica y en el reclutamiento de nuevas secuencias codificantes de proteínas. De manera similar, otros estudios mostraron la capacidad de predicción de la teoría neutral a pesar de que estas mutaciones no se han considerado en los estudios neo darwinistas o sintéticos ya que no eran significativamente valiosas para la selección natural. Concluimos que los conceptos fundamentales de la teoría sintética (variación mutacional azarosa, selección natural y herencia) son redefinidos, mientras que el programa neutral está demostrando ser valioso para incorporarse en los programas de investigación de las disciplinas particulares.

Palabras claves: Filosofía de la ciencia- Lakatos- evolución- neutralismo.

INTRODUCCIÓN

La teoría neutral fue una de las más controversiales teorías en biología evolutiva. Según Otto Kimura (1968) la mayoría de los cambios que se producen a nivel molecular en una población dada, de una generación a la siguiente, no afecta la aptitud de los organismos. El escrito de Kimura fue publicado en 1968 en *Nature*, y en 1969, se publica un artículo en *Science* de King and Jukes argumentando una evolución no darwiniana. La pregunta principal era si, por ejemplo, el ojo de los vertebrados o las extremidades de los tetrápodos fueron producto de la selección natural o podrían ser el resultado de una evolución no darwiniana. Muchos científicos aceptaron la teoría neutral pero no cuestionaron que sus principios eran contrarios al núcleo duro del neodarwinismo o teoría sintética de la evolución. Por lo tanto, se pretende argumentar que existe una evolución no darwiniana en las poblaciones de organismos que no depende del tamaño de la población y que es independiente del ambiente. Se trata de una evolución neutral a nivel molecular que afecta a nivel fenotipo también. En este sentido, la teoría neutral de la evolución contiene un núcleo duro diferente al de la teoría sintética resultando en un programa de investigación progresivo y en competencia con la teoría clásica evolutiva.

TEORÍA SINTÉTICA DE LA EVOLUCIÓN

Aunque con anterioridad a Darwin ya habían sido enunciadas varias doctrinas sobre el origen y desarrollo de las formas de vida, no fue hasta el neodarwinismo que se consolidaron los principios evolutivos. Además, el neodarwinismo y luego la teoría sintética tuvieron como objetivo mantener una teoría unificada con sus términos teóricos claros y bien definidos a través de una red de vínculos causales y explicativos. Este programa de investigación mostró un conjunto de hipótesis consistentes y simples que dieron lugar a importantes investigaciones en disciplinas como la genética de poblaciones y la paleontología. Las dos hipótesis principales de la teoría fueron el gradualismo y el rol director, creativo y externo de la selección natural. No obstante, de los cuatro procesos evolutivos que luego anunciara la teoría sintética (Dobzhanski, 1937): selección natural, deriva genética, migración y mutación, sólo la mutación podría generar características novedosas. Todo intento de explicar la evolución de rasgos complejos novedosos únicamente a través del origen, la difusión y la fijación coincidente con la acción de una mutación beneficiosa, había tenido problemas. Por ejemplo, los patrones de alas de mariposa constituyen un ejemplo clásico de novedad morfológica, pero lo que se necesita para construir las (escalas

que son pelos modificados, pigmentos, vías que transmiten información posicional sobre la superficie del ala) es tan antigua que es anterior a la evolución de los insectos. En otras palabras, un enfoque centrado en los genes o en la variación genética ha dejado lagunas históricas en la explicación del proceso evolutivo que se compone de variación fenotípica, herencia y origen de rasgos novedosos. No está claro aún por qué los genes tienen los efectos que tienen y queda mucho por investigar sobre la forma en que los sistemas en los que están integrados regulan su propia estructura y actividades (Sultan et al, 2022).

Aunque la teoría sintética sea actualmente revisada, la Síntesis Moderna sostuvo los siguientes principios bien consolidados (Ayala y Fitch, 1997): (1) la unidad del proceso evolutivo son las poblaciones de organismos y no los 'tipos' o arquetipos de la forma de los organismos, (2) la variabilidad fenotípica es producto de la recombinación genética y la poliploidía¹; (3) mutaciones azarosas en el material de la herencia, con mínimos efectos fenotípicos u orgánicos, también contribuyen al aumento de la variabilidad; (4) los genes o unidades de herencia son discretos y sus efectos no se mezclan; (5) la selección natural actuando sobre los organismos es la 'fuerza externa' responsable de la aparición de las diversas formas de vida; (6) se trata de un proceso gradual, acumulativo y la aparición de nuevas especies o macroevolución no es sino una extrapolación de la microevolución trabajando en extensos periodos de tiempo.

Así, tanto la teoría sintética como la disciplina de la genética de poblaciones se interesaron por observar las mutaciones genéticas descartando los efectos fenotípicos. La evolución quedó definida como los cambios en las frecuencias génicas de una población de organismos.

TEORÍA NEUTRAL

En la década de 1960' surgieron algunas críticas a la teoría sintética. Así como los procesos involucrados en el desarrollo del fenotipo habían quedado relegados, también se encontraban las mutaciones neutrales,

¹ La poliploidía significa que un organismo tiene varios conjuntos completos de genomas. El ser humano tiene dos, un par de copias de cada gen, gen de la madre y gen del padre; otros organismos son haploides, con una sola copia como las bacterias o con muchas copias en el reino vegetal.

que no eran consideradas para ser analizadas ya que no tenían ni menor ni mayor valor selectivo (Xing y Lee, 2006).

Motoo Kimura, del Instituto de Genética de Mishima en Japón, presentó un artículo publicado en *Nature*, llamado *Evolutionary Rate at the Molecular Level* en 1968. En aquellos años, se había proporcionado una descripción matemática del proceso evolutivo impulsando la disciplina de la genética de poblaciones. El cambio se daba en las frecuencias de los alelos de un gen de una población a un nivel micro evolutivo, y estos cambios se dirigían a explicar procesos macro evolutivos como la especiación. No obstante, la genética de poblaciones que se enfocaba en la variación del fenotipo, esto es, los caracteres presentes en la pigmentación, tamaño o estructuras morfológicas de una población comenzó a dejarse de lado para ser estudiada en la variación del genotipo. Se encontraron resultados como que existía un nivel alto de variabilidad genética en las poblaciones que no podía ser explicado a través del mecanismo de selección natural.

Kimura estableció los principios de la Teoría Neutralista de la Evolución en su libro *The Neutral Theory of Molecular Evolution* (1983). En su investigación se calculó la tasa de evolución de una molécula de ADN en términos de sustitución de aminoácidos, y esto dio como resultado que la mayoría de las mutaciones tenían un valor neutral. Los estudios se realizaron en moléculas de hemoglobina de diferentes grupos de animales. Una cadena consistente de 100 a 140 aminoácidos resultó tener una tasa de sustitución de aproximadamente 10 millones de años. Esto significó que la tasa de sustitución de un cambio de un aminoácido por otro, tardó 10 millones de años en producirse. Además, el contenido de ADN en cada núcleo de moléculas de la hemoglobina estudiada era semejante, tanto en primates, mamíferos como en el hombre. También se descubrió que el contenido de ADN de las bases nitrogenadas Citosina y Guanina fue uniforme entre mamíferos y el 20% del reemplazo de los aminoácidos causados por mutación fue estimado para ser sinónimo: una mutación que codifica para el mismo aminoácido, es decir, una sustitución de una letra por otra en la codificación de una proteína pero que no afecta la formación de dicha proteína.

Entonces, se pudo sugerir que las especies evolucionan por acumulación de genes mutantes. Hasta aquí se comparte la tesis neo darwinista pero la diferencia radica en que mientras el neodarwinismo postula que estos genes mutantes suelen provocar una ventaja o

desventaja en el individuo, el neutralismo afirma que la mayoría de estos genes mutantes son selectivamente neutros, es decir, que no tienen adaptativamente ni más ni menos ventaja sobre los genes que sustituyen. Kimura en 1980 señaló:

Desde hace más de una década vengo defendiendo un punto de vista diferente. En mi opinión, la mayoría de los genes mutantes que solo se detectan por medio de las técnicas químicas de la genética molecular son selectivamente neutros, es decir, no tienen adaptativamente ni más ni menos ventajas que los genes a los que sustituyen: a nivel molecular, la mayoría de los cambios evolutivos se deben a la deriva genética de genes mutantes selectivamente equivalentes. (Kimura, 1980, p.46)

Los estudios genéticos a nivel molecular operaban a nivel genotipo. Esto permitió conocer la variabilidad de los genes dentro de una misma especie o la velocidad en la que los genes alélicos son sustituidos. La constancia del número de sustituciones de aminoácidos por año es lo que considera la teoría neutralista. Por ejemplo, en los peces óseos o vertebrados superiores, la hemoglobina, formada por dos cadenas alfa y dos cadenas beta idénticas, está codificada por dos genes que mutaron hace 450 millones de años. Esta constancia en la evolución molecular de la hemoglobina se debe a que las sustituciones de aminoácidos no están sujetas a la selección natural, sino que la tasa de sustitución equivale a la tasa de mutación que es neutra (Kimura, 1980).

En realidad, el trabajo de Kimura pretendía mostrar una importancia fundamental de la deriva genética en la producción de la información genética, importancia que era minimizada por la teoría sintética. Los

teóricos sintéticos pensaban que casi ninguna mutación era neutra y si algunas mutaciones no eran más adaptativas que otras, entonces no era necesario estudiarlas ya que no determinaban el curso de la evolución.

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar la incompatibilidad del programa sintético y el programa neutral, suponiendo que los dos programas sostienen diferencias conceptuales, procedimentales y categoriales.

Objetivo específico

Mostrar la capacidad de predicción del programa de investigación neutral.

Ahora bien, se debe recordar que los cambios en la secuencia de ADN o en las sustituciones de aminoácidos, se pueden clasificar en tres categorías: perjudiciales, beneficiosas y efectivamente neutrales. Las sustituciones que no tienen efectos fenotípicos deben ser neutrales porque de lo contrario afectarían al menos a un rasgo fenotípico, es decir, afectarían a la aptitud (Zhang et al, 2018). Además, debe quedar claro la distinción entre “tasa de sustitución” y “tasa de mutación”, donde la tasa de sustitución de aminoácidos es igual a la tasa de mutación de una población de organismos, y esta tasa es constante, significa que no es variable como en la ecuación sintética (el tamaño de una población depende del tiempo y la especie, de la demografía y la presión selectiva, y por esto la tasa de sustitución es variable). En otras palabras, el núcleo duro del programa del neutralismo señala que todas las sustituciones que se producen a nivel molecular afectan al genotipo, pero solo algunas sustituciones afectan a los rasgos moleculares, entre los cuales solo un subconjunto afecta a los rasgos celulares, y sólo una pequeña parte afecta a los órganos y organismos. Las sustituciones que afectan a la condición física, por ejemplo, el tamaño, son por definición no neutrales; la mayoría de ellas deberían ser beneficiosas, aunque una minoría podría ser perjudicial. Mientras que el núcleo duro del programa sintético abarca el cambio de frecuencias en los alelos genéticos, pero interesa solo los cambios que pueden ser fijados y éstos son las mutaciones ventajosas.

Estas diferencias se apoyan en la observación de dos programas de investigación diferentes (uno sintético y otro neutral), en tanto contienen principios generales que guían a los programas de investigación

científicos (Lakatos, 1978) basados en definiciones conceptuales, procedimentales y categoriales (Accorinti y Labarca, 2020).

Con respecto al cinturón protector del neutralismo, este posee dos hipótesis auxiliares: la hipótesis del reloj molecular y la hipótesis de que las proteínas evolucionan por leves mutaciones neutrales. Sober (2024) definió al reloj molecular como la suma de las diferencias de la frecuencia genética en múltiples loci entre dos linajes A y C (la “distancia genética” entre A y C) que es equivalente a la suma de las diferencias entre los linajes B y C. Pero si se hayan diferencias significativas entre las distancias de los linajes, entonces, la hipótesis del reloj se refuta. En otras palabras, la evolución de cada taxa o linaje está determinado por su tasa de mutación, es decir, que existe un reloj molecular en la evolución del genoma ya que el número de diferencias aminoácidas entre dos organismos era proporcional al tiempo de divergencia entre las especies.

La segunda hipótesis afirma que la molécula de ADN como la de ARN posee información que es contenida en un código compuesto de cuatro bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina y timina. Esto llevó a considerar un código genético altamente complejo ya que no solo contiene información sino también significado². En este contexto, se descubrió que existen regiones del genoma que contienen una tasa de variabilidad que puede ser explicada por el modelo neutral, como las regiones que contienen pseudogenes o genes que no codifican una proteína determinada. No obstante, existen otras regiones cuya variabilidad puede ser explicada a través del mecanismo de selección natural. En otras palabras, gran proporción de las fijaciones aminoácidas son adaptativas, mientras que otra proporción importante de los polimorfismos probablemente sean deletéreos y nunca lleguen a fijarse.

Mientras que el programa del neutralismo supone un producto constante y una uniformidad del ritmo evolutivo, el programa sintético supone un producto diferente. Por ejemplo, un producto N se mantiene constante en dos linajes diferentes que han estado separados durante algunos millones de años. Pero esto es a nivel genotipo y puede pasar que a nivel fenotipo las tasas de evolución sean diferentes (podemos suponer

² Existe una controversia y un extenso debate sobre la información genética (cfr. Ball, 2016) que no se abarcará en esta escrito.

que las tasas de evolución a nivel fenotipo sean gobernadas por selección natural) (Sober, 2024). En otras palabras, a nivel genotipo, el cambio en los patrones y procesos deriva en evolución molecular.

Entonces, se puede concluir que se presentaron diferencias conceptuales entre estos dos programas de investigación, del neutralismo y el sintético, por ejemplo, en el concepto de evolución. Mientras el programa sintético la define como cambios (ventajosos) en las frecuencias de los alelos genéticos de una población a lo largo del tiempo, el programa neutral la define como cambios neutrales en las frecuencias alélicas de las poblaciones de un determinado organismo o población de organismos. El primero menciona que la mayoría de los cambios evolutivos son causados por el mecanismo de la selección natural, mientras que el segundo enfatiza que la mayoría de los cambios a nivel molecular son causados por el mecanismo de la deriva genética. En la deriva genética se conduce a una fijación de algunos alelos o a la pérdida de otros sin preocuparse por su ventaja o desventaja ya que son selectivamente neutros, mientras que, en la selección, se conduce a la fijación de una mutación ventajosa.

Respecto a las diferencias procedimentales, se puede afirmar que mientras que el programa sintético obtiene sus resultados de datos experimentales sobre el dominio de la genética de poblaciones a través de análisis de la varianza en modelos estadísticos; el programa neutral obtiene sus resultados a través de las ecuaciones de difusión y en el dominio de la biología molecular a través del método de electroforesis en gel.

Con respecto a las diferencias categoriales, el programa sintético considera al mecanismo de la selección natural como una propiedad extrínseca de la evolución, mientras que el programa neutral considera al mecanismo de la deriva genética como una propiedad intrínseca de la evolución. En resumidas palabras, la deriva genética es una propiedad intrínseca de la evolución de las poblaciones de organismos al no depender de otros factores, mientras que la selección natural es una propiedad extrínseca o propiedad relacional ya que la evolución se determina en función de la ventaja que presenten las mutaciones genéticas, es decir, en relación de la función adaptativa que presente una cierta ventaja selectiva en las poblaciones de organismos.³ En este

³ Para la clasificación de diferencias conceptuales, procedimentales y categoriales se ha tomado como referencia el trabajo de Accorinti y Labarca (2020). A su vez, estos autores

sentido, se argumenta la incompatibilidad (conceptual, procedimental y categorial) de los programas de investigación sintético y neutral.

CAPACIDAD DE PREDICCIÓN

Con respecto al programa de investigación del neutralismo, este tiende a guiar investigaciones en campos diferentes como las disciplinas de la biología molecular, de la genética de la conservación o de la biología del desarrollo. La teoría neutral ha sido esencial para las investigaciones en genética molecular, genética de la conservación y sobre el llamado “ADN basura” o genes que no codifican proteínas o no tienen alguna función específica conocida. Algunos de estos genes fueron luego conocidos como los intrones, pseudogenes, genes saltarines o elementos transponibles o que en su estado de ADN basura sirven como modelo de neutralidad. Recordemos que la proporción de genes codificantes en los organismos es muy baja mientras que la proporción de genes que no codifican nada y son altamente neutrales, es muy alta. Por ejemplo, los elementos transponibles (o porciones de ADN que no codifican nada) constituyen el 50% del genoma humano y el 90% del genoma del maíz (Pray, 2008). Anne Yoder et al. (2018) afirma al respecto sobre la teoría neutral:

Kimura (1968) no podría haber previsto los profundos impactos que su teoría neutral de la evolución molecular tendría en prácticamente todos los campos de la genética evolutiva. Ciertamente, no podría haber imaginado que, como discutiremos aquí, el campo de la genética de la conservación

sostuvieron las definiciones brindadas por Lewis (1983, p.197) sobre propiedad intrínseca y extrínseca: quien define una propiedad intrínseca como una propiedad que las cosas tienen en virtud de lo que son, mientras que una propiedad extrínseca se define como una propiedad que las cosas tienen en virtud de sus relaciones o falta de relaciones con otras cosas.

sería impotente sin los fundamentos teóricos de la teoría neutral.

(Yoder et al., 2018)

Además, los genes transponibles son capaces de alterar la expresión de los genes y son considerados genes reguladores capaces de generar mutaciones, como 'copiar y pegar' o 'cortar y pegar' secuencias de otros genes al tener la habilidad de situarse en una nueva región del genoma. Es por esta capacidad que reciben el nombre de genes saltarines (Bourque et al, 2018). Otra investigación (Arkhipova, 2018) muestra la importancia funcional de los elementos transponibles. Este estudio experimental se inició eliminando cuatro elementos o genes potenciadores ultra conservados. Al principio, el sistema del organismo sin estos genes eliminados no produjo efectos perjudiciales lo que llevó a los autores a concluir que estos genes no desempeñaban ningún papel funcional. Diez años después, se reveló que dicha eliminación causaba profundos defectos del desarrollo, que podían no ser críticos en el entorno del laboratorio, pero que serían esenciales para el desarrollo normal y la supervivencia en los hábitats naturales del organismo o población.

Así también, una fracción de mutaciones deletéreas podría ser significativamente mayor que lo que estudios previos mostraron porque los efectos sobre el empalme (*splicing*) alternativo a menudo no se han considerado en los estudios tradicionales de mutaciones de enfermedades. Algunos hallazgos sobre el *splicing alternative* o los sitios de empalme en la secuenciación del genoma resultaron en la creación de nuevas funciones evolutivas a través de genes existentes más que desde la creación de nuevos genes (Xing y Lee, 2006).

En suma, la teoría neutral dentro de la disciplina de evolución molecular juega un importante rol para explicar la evolución de los organismos y poblaciones. La heurística positiva del programa neutral es brindada por los campos disciplinares de la genética de la conservación y de la evolución molecular. Además de la paleontología evolutiva. La heurística negativa surge por los problemas que se le presentaron a la teoría neutral y los posibles caminos para su solución. Uno de ellos fue la propuesta Ohta y Kimura (1971) sobre un planteo más moderno del neutralismo que influenció en los avances de la genética molecular que no se discutirá en esta contribución.

CONCLUSIONES

Se puede observar que, si el adaptacionismo es un concepto del núcleo duro del programa neo darwinista o sintético, no lo es del núcleo del programa neutral ya que éste no concibe a la selección natural como la causa más importante de la evolución, sino que la considera como una definición matemática. En el programa sintético, la deriva se relaciona con el cambio en el tamaño efectivo de la población; intuitivamente, esto tiene sentido, ya que cuando las poblaciones se reducen en tamaño, habrá un cambio radical en la distribución de los rasgos en esa población. No obstante, para Kimura, el tamaño de la población es independiente de la tasa de cambio de un aminoácido por otro y la tasa de mutación. Esto marca una diferencia sustancial del núcleo duro de ambos programas. El carácter progresivo de la teoría neutral está aparcarando la atención de la comunidad científica en general.

REFERENCIAS

- Accorinti, H. & Labarca, M. (2020). Commentary on the models of electronegativity. *Journal of Chemical Education*, 97(10), 3474–3477. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.0c00512>
- Arkipova, I. R. (2018). Neutral Theory, Transposable Elements, and Eukaryotic Genome Evolution. *Molecular biology and evolution*, 35(6), 1332–1337. Doi: 10.1093/molbev/msy083
- Ayala, F. J. & Fitch, W. M. (1997). Genetics and the origin of species: an introduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(15), 7691–7697. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.7691>
- Ball, P. (2016). The problems of biological information. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, 374(2063), 20150072. <http://dx.doi.org/10.1098/rsta.2015.0072>
- Bourque, G., Burns, K. H., Gehring, M., Gorbunova, V., Seluanov, A., Hammell, M., Imbeault, M., Izsvák, Z., Levin, H. L., Macfarlan, T. S., Mager, D. L. & Feschotte, C. (2018). Ten things you should know about transposable elements. *Genome biology*, 19(1), 199. doi: 10.1186/s13059-018-1577-z. -
- Dobzhanski, T. (1937). *Genetics and the Origins of Species*. Columbia University Press.
- Lakatos, I. (1978). *The Methodology of Scientific Research Programmes - Philosophical Papers Volume I*. Cambridge University Press

- Plutynski, A. (2004). Neutralism. In Christopher Stephens & Mohan Matthen (Eds.), *Elsevier Handbook in Philosophy of Biology*. Elsevier.
- Nei, M. (2005). Selectionism and Neutralism in Molecular Evolution. *Molecular Biology and Evolution*, 22(12), 2318–2342. <https://doi.org/10.1093/molbev/msi242>
- Kimura, M. (1968). Evolutionary rate at the molecular level. *Nature*, 217, 624–626.
- Kimura, M. (1980). A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *Journal of molecular evolution*, 16(2), 111–120. <https://doi.org/10.1007/BF01731581>
- Kimura, M. (1983). *The Neutral Theory of Evolution*. Cambridge University Press.
- Kimura, M. (1989). The neutral theory of molecular evolution and the world view of the neutralists. *Genome*, 31(1), 24–31. doi:10.1139/g89-009
- King, J. L., & Jukes, T. H. (1969). Non-Darwinian Evolution. *Science*, 164(3881), 788–798. doi:10.1126/science.164.3881.788
- Ohta, T. & Kimura, M. (1971). On the constancy of the evolutionary rate in cistrons. *Journal of Molecular Evolution*, 1, 18–25.
- Pray, L. A. (2008). Transposons: The jumping genes. *Nature Education*, 1(1), 204
- Sober, E. (2024). *The Philosophy of Biology*. Cambridge University Press.
- Sultan, S. E., Moczek, A. P., & Walsh, D. (2022). Bridging the explanatory gaps: What can we learn from a biological agency perspective? *BioEssays*, 44(1), e2100185. <https://doi.org/10.1002/bies.202100185>
- Xing, Y., & Lee, C. (2006). Alternative splicing and RNA selection pressure--evolutionary consequences for eukaryotic genomes. *Nature reviews. Genetics*, 7(7), 499–509. <https://doi.org/10.1038/nrg1896>
- Yoder, N., Yoshioka, C., & Gouaux, E. (2018). Gating mechanisms of acid-sensing ion channels. *Nature*, 555(7696), 397–401. <https://doi.org/10.1038/nature25782>
- Zhang, W., Bojorquez-Gomez, A., Ortiz Velez, D., Xu, G., Sanchez, K. S., Shen, J. P., Chen, K., Licon, K., Melton, C., Olson, K. M., Yu, M. K., Huang, J. K., Carter, H. C., Farley, E. K., Snyder, M., Fraley, S. I., Kreisberg, J. F., & Ideker, T. (2018). A global transcriptional network connecting noncoding mutation to changes in tumor gene expression. *Nature Genetics*, 50, 613–620. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0091-2>

* * * * *