

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO.

28 No 67

FACULTAD DE CIENCIAS

ALGUNOS ASPECTOS TEORICOS DEL POLIMORFISMO ENZIMATICO

TESIS PROFESIONAL

que para obtener el título de

B I O L O G O

presenta:

ROBERTO IGLESIAS PRIETO

México, D.F.

Diciembre 1982



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INDICE

RESUMEN	
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	4
OBJETIVO.....	12
MATERIAL Y METODO.....	12
RESULTADOS Y DISCUSION.....	21
1. Poblaciones neutras.....	21
2. Selección natural.....	29
3. Selección en un ambiente variable.....	36
3.1. Variaciones temporales.....	36
3.2. Variaciones espaciales.....	50
4. Consideraciones generales.....	58
CONCLUSIONES.....	61
LITERATURA CITADA.....	63
AGRADECIMIENTOS.....	67
APENDICE.....	68

RESUMEN

Se construyó un modelo del tipo "stepping stone" de un sistema genético, con el fin de estudiar comparativamente las hipótesis de las escuelas neutralista y seleccionista; el modelo de trabajo se sujetó a una presión de mutación neutra, mostrándose que es posible la formación de un patrón polimórfico de las frecuencias génicas, pese a que tal patrón no presenta una permanencia, ni se estructura geográficamente; más tarde, usando el mismo modelo, se simularon las condiciones para la formación de un patrón temporal de polimorfismo. Se ensayó el usar los mecanismos de reacción de las enzimas en cuestión para determinar los valores de la adecuación relativa de cada uno de los fenotipos estudiados.

Finalmente, usando el modelo anterior, se analizó el comportamiento de las enzimas hipotéticas en estudio, dentro de un gradiente de selección. Los resultados mostraron una gran similitud con los resultados que se obtendrían de otros modelos; al parecer, la utilización de las velocidades de reacción como indicadores de adecuación, resulta una buena aproximación.

INTRODUCCION

Prácticamente desde los orígenes mismos de la genética de poblaciones, han coexistido dos escuelas, por un lado la representada por R.H.Fisher, que pretende explicar todos los cambios y variaciones que a nivel genético presentan las poblaciones, a partir de procesos selectivos (actualmente se le conoce como escuela seleccionista), y por el otro lado la escuela neutralista, encabezada por S.Wright, en la cual se resalta la importancia de fenómenos al azar y de mutaciones neutras desde el punto de vista adaptativo, (Maynard Smith, 1979).

La polémica planteada por estas dos escuelas ha tomado renovada actualidad, ya que el uso intensivo de técnicas electroforéticas en el estudio de las proteínas, ha permitido dar cuenta de la enorme cantidad de variación que a nivel enzimático presentan las poblaciones. De manera que el análisis de los mecanismos responsables del alto grado de variación que se presenta en la naturaleza es uno de los más importantes de la genética de poblaciones, (Gillespie y Langley, 1974; Bryant, 1974; Ohta y Kimura, 1975; Spieth, 1979, entre muchos otros).

Los representantes modernos de ambas escuelas han desarrollado modelos teóricos, que explican el mantenimiento de dicha

variación, basados en observaciones reales. Las evidencias encontradas directamente en el campo, así como las obtenidas experimentalmente no parecen ser concluyentes en cuanto a cual es el proceso responsable del polimorfismo.

Uno de los principales argumentos en contra de la hipótesis básica de la escuela neutralista, es la aparente discrepancia entre los valores locales de las frecuencias génicas observados, y los que se pueden esperar como producto de un proceso al azar como la deriva génica, (Ayala, 1972). Actualmente la discusión entre las dos escuelas está centrada básicamente en explicar, no sólo el polimorfismo en sí, sino en delucidar los patrones que tal polimorfismo exhibe localmente, (Felsenstein, 1973). El hecho de que tal discusión se centre en este punto, ha generado que se incorpore una serie de fenómenos biológicos a los modelos; Las restricciones que ésto supone dificultan el tratamiento analítico de los mismos, la solución que se ha ensayado es el uso de computadoras, pues gracias a su enorme velocidad de cálculo, pueden simular situaciones que de manera analítica serían prácticamente intratables.

La construcción de modelos que contemplen los efectos geográficos del polimorfismo presenta, según Spieth (1979), "una

solución potencial al problema central de la genética de poblaciones. Esta idea está apoyada por una gran cantidad de bibliografía, que reporta la existencia de patrones polimórficos locales, y de numerosos gradientes (climas) en lo que se refiere a las frecuencias génicas, (Eudler, 1977; Brant, 1974; May, Eudler y McMurtrie, 1975).

Por su parte los defensores de la hipótesis neutralista, han desarrollado modelos que muestran que es posible producir patrones de polimorfismo local, cuando se simulan los efectos de la deriva génica, mutaciones neutras, y un cierto grado de migración, (Kimura y Ohta, 1971; Kimura y Maruyama, 1971; Ohta y Kimura, 1975). Hasta el momento la polémica no ha tomado un rumbo definitivo, pues al parecer ambas hipótesis son capaces de explicar casos particulares. En este contexto resulta de primordial interés el estudio de las condiciones bajo las cuáles es posible formar un patrón, estable desde el punto de vista geográfico, en las frecuencias génicas.

El principal interés del presente trabajo, es el desarrollo de un programa de simulación, de un sistema genético, con el fin de analizar comparativamente las dos principales hipótesis sobre las causas del polimorfismo a nivel local.

ANTECEDENTES

Históricamente el primer intento por explicar un patrón polimórfico desde el punto de vista geográfico, fue realizado por Haldane en el año de 1939, (citado en Felsenstein, 1978). En este modelo se contempla la existencia de una sola población local, que recibe constantemente el flujo de individuos desde una población mucho mayor. Todos los individuos inmigrantes son homocigotos para el carácter en estudio, y en el ambiente de la población a la que llegan son deletéreos. De manera que los inmigrantes permanecerán como una fracción muy pequeña mientras la tasa de migración sea lo suficientemente baja comparada con el régimen de selección local. En el caso de que la migración sea mayor que la selección, el alelo con máxima adecuación será eliminado.

Más tarde, durante la década de los cincuentas, Levene postuló un modelo en el que se contempla la existencia de más de un nicho ecológico disponible para la especie polimórfica en estudio. Fundamentalmente el modelo supone una población panmictica, con un número "i" de espacios disponibles. En cada uno de estos espacios existen valores particulares de adecuación para los tres genotipos del locus con dos alelos ($W_1:1:V_1$).

El propio Levene, (1953), estimó que la condición suficiente para que el polimorfismo exista es;

$$\frac{C_i}{W_i} > 1 \quad ; \quad \frac{C_i}{V_i} > 1$$

Donde C_i representa qué fracción de la población en su conjunto habita el espacio "i", y W_i, V_i son los valores de adecuación de los homocigotos (Levene destaca a tales espacios como nichos). Posteriormente Maynard Smith (1962), en consideraciones similares a las del modelo de Levene, postuló una situación en la cual el alelo A es dominante en todos los espacios, tal que $C_i/W_i = 1$, de modo que las condiciones suficientes del modelo anterior no se cumplen, así derivó unas nuevas condiciones de formación de polimorfismo para el caso $W_i=1$ en todos los valores de "i";

$$\frac{C_i}{V_i} > 1 \quad ; \quad C_i V_i > 1$$

A partir del modelo de Levene se han desarrollado prácticamente todos los modelos de la escuela seleccionista, incorporando primero la idea de deme estructurados, para simular unidades más pequeñas de reproducción. Maynard Smith, (1966) utiliza una población subdividida en unidades menores con reproducción panmíctica, las cuales transfieren a sus vecinos una fracción "m"

de individuos. El concepto de deme, en opinión de Wilson (1977), resulta de los más útiles en el campo de la genética, pues es la unidad de más fácil empleo en los estudios evolutivos a nivel poblacional.

Poco a poco los modelos se han construido a partir de consideraciones más realistas desde el punto de vista biológico. Christiansen (1974), estudió el comportamiento de un modelo con régimen de migración al azar. Levins y Mac Arthur (1966), modificaron el modelo de Levene, introduciendo el concepto de heterogeneidad ambiental en poblaciones infinitas. Por su parte Maynard Smith (1966), investigó los efectos de la selección de habitats, en un modelo básicamente igual al de Levene. Pollak (1974), estudia casos particulares donde alguno de los dos alelos se encuentra escasamente representado, encontrando que cuando el alelo es dominante su fijación está relacionada con el tamaño de la población.

La idea de la superioridad de los heterocigotos para explicar buena parte de los patrones polimórficos es analizada por Gillespie y Langley, (1974), quienes postulan que la protección de los heterocigotos pueda ser una forma de adaptación en un ambiente cambiante, estudiando en particular un ambiente con variaciones al azar.

Christiansen, (1975) analizó cómo es introducida la selección en los modelos, observando que se presupone que la selección actúa solamente en los adultos antes de la reproducción, de modo que ésta no se encuentra relacionada con el tamaño de la población. Propone un modelo alternativo, llamado de selección fuerte, en el cual la selección actúa sobre los cigotos durante la migración de éstos, relacionando así el régimen de selección con el tamaño del deme. Estos estudios son la base del trabajo de Karlin y Campbell, (1981), donde se estudia la selección de alguno de los dos alelos en su forma homocigota, a la luz de los modelos de selección débil y fuerte. Previamente Karlin, (1977), estudia teóricamente la protección de los homocigotos recesivos.

Por otro lado a partir de 1974 Gillespie realizó una serie de trabajos, en los cuáles se resume la mayoría de los aspectos teóricos del polimorfismo en poblaciones infinitas, resaltando el papel de la migración, y de los ambientes cambiantes espacial y temporalmente, (Gillespie, 1974, 1975, 1976, y 1981).

Swing (1979), comparó en condiciones de un ambiente cambiante los modelos de Haldane y Levene. Finalmente Spieth (1979) estudió, por medio de una simulación por computadora, el comportamiento en el equilibrio de los heterocigotos, en un ambiente en mosaico.

En lo referente al estudio de los gradientes geográficos del polimorfismo, Fisher estudió la propagación de un alelo en un gradiente de selección infinito. Más tarde el propio Fisher, en el año de 1950 publicó un trabajo sobre el comportamiento de una clina, donde existe selección sobre los homocigotos, este es un caso notable, pues fue la primera aplicación de las computadoras en el terreno de la genética de poblaciones, (citado de Felsenstein 1975). En esta misma línea de trabajo, los modelos analizados, en la actualidad mediante simulaciones por computadora, son mucho más realistas en cuanto a sus suposiciones, (Endler, 1977 ;May, Endler y McClurric, 1975).

Por su parte la escuela neutralista, ha tenido un desarrollo paralelo a la de los seleccionistas. Primero estudiando modelos de una sola isla, que representan la contraparte conceptual del modelo de Haldane, más tarde se incorporó el concepto de deme, y una tasa de mutación neutra desde el punto de vista adaptativo. Maynard Smith (1970), publicó un trabajo en el que se contemplan "n" demes, pudiendo obtener patrones polimórficos siempre y cuando los valores de migración sean pequeños. Fundamentalmente en todos los modelos neutralistas se encuentra una fuerte relación entre la diferenciación geográfica, y el tamaño de la población.

En el año de 1976, él publicó los resultados de sus estudios

sobre la distancia génica de las poblaciones en relación con el monto de la migración. Ohta y Kimura (1975), trabajaron sobre los aspectos teóricos del polimorfismo, en situaciones en las cuáles los mutantes son levemente deletéreos, incorporando teóricamente un proceso de selección negativa, con el cuál es posible mantener un patron polimorfico, cuando se presentan valores pequeños de migración, y una alta tasa de mutación. En lo referente a simulaciones con computadora resulta importante señalar el trabajo de Kimura y Maruyama (1971), en el cuál se muestra cómo una mutación neutra puede exhibir un patrón estructurado de polimorfismo.

A mediados del presente siglo, tal vez respondiendo a una necesidad de tipo metodológico, el famoso biólogo Austriaco L. von Bertalanffy, inicia el estudio formal de los sistemas generales, (Rabinovich, 1969). Muy pronto se incorporaron a esta disciplina científicos de diversas ramas, pues el análisis de sistemas es una buena alternativa cuando el objeto de estudio, por su propia complejidad, no se puede analizar por métodos tradicionales, tal es el caso de los sistemas biológicos.

En términos generales podemos decir que un sistema es el conjunto de elementos conceptuales o físicos que interactúan.

De acuerdo con Patten (1971), en el contexto de las ciencias naturales, un sistema es "un grupo de componentes físicos conectados o relacionados de tal manera que forman y/o actúan como una sola unidad", este concepto es fundamentalmente intuitivo, de modo que cuando se da una definición operacional de un sistema en particular, ésta está en función mas del observador que del objeto en estudio. Así cuando el sistema es complejo, nos vemos en la necesidad de hacer una serie de simplificaciones que nos permitan, sin deformar el sentido de la realidad, resaltar las características que de acuerdo con nuestros intereses sean más significativas del objeto estudiado.

Uno de los elementos básicos en la metodología del análisis de sistemas, es que resulta siempre más fácil estudiar un sistema complejo, cuando éste es subdividido en unidades más pequeñas sencillas de trabajar, (Rabinovich, 1969); Cuando una caja negra es dividida en unidades menores, no sólo es más fácil su descripción, sino que podemos construir hipótesis que nos permitan analizar los posibles mecanismos de acción de tal sistema, es decir transformamos la caja negra en una caja translúcida.

La investigación teórica de los sistemas está basada en la elaboración de modelos (Levins, 1968), este mismo autor los define como reconstrucciones de la naturaleza con fines de estudio. Fundamentalmente se pueden reconocer dos tipos de modelos:

- a) Los desarrollados a partir de una abstracción matemática .

y b) Los realizados por medio de la simulación del propio sistema con elementos que presenten un comportamiento análogo al del objeto de estudio.

La enorme cantidad de variables y de interacciones que presentan los sistemas vivos, produce lo que se conoce como no linealidad del fenómeno, que determina que la mayoría de los modelos matemáticos de sistemas complejos, resulten prácticamente insolubles. En este sentido el uso de modelos de simulación por computadora resulta sumamente ventajoso, pues por un lado reducen las dificultades técnicas que se encuentran en el tratamiento analítico, y por el otro su gran velocidad de cálculo y su enorme capacidad de memoria, permiten simular de un modo más simple las complejas relaciones que se establecen en los sistemas biológicos.

En el terreno particular de la genética de poblaciones, las simplificaciones que supone un tratamiento analítico, ha producido al igual que en otras ramas de la biología, que los modelos sean " más un ejercicio matemático de inspiración biológica que un verdadero análisis de los sistemas vivos ", (Levins, 1968). La construcción de modelos de simulación parece ser una de las alternativas más viables para superar la falta de realismo en los estudios teóricos.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1.- Elaborar un modelo de simulación, de un sistema genético.
- 2.- Analizar comparativamente, las dos principales hipótesis, que explican el mantenimiento del polimorfismo.

MATERIAL Y METODO

El presente trabajo consiste de dos elementos básicos, el sistema genético poblacional, el cual se simuló mediante un modelo de los llamados de bolas (stepping stone), y las condiciones en las cuales se desarrolla dicho sistema poblacional. Se considera un solo locus polimórfico con dos alelos, A y A', las expresiones fenotípicas de ambos alelos pueden o no, dependiendo del caso en estudio, tener un significado adaptativo, cuando éste es el caso, el alelo A será absolutamente dominante sobre A', de manera que se evita el polimorfismo obligado que se asocia con la heterocistia (Berger, 1976).

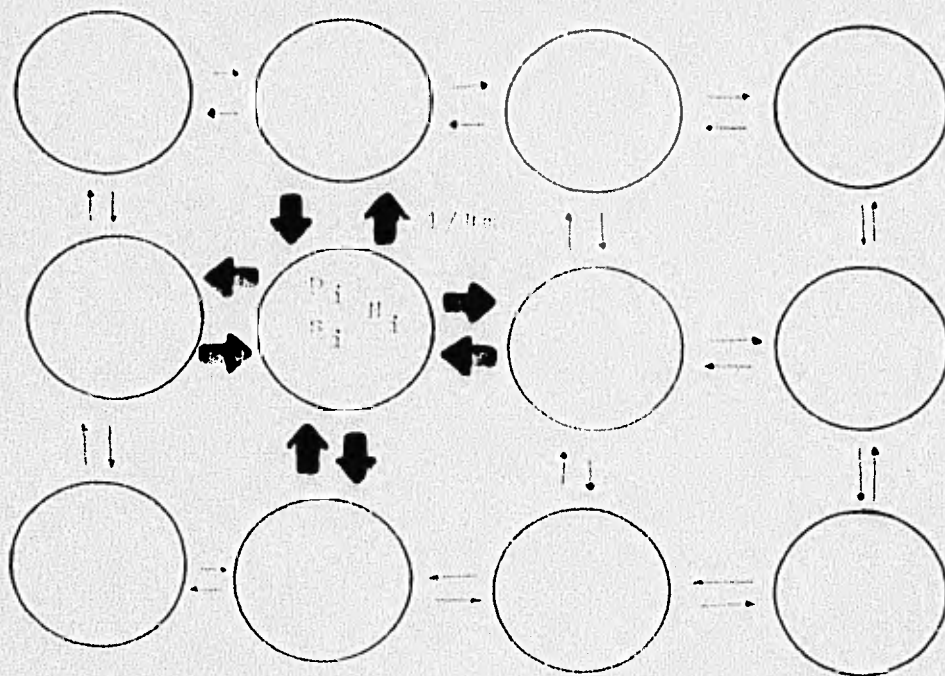
La población se encuentra subdividida en 100 unidades menores de reproducción al azar, o demes. El término deme, empleado por primera vez por Gilmore y Gregg en el año de 1939, (citado en Mayr, 1970), en la actualidad limita el empleo del término

alno población en más de un sentido. Comúnmente se asume la existencia de panmixia en las poblaciones; esto es un supuesto que simplifica enormemente el tratamiento analítico, y que en ocasiones corresponde de manera realista con poblaciones no muy extendidas, pero resulta más común que las poblaciones ocupen un área muy grande, mayor que la propia capacidad de migración de los individuos, entonces se puede decir que se encuentran aislados por distancia. El concepto de aislamiento por distancia fue introducido por Wright en el año de 1934 (citado en Kimura y Ohta, 1971), esto puede producir una diferenciación local de las frecuencias génicas aún y cuando la distribución de los individuos en el espacio sea homogénea.

Aún pues las demas existen en la naturaleza en un sentido probabilístico. En opinión de Wilson (1972), el concepto de deme es fundamental en el estudio de la genética a nivel poblacional, y los define como un grupo de individuos con una máxima probabilidad de interactuar en una parte de su ciclo de vida. Este concepto puede tener una equivalencia ecológica, en el terreno particular de la genética se refiere a un grupo de individuos con una máxima probabilidad de interactuar durante la reproducción.

La distribución en el espacio de las demas corresponde a un arreglo rectangular (fig. 1). La utilización de un arreglo

A



B

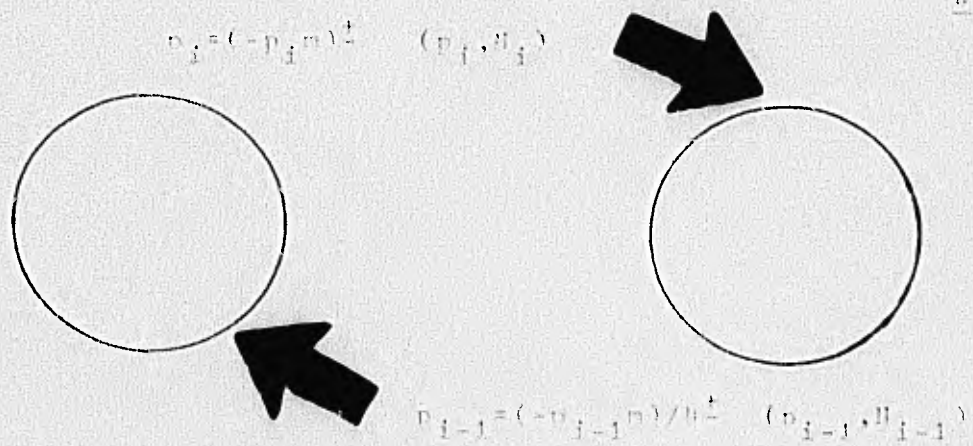


FIGURA No. 1 A) Arreglo espacial de los depósitos en forma de rectángulo. B) Interacciones entre dos depósitos, en el caso de que el valor $H_i = H_{i-1}$.

de este tipo en lugar de uno que permitiera un mayor número de interacciones entre los demas se decidió con base en las facilidades de cultivo que dicho arreglo presenta (en los trabajos de Endler, 1977 ; Eklund y Maynard, 1971, se encuentran arreglos hexagonales, y circulares). Cada uno de los demas presenta una frecuencia Hardy-Weinberg $p_1, (1-p_1)$, así como un valor N_1 que corresponde al número de individuos que habita cada uno de los demas, de manera que se pueden conocer las composiciones tanto fenotípicas como genotípicas locales. Finalmente dependiendo del caso en estudio, se tendrán los valores locales de selección S_1 . Recientemente Spieth (1979), introdujo la idea de los tassara para definir los grupos de ambientes con locales regimenes de selección, el empleo del término tassara resalta la naturaleza en mosaico que presenta el ambiente.

Globalmente la población presenta un valor promedio de las frecuencias génicas $p_1 = \sum p_1 / 100$, y un número total de individuos $N_1 = \sum N_1$. Una de las características más importantes de las poblaciones es que poseen un valor "m", que se refiere a la fracción de individuos que habitan fuera del deme donde fueron producidos, este valor varía localmente dependiendo de N_1 . Particularmente en esta simulación, el flujo de individuos se limita a los cuatro demas vecinos, a diferencia de otros donde un valor de flujo igual con 1 da como resultado que la población se com-

porte como una sola unidad panmictica (Spieth, 1979), mientras que en el presente modelo un valor $m=1$ de flujo significa que solamente se mueven los genes libremente entre los cuatro vecinos mas cercanos. Por así decirlo la difusión de propiedades de los demes es mas lenta que en otros modelos.

El valor "m" de flujo debe ser diferenciado de los valores de migración, y de dispersión (Endler 1977), quien piensa que ambos fenómenos están incluidos dentro del término flujo. Migración es el movimiento a gran escala que efectúan grupos de individuos, siguiendo rutas preestablecidas, y que por lo general mantienen aislados sus acervos genéticos. Por su parte la dispersión es el movimiento no direccional, que a pequeña escala realizan individuos. Mientras que se entiende por flujo génico el movimiento de genes, o complejos genéticos y su establecimiento en acervos alóctonos.

Las interacciones entre los demes vecinos están determinadas por el valor de flujo genico, tal valor dentro de la simulación presenta un componente aleatorio de variación, el cual se calcula con base en una varianza igual con $p_1(1-p_1)/2N_1$, y con una media igual con 0, este valor conocido como (p_1, N_1) , fue introducido por Wright en 1931 (citado en Merrell 1981), como se puede observar este valor esta en funcion de las propor-

ciones alélicas, y del tamaño del deme, siendo mayor mientras más pequeño sea este último. Los algoritmos empleados para simular es te proceso se encuentran en la figura No. 2.

Una vez que fueron calculados los valores de deriva y de flujo, se reagruparon los demes. Pese a que en el presente trabajo no se contemplan casos donde la única fuente de variación sea la deriva génica, en una simulación similar efectuada por el autor, se encuentra que es difícil producir un patrón polimórfico local, pues las oscilaciones debidas a la deriva génica son muy limitadas, sal vo en los casos donde las frecuencias Hardy-Weinberg son cercanas a 0.5, y el número de individuos es pequeño. En la figura No. 3 se muestran los resultados de tal simulación; el caso A se refiere a las propiedades de difusión que presentan los modelos del tipo "stepping stone" de dos dimensiones; cada uno de los números representa las frecuencias locales en una población subdividida en 25 demes (en la realidad no se pueden obtener valores mayores que 1, pero éstos fueron usados para resaltar las propiedades del sistema). En el caso B se simula una población de 10x10 demes, en la cuál la única fuente de variación es la deriva génica; el caso I muestra poca diferenciación local, pues el valor del producto $mN_1 = 2.5$, mientras que en el caso II el valor de tal producto es igual con 0.002. En ambos casos el valor de \bar{p} es de 0.52, y el número de individuos por deme es de 10.

Estos resultados son acordes con los obtenidos por Kimura y Maruyama (1971), quienes afirman que se pueden obtener marcadas

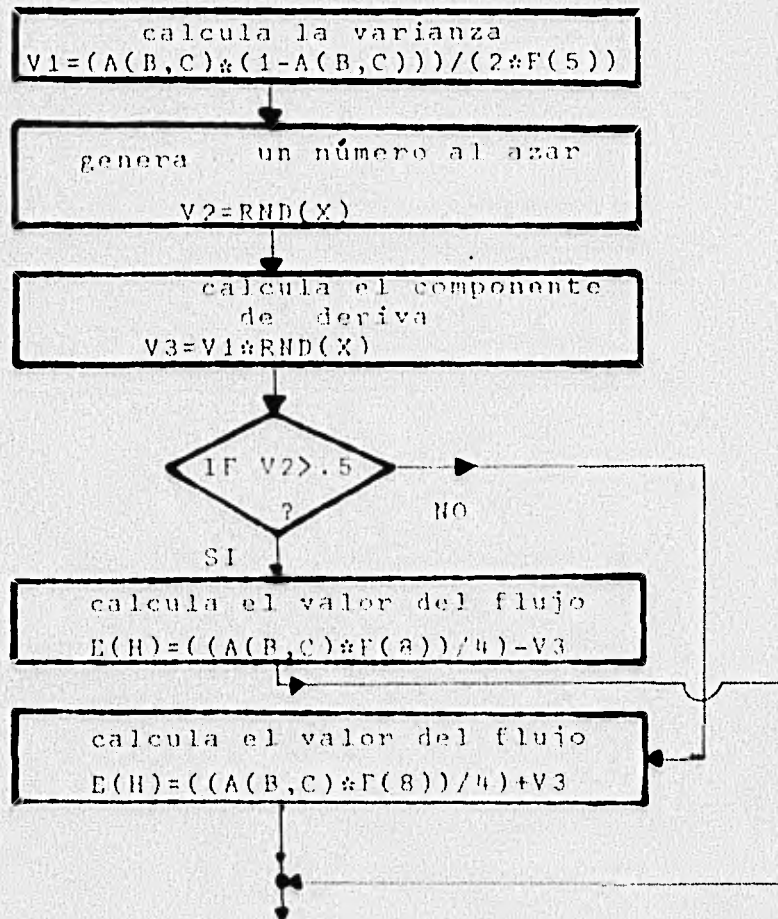


FIGURA No. 2 Algoritmos empleados para simular, la componente de deriva de Wright (p_i, N_i) . Donde $A(B,C) = p_i$, B, y C representan las coordenadas del deme "i", $F(5) = N_i$, $F(8) = m$.

0	0	0	0	0
0	0	1	0	0
0	1	2	1	0
0	0	1	0	0
0	0	0	0	0

0	0	0	0	0
0	0	2	0	0
0	2	3	2	0
0	0	2	0	0
0	0	0	0	0

0	0	0	0	0
0	0	2	0	0
0	2	5	2	0
0	0	2	0	0
0	0	0	0	0

T=2

0	0	0	0	0
0	1	2	1	0
0	2	4	2	0
0	1	2	1	0
0	0	0	0	0

T=4

0	0	0	0	0
0	1	2	1	0
0	2	2	1	0
0	1	1	1	0
0	0	0	0	0

T=6

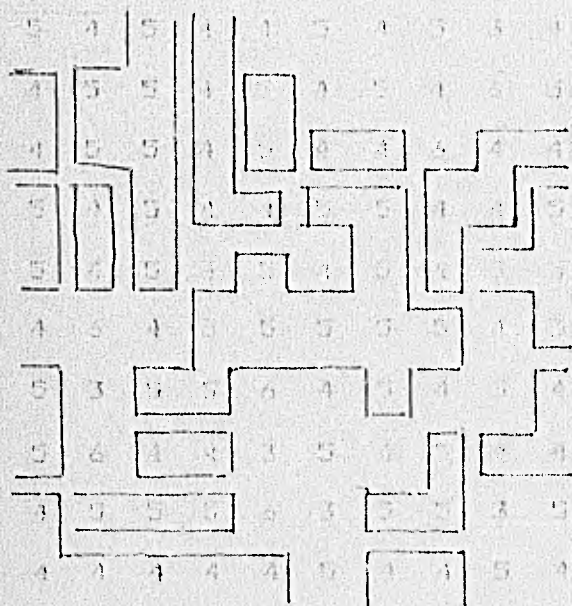
0	0	1	0	0
0	1	1	1	0
1	1	1	1	0
0	1	1	1	0
0	0	0	0	0

T=8

T=13

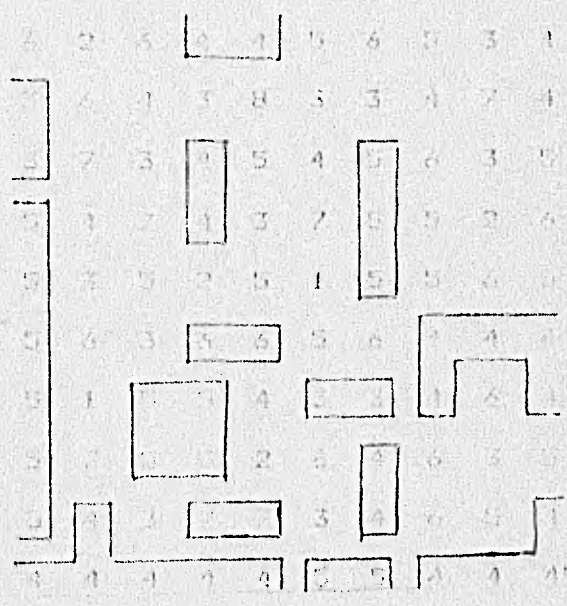
T=23

A



$mN_i = 2.5$

CASO I



$mN_i = 0.002$

CASO II

B

FIGURA No. 3 A) Simulación de una población subdividida en un arreglo de 5x5 demes, nótese la difusión, el valor "T" representa generaciones. B) Resultados de un modelo similar al empleado en el presente trabajo, la única fuente de variación es la deriva genética, en ambos casos T=500, $p_t = 0.52$.

diferencias locales cuando el valor de m es suficientemente escaso, de modo que el producto $mn_1 < 1$. En la simulación se emplea un mapa de frecuencias génicas pues, de acuerdo con Endler (1977), los indicadores de diferenciación presentan una serie de problemas. Tradicionalmente se emplea el valor \sqrt{F} como indicador de variación local, y se define de la siguiente manera;

$$\sqrt{F} = \sigma_p / \sqrt{p(1-p)}$$

Donde σ_p es la desviación estandar de las frecuencias génicas calculada a partir de todos los demes, y $\sqrt{p(1-p)}$ es la desviación esperada de los promedios locales p_i . De modo que mientras más grande sea la diferencia entre las frecuencias, mayor será el valor de F . El problema con este indicador, es que es posible obtener a partir de un mismo valor de \sqrt{F} , patrones que no necesariamente corresponden con una clara diferenciación local. Un indicador alternativo, es el uso de la correlación genética y su decremento con la distancia, pero se requiere que las localidades de diferentes valores estén espaciadas de un modo regular.

Finalmente, en base a las consideraciones anteriores, se elaboró un programa en lenguaje BASIC que se muestra en un apéndice. Dicho programa llamado U^THER/100, fue ejecutado en una computadora marca Burroughs modelo 7800, propiedad de la Universidad Nacional Autónoma de México.

RESULTADOS Y DISCUSION

1. Mutaciones Neutras.

Frecuentemente los patrones plomórficos que se presentan en la naturaleza, son explicados afirmando que el mecanismo responsable es el de la selección natural. En este caso de estudio, se pretende simular cómo, mediante la acción conjunta de la migración, la deriva génica, y la presencia de una presión de mutación para caracteres neutros, es posible obtener patrones geográficos de variación genética.

El sistema genético antes descrito se sujetó a una presión de mutación, donde μ es la tasa de mutación del estado alélico A hacia el A', y ν es la tasa de mutación en el sentido inverso, es decir, del estado A' hacia el A. El cambio global con respecto al tiempo, queda definido por las siguientes ecuaciones diferenciales:

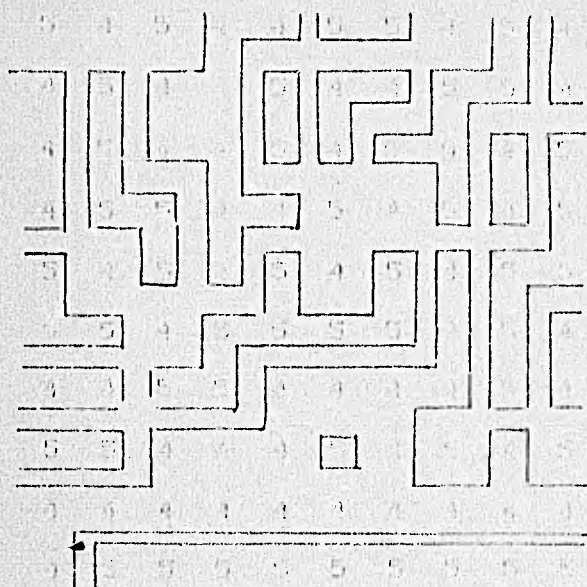
$$\frac{dp}{dt} = -\mu p \quad \text{y,} \quad \frac{dq}{dt} = -\nu q$$

Estos valores fueron introducidos en la simulación de la siguiente manera; cada generación se calculó a partir de las tasas de mutación, la cantidad de eventos (mutaciones en ambos sentidos) que se debían verificar; más tarde, se les asignó un lugar en el espacio al azar.

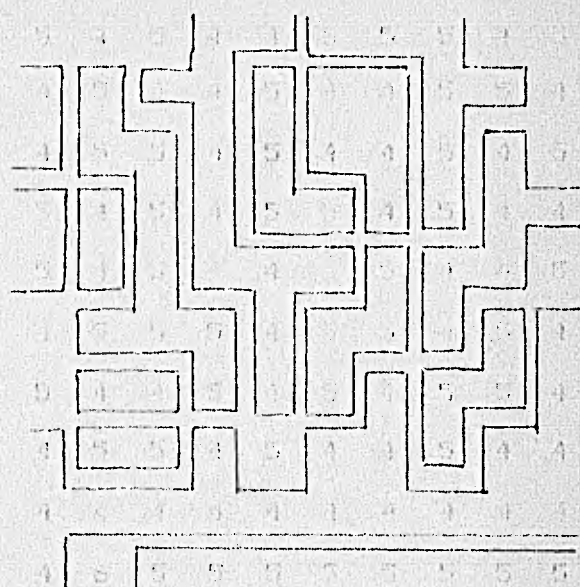
Este caso de estudio es básicamente similar a los de deriva génica, en dónde la condición para que se produzca un patrón polimórfico local, es que el producto mN_1 sea menor que uno. El efecto de las mutaciones en ambos sentidos se verifica como un cambio en el valor P_t hasta un punto de equilibrio, dónde $\Delta p = 0$. Para que el valor del producto mN_1 sea menor que uno, se requiere que el tamaño del deme sea enormemente pequeño, y que además el valor de flujo sea tan chico, que tal deme deberá prácticamente permanecer aislado de su entorno. En opinión de Kimura y Maruyama (1971), esta condición se puede presentar en la naturaleza en poblaciones de plantas con una baja capacidad de migración, pero según Merrel (1981) ésta condición, entre muchas otras, no es fácil de probar.

Entre los datos que presentan Kimura y Maruyama se encuentra un caso, dónde usando un modelo "stepping stone" con un arreglo de 200×200 demes, cada uno con 125 individuos y un valor de $mN = 0.2$, para que tal condición se verifique, el valor del flujo génico tendría que ser de 4×10^{-7} , de modo que éstos 125 individuos deben de permanecer aislados aproximadamente 5×10^5 generaciones; en mi opinión esta consideración es difícil de encontrar en la naturaleza.

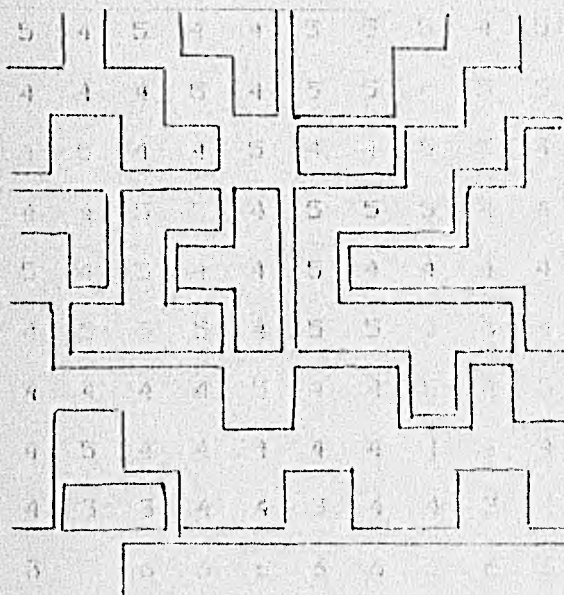
En las figuras 4 y 5, se muestran los resultados de la simulación de una población polimórfica, para un carácter neutro, desde el punto de vista adaptativo. Como se observa, se pueden obtener patrones polimórficos más marcados cuando se contempla una presión



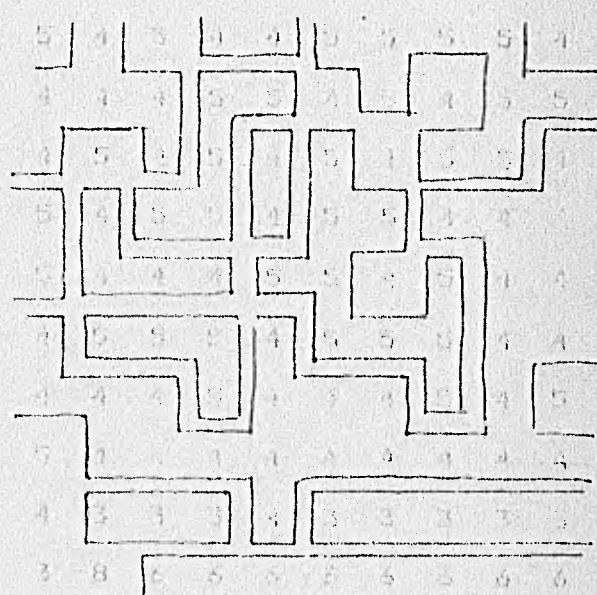
GENERACION = 26
 PROMEDIO DE (P) = 0.551



GENERACION = 51
 PROMEDIO DE (P) = 0.551

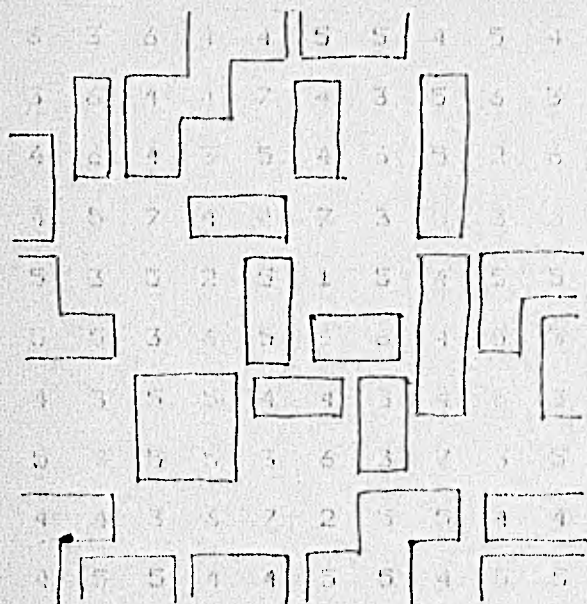


GENERACION = 76
 PROMEDIO DE (P) = 0.552

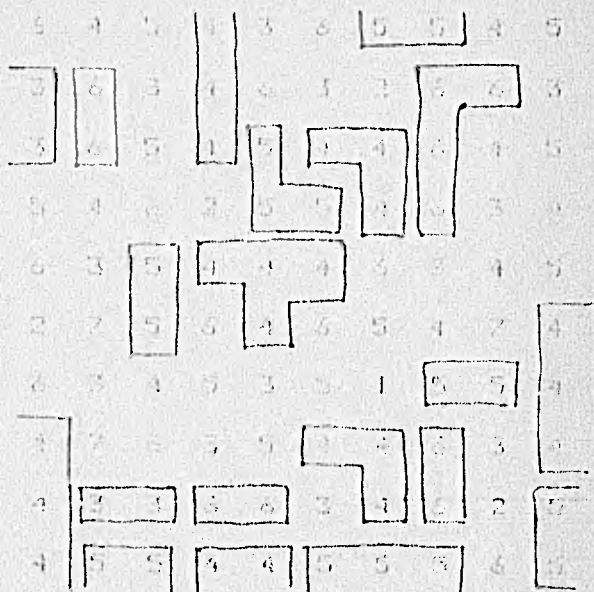


GENERACION = 101
 PROMEDIO DE (P) = 0.554

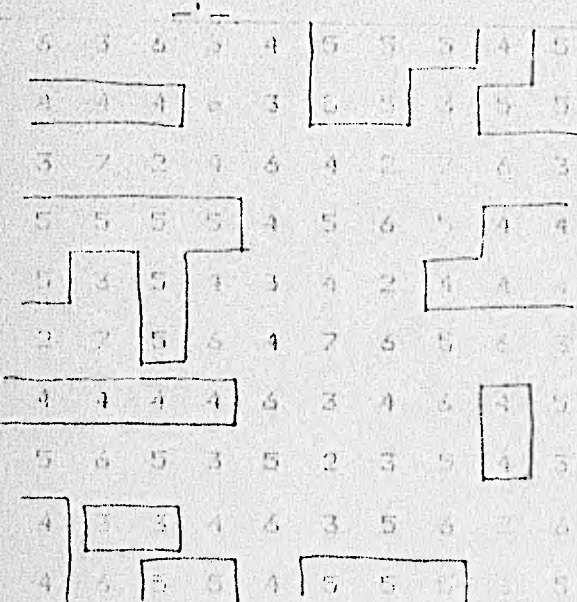
FIGURA No. 4 Simulación de una población subdividida en 100 demes, con mutación recurrente. Condiciones iniciales. $N_i=100$, $\mu=3 \times 10^{-5}$ mut./ind./gen, $\nu=1 \times 10^{-6}$ mut./ind./gen, $m=.015$, los valores altos en la parte inferior se producen por el efecto de orilla, de la propia simulación.



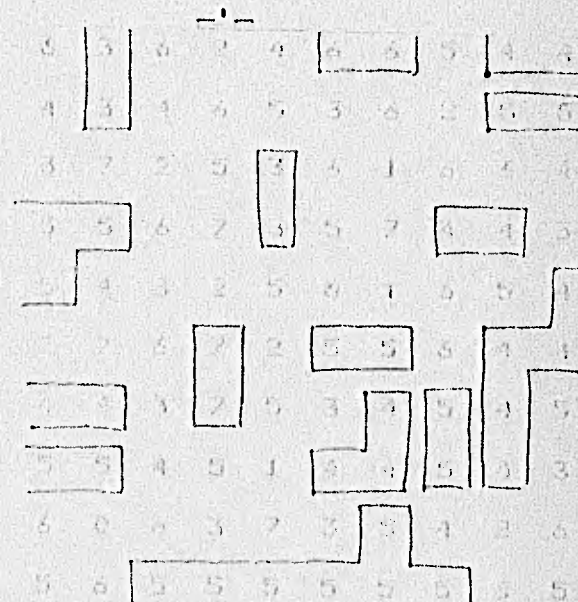
GENERACION = 25
 PRODUCTO DE (P) = 0.549



GENERACION = 51
 PRODUCTO DE (P) = 0.555



GENERACION = 76
 PRODUCTO DE (P) = 0.552



GENERACION = 101
 PRODUCTO DE (P) = 0.552

FIGURA No. 5 Condiciones iniciales iguales a las de la fig. anterior, salvo por el valor el producto $mn_1=0.15$, nótese la marcada diferenciación local, a nivel de demes.

de mutación; ésto es producto de que la diferenciación se acelera cuando en algunos demes aparecen mutantes en un sentido, y en otros aparecen mutantes en el sentido contrario. Por otro lado, en la figura No. 6 se muestra un aspecto a lo largo de la parte central del espacio simulado; en ella se puede observar una marcada diferenciación local a nivel de demes.

En las figuras se muestra cómo, a pesar de que se produce una fuerte diferenciación, ésta no presenta un patrón geográfico, de modo que si los demes no presentan en la naturaleza unos límites claros, tal diferenciación no puede ser considerada como rasgo local. Resulta importante señalar que a lo largo de toda la simulación se consideró que las proporciones sexuales en los demes eran iguales, de tal suerte que no existen diferencias entre el tamaño real y el efectivo de la población. El concepto de tamaño efectivo de la población es otro de los conceptos introducidos por Wright (citado en Kimura y Ohta, 1971), y se refiere al número de individuos que contribuyen genéticamente con la siguiente generación. Por otro lado, durante la simulación del sistema genético en condiciones de variación neutra, el tamaño de la población se consideró constante.

Uno de los más sólidos argumentos en favor de la hipótesis neutralista es, en opinión de Maynard Smith (1979), que predice que la velocidad de cualquier proteína debe ser constante. Un e-

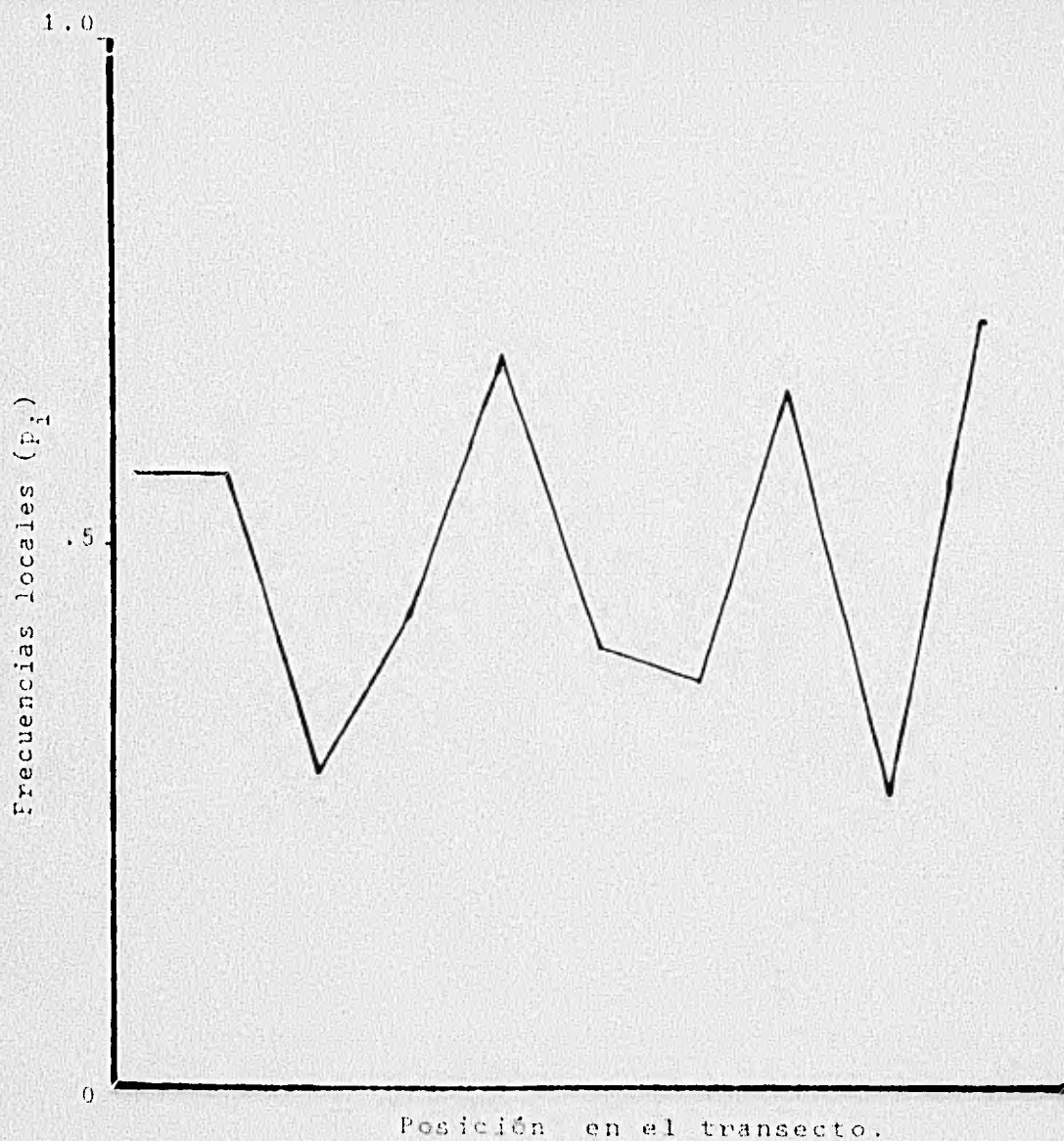


FIGURA No 6. Comportamiento de los promedios locales p_i a lo largo de un transecto sobre el area simulada. $\mu=1.5 \times 10^{-4}$ mutaciones/individuo/generación, $\mu=2.9 \times 10^{-5}$ mutaciones/individuo/generación, $N_1=10$, $m=.015$, $T=500$ generaciones $p_c=.56$.

TABLA No. 1 Relación entre la cantidad de heterocigosis y la función enzimática, nótese la diferencia entre los valores de heterocigosis totales y la presentada por las enzimas reguladoras.

(TOMADA DE Johnson, 1978)

CLASE DE REACCION	<u>Drosophila</u>	vertebrados pequeños	hombre
Sustrato variable	24%	22%	18%
Sustratos específicos			
Regulatorias	19%	14%	13%
No regulatorias	6%	6%	0.05%
<u>Loci</u> totales	16%	12%	7%

jemplo de esto es el de la hemoglobina y su velocidad de evolución, de acuerdo con este esquema, la constancia en las velocidades de evolución no dependen de la naturaleza funcional de la proteína en cuestión. En la tabla No. 1 se muestra que aparentemente sí existe una relación entre la cantidad de heterocigosis y la actividad metabólica de las enzimas, de modo que aquellas reacciones que afecten críticamente algún flujo metabólico, serán el sustrato más sensible de la selección natural, (Johnson, 1978); entonces, si el polimorfismo refleja alguna forma de selección, ésta se presentará predominantemente en enzimas reguladoras. Como se muestra en la tabla No. 1, las poblaciones naturales presentan una considerable variación a nivel de enzimas de control.

De acuerdo con Merrell (1981), la posición neutralista es muy "adaptable", en el sentido de que los supuestos sobre los que se apoya, son virtualmente imposibles de probar, tal es el caso de las tasas de mutación, migración, tamaño efectivo de la población, etc. En el contexto del presente trabajo, se puede afirmar que la condición $mN_1 < 1$, resulta suficiente para producir una diferenciación clara a nivel de demes, pero esta diferenciación no exhibe una permanencia temporal.

Finalmente, resulta difícil que las poblaciones presenten una estructuración tan cerrada. Como se mencionó anteriormente, los demes son unidades probabilísticas de máxima interacción entre los

individuos, pero dados los valores tan pequeños del producto mN_1 que se requieren para formar un patrón polimórfico, tales demas deben ser unidades fácilmente reconocibles en la naturaleza, o bien, ser extraordinariamente pequeños.

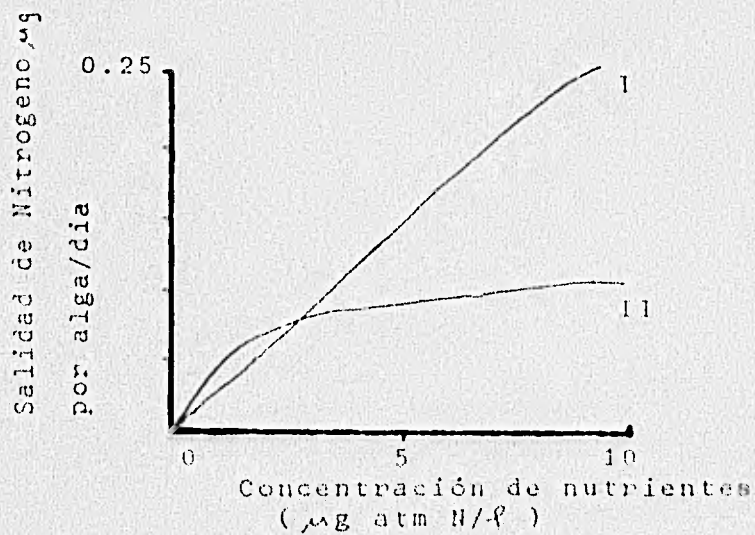
2. Selección Natural.

Del mismo modo que la utilización de supuestos difíciles de probar ha despertado críticas contra la hipótesis neutralista, la hipótesis seleccionista ha sido duramente criticada, pues en opinión de algunos autores, tal y como es usada la teoría de la selección natural en la actualidad, es "apenas mejor que la tautología", (Reed, 1981). Algunas de las críticas están centradas en los intentos por estudiar desde el punto de vista matemático, la teoría de la evolución; en opinión de Gould (1977), el problema radica en el manejo que se hace de la idea de la reproducción diferencial, pues en los estudios analíticos ésta está determinada en la memoria de una computadora, mientras que en la naturaleza la superioridad de un alelo sobre otro, se expresa como un proceso de reproducción diferencial. En este sentido, a lo largo de esta parte del trabajo, se tratará de definir la adecuación no de una manera numérica exclusivamente, sino relacionada a una realidad biológica, como los mecanismos de reacción de la enzima polimórfica, pese a que de cualquier modo, el valor de adecuación estará determinado

por el propio programa.

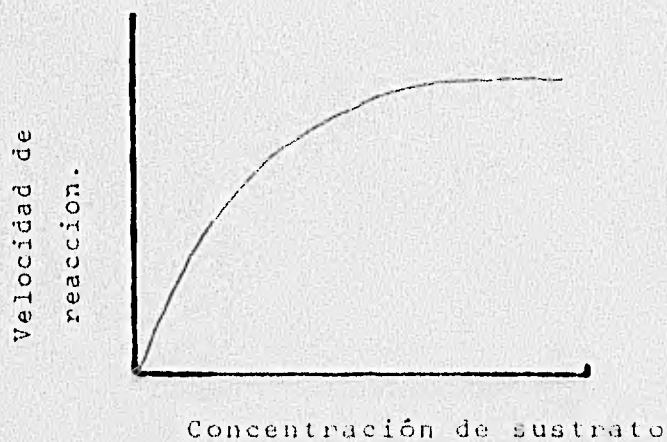
Una de las adaptaciones más claras que presentan las plantas acuáticas, es su velocidad de consumo de nitratos; se puede decir que ésta determina su velocidad de crecimiento. En la figura 7.a se muestran los resultados experimentales de un ensayo con dos diferentes tipos de algas; las del tipo I, que proceden de un ambiente característico, rico en nutrientes, y las del tipo II, provenientes de un ambiente pobre en éstos. Como claramente se observa en la figura, la tasa de consumo de nutrientes resulta igual a la gráfica de la velocidad de reacción contra la concentración de sustrato de una enzima con cinética del tipo cero, lo cual sugiere que una enzima de este tipo, es la responsable del control del proceso de asimilación del nitrato.

La incorporación de nitrógeno por parte de los productores, es de vital importancia en el ambiente acuático; se considera que junto con la cantidad de luz, la concentración de nitrógeno es el principal factor limitante del crecimiento del fitoplancton. Se reporta que en experimentos a corto plazo, pese a que la velocidad de salida de nitratos no corresponde exactamente con los valores de crecimiento, en la naturaleza algo semejante debe ocurrir; incluso en las simulaciones de ecosistemas marinos se emplea una función lineal entre el crecimiento del fito



a

Tomada de Steele (1976)



b

Tomada de Barrow (1981)

FIGURA No. 7 Comparacion de las velocidades de asimilación de nitrogeno, en funcion de la conc. de nitrogeno disponible, y la cinetica de reacción del tipo cero.

plancton y la concentración de nitratos (Steele, 1976).

Consideremos ahora una enzima hipotética, la cuál presenta dos formas, las cuáles llamaremos alfa y beta, una de ellas es una variante del tipo silvestre. Es bién conocido que la función de una enzima está íntimamente relacionada con la estructura terciaria de ésta, de modo que una mutación puede producir un cambio en tal estructura que se refleje en un cambio en la cinética de reacción. Supongamos que tal enzima es la que controla el mecanismo metabólico de incorporación de nitrógeno como NO_3 ; cada uno de los dos tipos de enzima tendrá una dinámica de reacción diferente.

La cinética de reacción de tipo cero está definida por la ecuación de Michaelis - Menten (Barrow, 1981):

$$V = \frac{V_m}{1 + K_m / [S]}$$

Dónde V_m es la velocidad máxima de reacción, K_m es la concentración de sustrato a la cuál la enzima presenta 1/2 de la velocidad máxima de reacción, y $[S]$ es la concentración de sustrato.

Una de las limitaciones más fuertes de los estudios evolutivos desde el punto de vista teórico, es que, de no ser por algu-

nas aproximaciones con varios loci, siempre se considera que el locus estudiado es el responsable de la totalidad del valor de adecuación del fenotipo. En este trabajo, se considera que la única variación que se presenta en los fenotipos, tiene origen genético y es el poseer uno de los dos tipos de enzimas, de manera que conociendo la concentración de NO_3 conoceremos la velocidad de incorporación de tal nutriente por parte de los dos fenotipos. Dada la relación entre la velocidad de consumo de nitratos y el crecimiento, el valor de la velocidad será proporcional al de adecuación, de modo que:

$$V_{\alpha} = \frac{V_{m_{\alpha}}}{1 - K_{m_{\alpha}} / \text{NO}_3} \quad \text{y,} \quad V_{\beta} = \frac{V_{m_{\beta}}}{1 - K_{m_{\beta}} / \text{NO}_3}$$

si $V_{\alpha} > V_{\beta}$ entonces:

$$W_{AA,AA} = 1$$

$$\text{y,} \quad W_{A,A} = V_{\beta} / V_{\alpha}$$

mientras que si se verifica que $V_{\alpha} < V_{\beta}$ entonces:

$$W_{A,A} = 1$$

$$\text{y,} \quad W_{AA,AA} = V_{\alpha} / V_{\beta}$$

Donde $W_{AA,AA}$ es el valor de adecuación relativo que presentan los homocigotos dominantes y los heterocigotos, mientras que el valor $W_{A,A}$ es el valor de adecuación que presentan los homocigotos recesivos. Como se mencionó anteriormente, en los casos donde los alelos tengan un valor adaptativo, A será absolutamente do

minante sobre A' ; los algoritmos empleados para calcular los valores de " W " se muestran en la figura no. 8.

El número de individuos en cada deme está determinado por los valores de la concentración de 10_3 , de manera que la dinámica de la población en términos de su crecimiento es denso-dependiente, donde la concentración de nitratos es el factor que regula directamente el tamaño de la población; así el número de individuos en cada deme se calculó en base a la siguiente función:

$$n_i = 99 ([10_3]) + 10$$

La relación entre la concentración y el número de individuos presenta la forma de una recta, bajo el supuesto de que la especie hipotética en estudio presenta un elevado valor de fecundidad, de manera que puede negar las oscilaciones del valor de " K " independientemente de su propia densidad. Protwell (1972) muestra algunos casos de denso-independencia, donde tal relación no tiene forma de recta.

La selección natural ($s = (1-W)$) no tendrá relación con el tamaño de la población; en este sentido, de acuerdo con Christiansen (1975), el presente trabajo será de los llamados de selección débil.

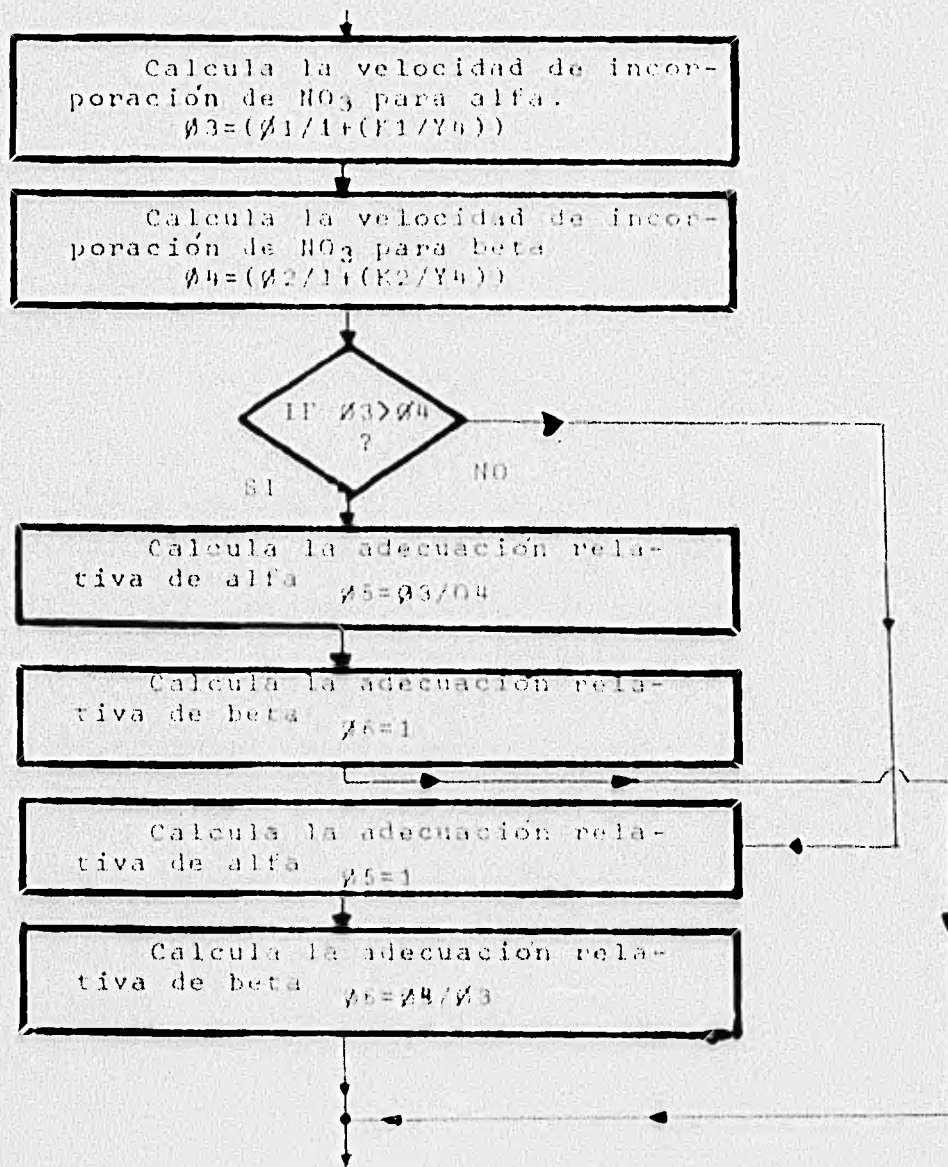


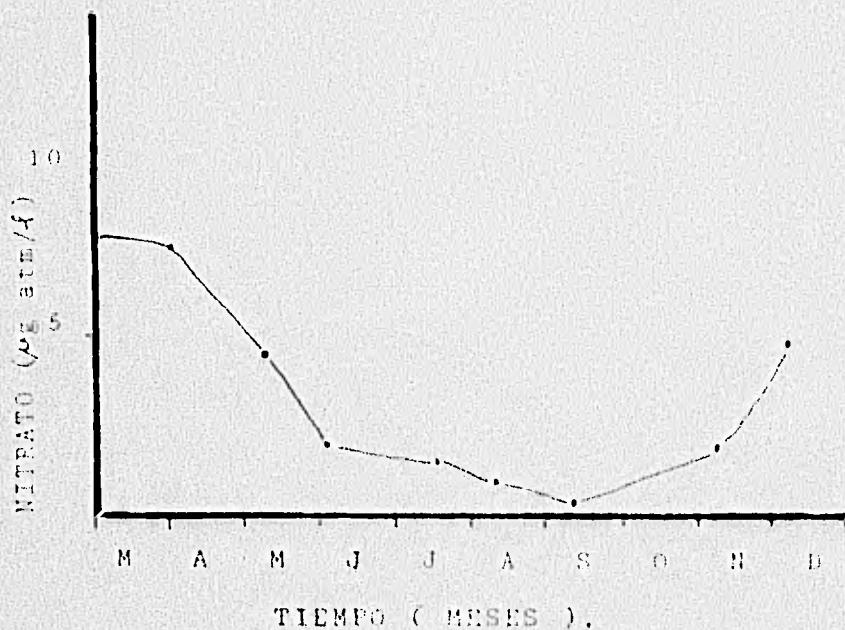
FIGURA No. 8 Algoritmos empleados para calcular el valor de adecuación relativa de las dos formas enzimáticas, Y_4 = concentración promedio de NO_3 durante el ciclo de vida.

3 SELECCION EN UN AMBIENTE CAMBIANTE

3.1 Variaciones temporales.

En los océanos templados, se presenta una marcada variación estacional en la concentración de nutrientes, tal variación se produce cuando se rompe la termoclina que separa las aguas profundas de las superficiales. En el otoño las aguas de la parte superior se enfrían aumentando su densidad, ésto produce una circulación en sentido vertical que libera los nutrientes atrapados por la capa profunda. Estos se acumulan en esta zona, pues en ella no existen condiciones para que sean utilizados por los productores (Steele, 1976).

En la figura No. 9 se muestran las variaciones en la concentración de NO_3 , que se presenta a lo largo del año en el Mar del Norte. Como se mencionó anteriormente, una de las principales limitaciones para el crecimiento de las poblaciones vegetales en el medio acuático, es la producida por la cantidad de energía luminosa, el efecto conjunto de las variaciones anuales en la concentración de nitratos, y de las que presenta la luz, es la producción de dos crecimientos explosivos de las poblaciones del fitoplancton.



Tomada de Steele (1976).

FIGURA No. 9 Variaciones estacionales de la concentración de NO_3 en la capa superficial en el Mar del Norte, pese a que faltan los registros de enero y febrero, se pueden esperar aumentos en la conc. pues la mezcla vertical continua, y las condiciones de iluminación no son las adecuadas para el primer crecimiento explosivo del fitoplancton.

Con el objeto de simplificar la simulación de este fenómeno, se eliminó el factor iluminación, y se generó un pulso senoidal de la concentración de NO_3 , con una frecuencia de 6 meses. De esta manera se simularon por un lado las variaciones en la concentración de nitratos, y por el otro los dos crecimientos explosivos del fitoplancton. En la figura No. 10 se muestran los algoritmos para simular lo anterior.

De esta manera se pueden conocer los valores de la concentración de nitratos semanalmente, que a su vez determinan el tamaño de los demes. Substituyendo los valores de la concentración en la ecuación de velocidad de reacción se determinan las adecuaciones relativas de cada una de las formas enzimáticas.

La amplitud de las variaciones en la concentración de NO_3 fue tomada de los valores reportados por Steele (1976), para el Mar del Norte, las oscilaciones fueron de 10 hasta $0 \mu\text{g atm}$ de N como NO_3/f . A lo largo de estos ensayos se consideró el efecto de la deriva génica la cual actuó de manera más notable en los períodos en los cuales el tamaño de la población fue pequeño.

Las condiciones para que se presente polimorfismo en este modelo son; que para ningún rango de variación de la concen-

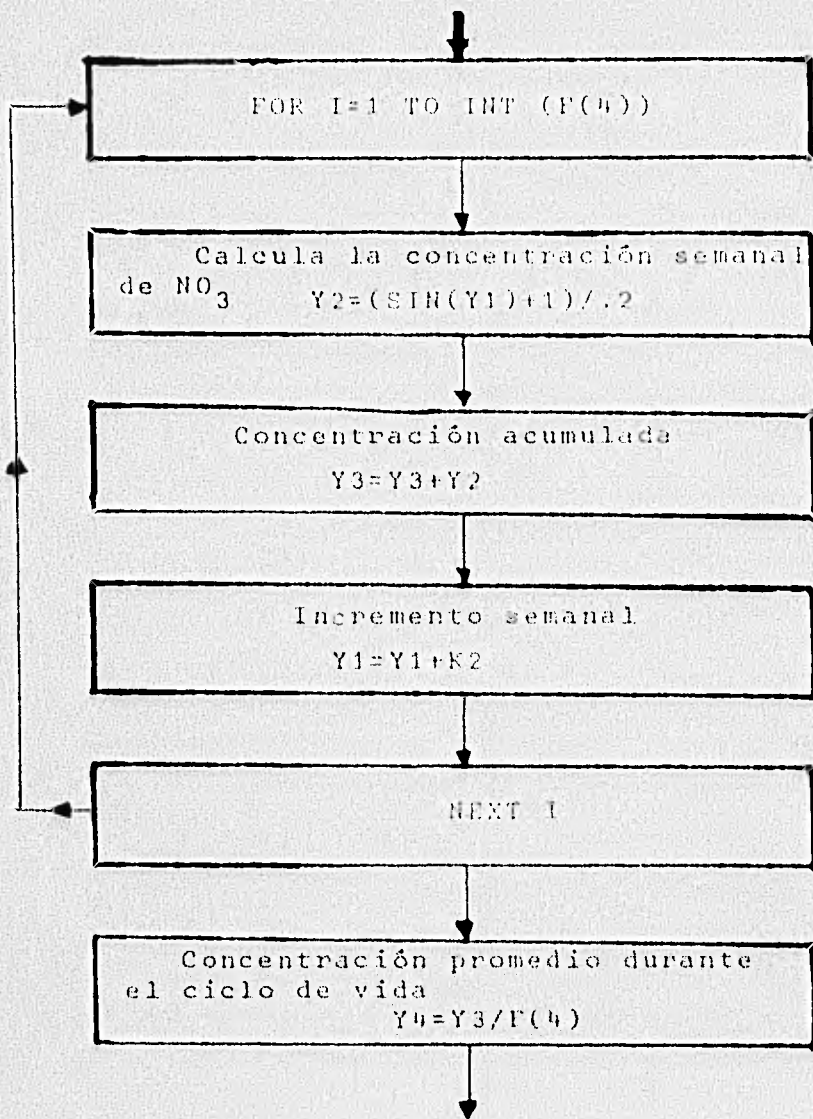


FIGURA No.10 Algoritmos empleados para calcular la concentración promedio de NO_3 durante el ciclo de vida del organismo hipotético, $F(4)$ = duración del ciclo de vida, $K2$ = Incrementos semanales de la concentración, calculados a partir de $(365.25/40) \times ?$

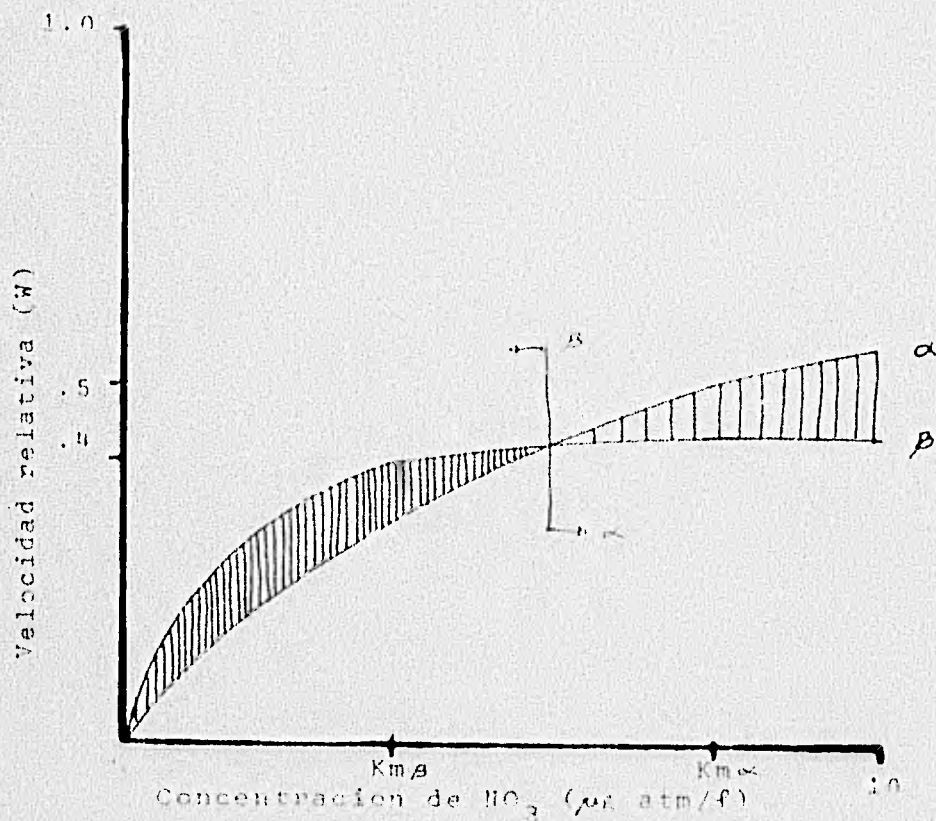
tración de nutrientes alguna de las formas enzimáticas tenga valores de adecuación relativa superiores a los de la otra, esto es, que para alguna concentración tenga adecuaciones relativas de 1, de manera que se presentara polimorfismo siempre que exista un rango de valores de concentración "a", "b" tal que:

$$\int_a^b \frac{V_{m1}}{1+K_{m1}/[NO_3]} d[NO_3] > \int_a^b \frac{V_{m2}}{1+K_{m2}/[NO_3]} d[NO_3]$$

Y que exista otro rango donde se verifique lo contrario, los valores K_{m1} , y V_{m1} pertenecen indistintamente a cualquiera de las formas enzimáticas. Lo anterior resulta sumamente interesante, pues las enzimas mutantes pueden tener una superioridad sobre la forma silvestre en algunos rangos de concentración de nutrientes, lo que produce que la especie sea polimórfica. Por otro lado en ocasiones en que alguna de las formas no presenta superioridad sobre la otra, la forma con bajos valores de adecuación poco a poco será eliminada. Otha y Kimura (1975), estudiaron un caso donde se contempla lo anterior, introdujeron mutantes levemente deletereos, de modo que la selección natural poco a poco tiende a eliminarlos, la condición fundamental para que se presente polimorfismo es que la tasa de mutación de la forma silvestre hacia la variante sea lo suficientemente grande para compensar el efecto de la selección.

En la figura No 11 se muestra en forma gráfica las condiciones para el mantenimiento del polimorfismo en el presente trabajo, las áreas sombreadas son las zonas donde alguna de las dos formas enzimáticas es superior a la otra, el balance de adecuaciones a lo largo del rango de variación del nitrato determina el punto sobre el cual oscilarán las frecuencias génicas.

Los resultados de un ensayo se muestran en la tabla No. 2, como se puede observar los valores del área bajo la curva para las ecuaciones de cinética enzimática son prácticamente iguales para las dos formas, tales áreas son los valores de adecuación absoluta que presenta la especie hipotética en estudio. En la figura No. 12 se muestran los resultados de la tabla No. 2 en forma gráfica, durante el ensayo se utilizaron enzimas con una cinética parecida, una de las formas se encuentra mejor adaptada que la otra en rangos de concentraciones iguales, es decir que temporalmente ambas especies predominan durante la mitad de un ciclo, como se observa una de las formas esta sujeta a presiones de selección mayores que la otra. El hecho de que el ambiente sea más severo con la forma alfa determina el punto de oscilación, como se muestra en la figura No. 13, en donde se observan las variaciones¹ a lo largo de un año de los valores p_t , en los valores iniciales son $p_1 = .99$ en todas las "j", con lo cual se pretenden simular las condiciones de aparición de





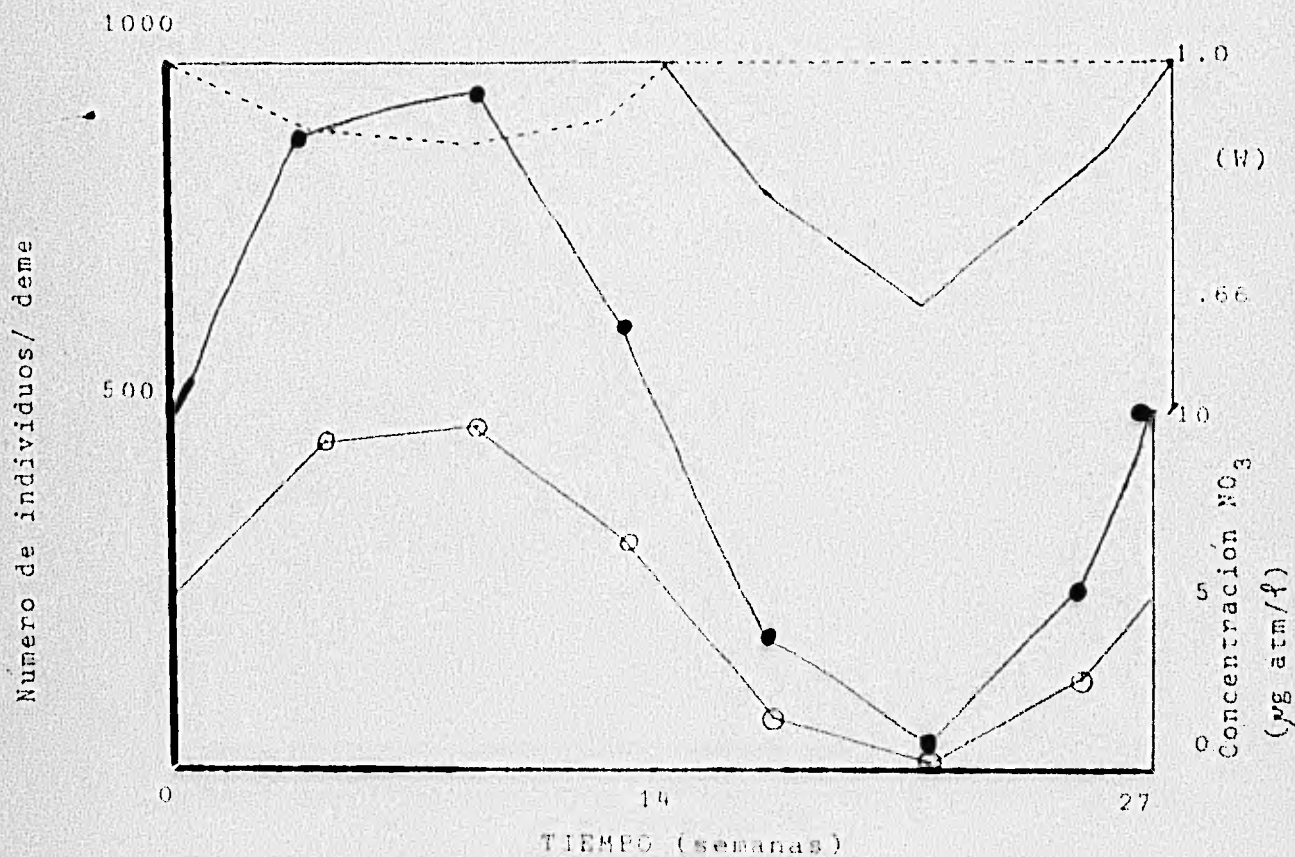
-  Area de adecuación máxima forma beta
 Area de adecuación para la forma alfa
 α $Km = 7.8$, velocidad relativa = 1
 β $Km = 3.5$, velocidad relativa = 0.8

FIGURA No. 11 Comportamiento de las adecuaciones relativas de las dos formas enzimáticas en función de la concentración, el punto donde se cruzan ambas curvas representa el cambio de adecuaciones.

TABLA No. 2 Resultados de la simulación de un ciclo anual de variaciones en la concentración de NO_3 , nótese lo parecido de los valores de las áreas bajo las curvas de cinética enzimática de las dos formas.

COND. (103)	INDICENE	WALFAD	W(BETA)
5.000005	505	193450508179	1
7.2152119626	711	1	184325151163
9.1091091855	911	1	190525127350
9.9500223275	995	1	199090230432
9.6384672533	949	1	189534485482
8.7507814828	838	1	172018877131
6.12517877998	638	1	12292572057
3.9580221230	392	123709439085	1
1.7315978937	132	104759855371	1
0.35588873657	45	0.7001275113	1
0.2521055790	15	0.6475305365	1
0.2627624205	21	0.7438111387	1
2.5761562843	257	102728097591	1
4.18755303425	492	0.7866202277	1

CONDICIONES: 103 100 100
 VELOCIDAD MÁXIMA = 1 0.125
 K (1/2 VELOC. MÁX) = 1 3.5
 ÁREA BAJO LA CURVA = 3.5366
 ÁREA BAJO LA CURVA = 3.5362



Número de individuos/deme —●—
 Concentración de NO₃ —○—
 (W) alfa (Km=7.8 , Vm=1) ———
 (W) beta (Km=3.5 , Vm=0.67) - - - -

FIGURA No. 12 Representación grafica de los resultados de la simulación que se muestra en la tabla anterior.

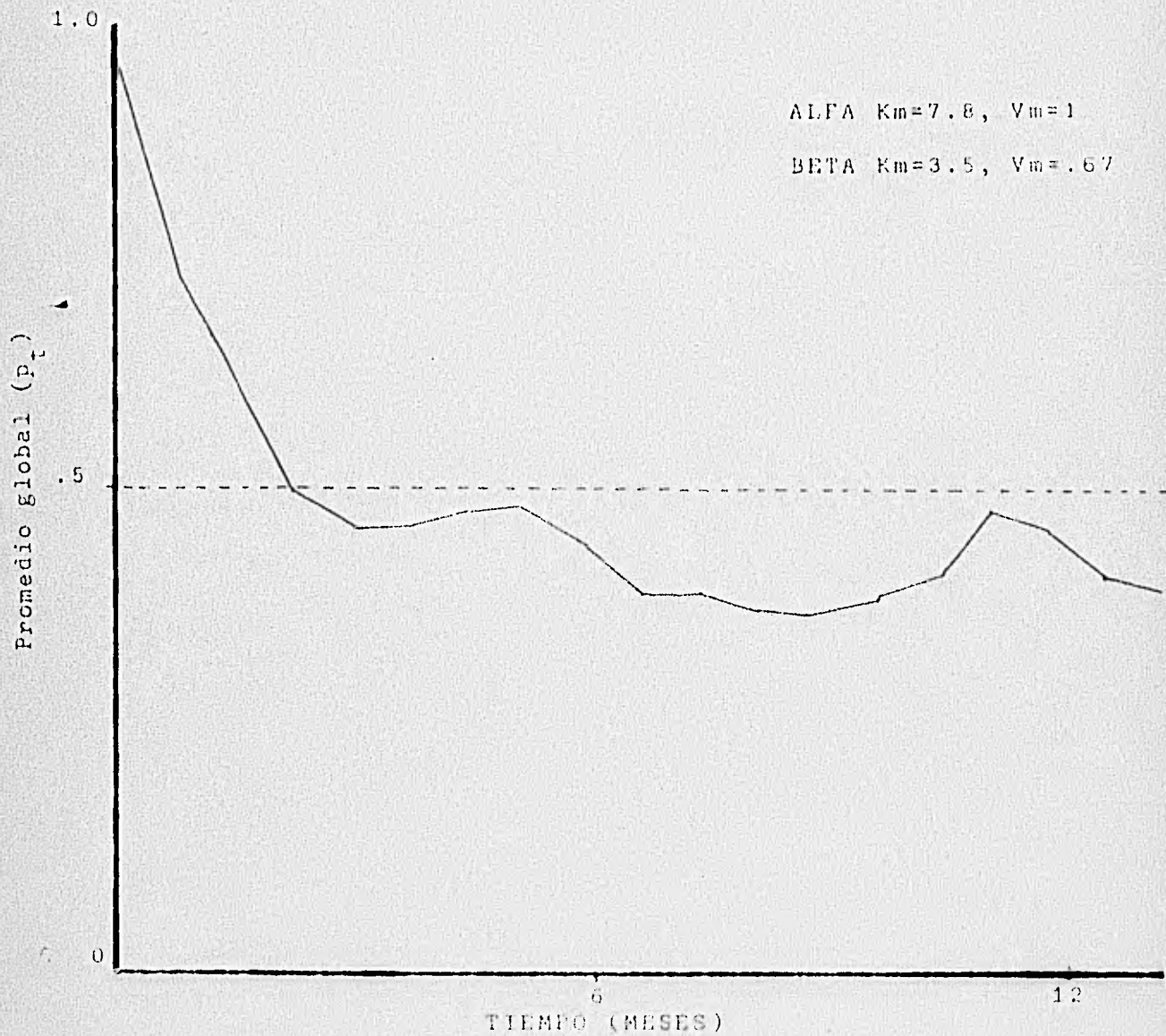


FIGURA No. 13 . Cambio de los valores promedio globales p_t en función del tiempo, en las condiciones iniciales se pretende simular la aparición de la forma beta.

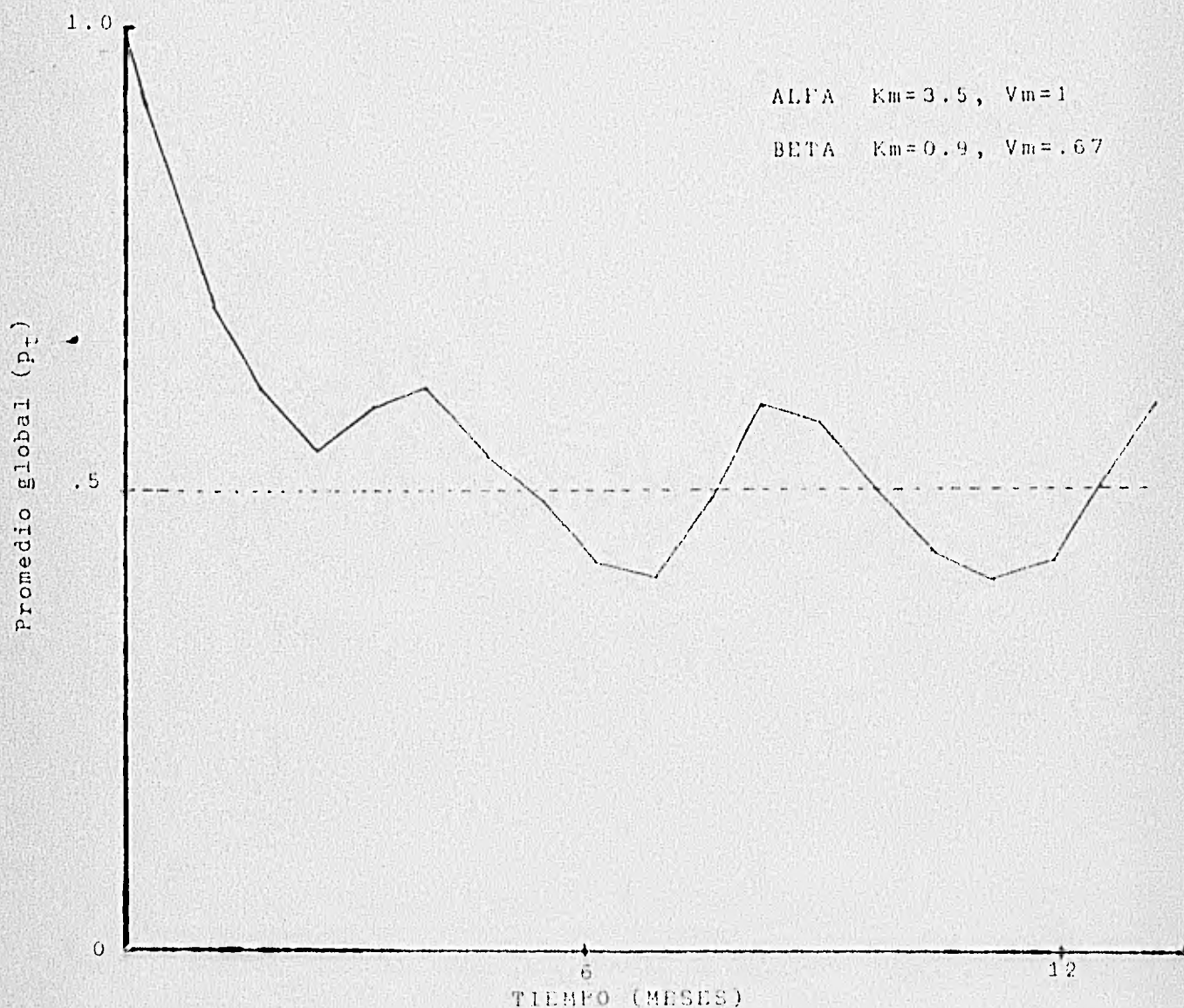


FIGURA No. 14. Comportamiento de los promedios globales p_t en función del tiempo, las condiciones en las cuales se verificó este ensayo son básicamente iguales a las de la gráfica anterior, en ambos casos la duración del ciclo de vida fue de 3 semanas.

la forma mutante, que en este caso resulto mejor adaptada al ambiente en terminos globales. Un caso muy similar al anterior se muestra en la figura No. 14 solo que tal y como se puede observar se presentan oscilaciones en el valor de p_1 alrededor de .5, ésto quiere decir que a lo largo de un ciclo semestral ambas enzimas estan igualmente adaptadas, la selección actúa con la misma severidad para los dos fenotípos, la mayor amplitud de las oscilaciones es producto de que a lo largo de un ciclo las adecuaciones de cada una de las enzimas son más marcadas, por así decirlo se reparten los recursos de una manera mas clara.

El usar durante las simulaciones valores iniciales de p_1 es para representar lo que sucede cuando la forma mutante es introducida, por supuesto, si esta es deleterea ésta será eliminada, así que los casos más interesantes, son aquellos en donde la forma nueva presenta alguna ventaja sobre la silvestre.

Resulta sumamente importante señalar que las modificaciones temporales en las frecuencias génicas, actúan como "memoria" del propio sistema genético, (Levins, 1968), así pues dependiendo del rigor de la selección, y de la duración del ciclo de vida, tale "memorias" actuarán a corto o a largo plazo. Por ejemplo si el organismo presenta un ciclo de vida corto, éste podrá seguir mediante un cambio en sus frecuencias génicas, las

variaciones que presente el medio ambiente, por supuesto una desventaja es, que tal organismo responderá de la misma forma a variaciones aleatorias que el medio presente. De modo que una adaptación colateral al propio polimorfismo, es tener una estrategia óptima tal que le permita a dicho organismo diferenciar entre el "ruido, y la propia señal".

En el presente trabajo se considera un ciclo de vida largo aquel que tenga una frecuencia mayor que las propias oscilaciones del medio. Un ciclo de este tipo tiene como desventaja que "filtra la información" acerca de las variaciones ambientales. Así por ejemplo una generación puede estar sujeta a un medio tal, que requiera modificar sus acervos genéticos de acuerdo a las necesidades actuales del entorno, así la siguiente generación estará adaptada para las condiciones del pasado. Esta es una memoria a largo plazo que sólo responderá cuando las variaciones sean mayores que el propio ciclo de vida.

En la figura No. 15 se muestra el efecto que tiene una variación en en la actividad enzimática, en la "memoria" del sistema genético, nótese como a medida que se incrementan los valores de la constante K_m de la forma alfa, el sistema deja de responder a las fluctuaciones en la concentración de nutrientes, pues el rango en el cual es más eficiente la enzima alfa

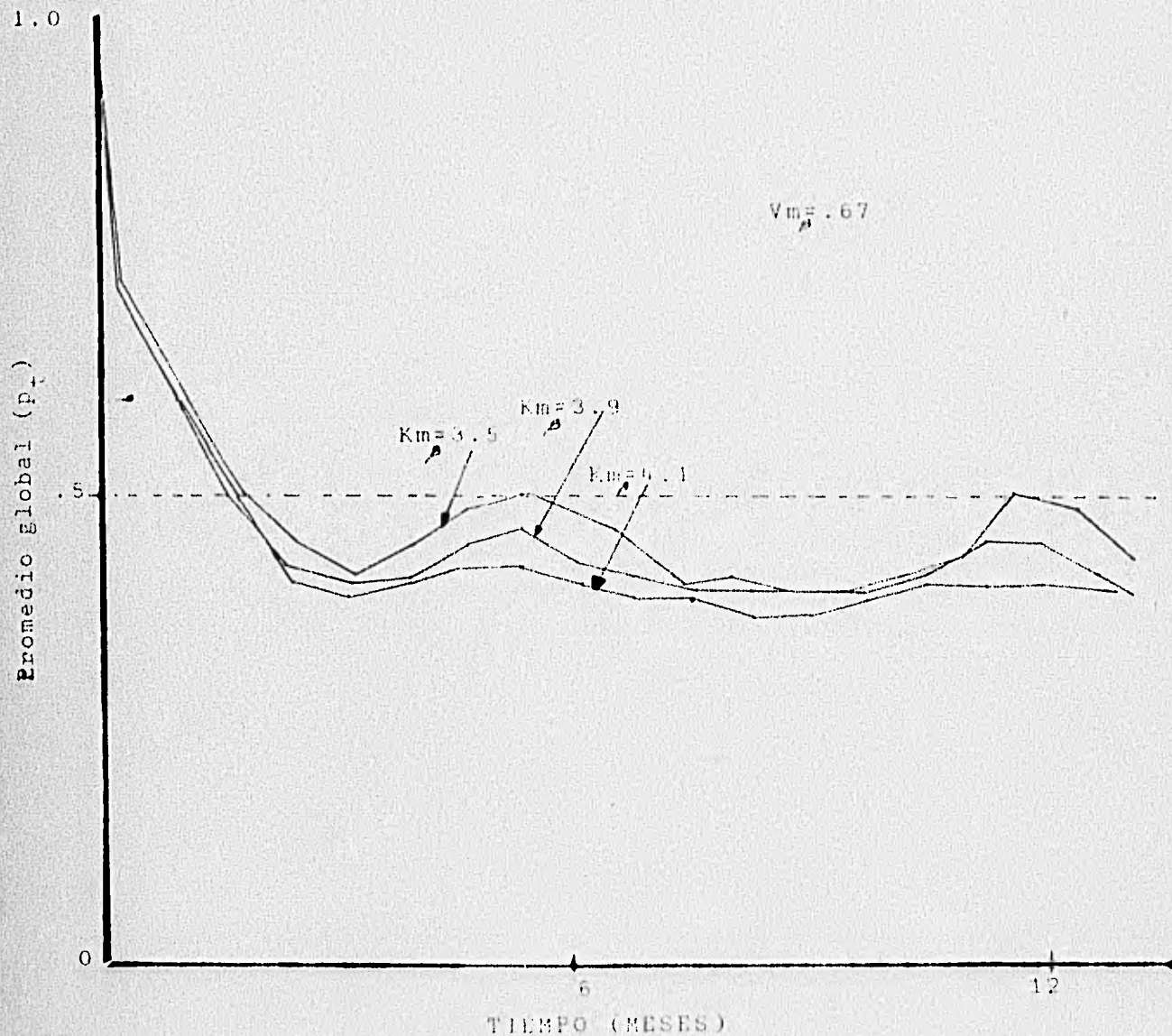


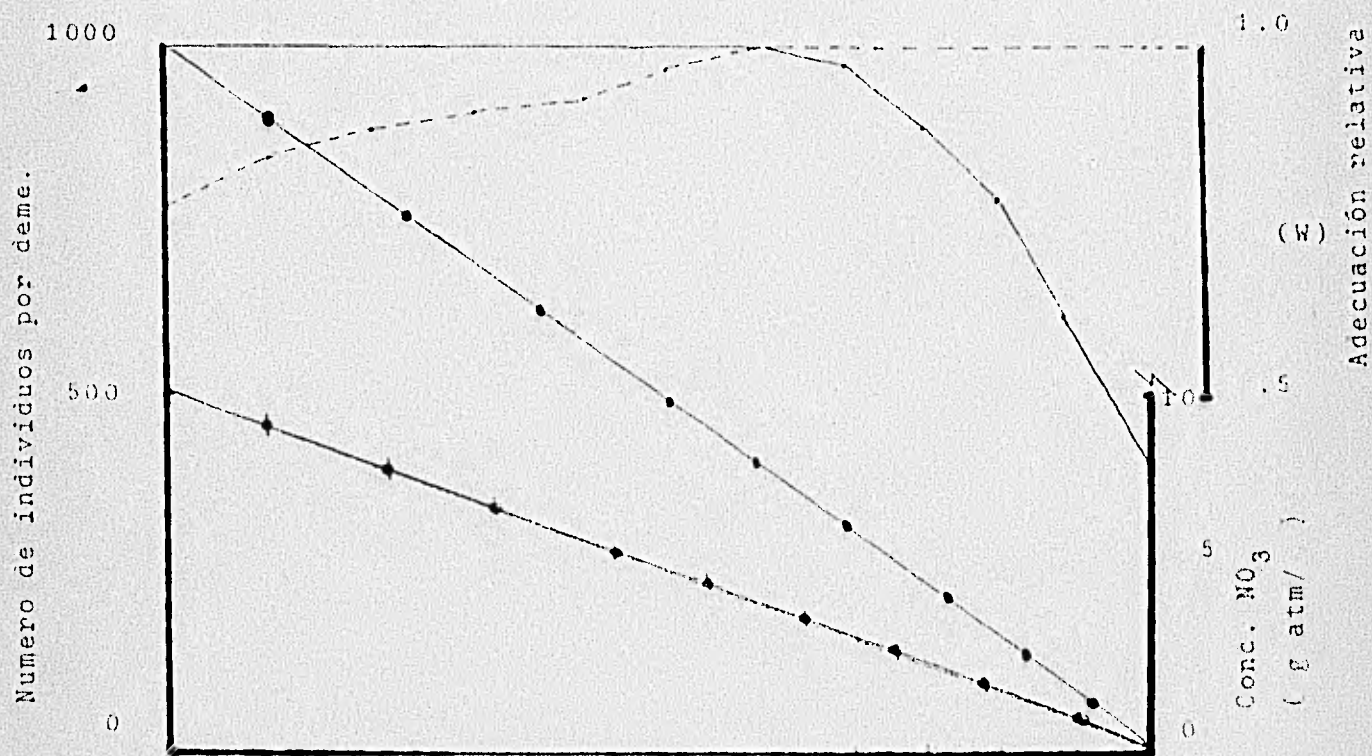
FIGURA No. 15. Variaciones en el comportamiento del valor p_t en función de la actividad enzimática, la forma ALFA permanece constante $K_m=2.8$, $V_m=1$, inicialmente el valor p_t fue igual con .99

son menores, de modo es que pierde la capacidad de responder. En las simulaciones presentadas anteriormente se emplearon ciclos de vida cortos, de 3 semanas.

El estudio de las variaciones temporales en las frecuencias alélicas, es sin duda uno de los campos más prometedores, en el terreno de la genética de poblaciones (Maynard Smith, 1979), pues si se comprueba un cambio en las frecuencias génicas relacionado con un cambio en las condiciones medio ambientales, será un argumento de enorme valor para los defensores de la hipótesis seleccionista, por supuesto esta investigación debe estar dirigida a organismos con ciclos de vida cortos, como los componentes del fitoplancton, con el fin de que estos sean capaces de responder a las variaciones que el medio presenta.

3.2 Variaciones espaciales.

Generalmente las variaciones en el medio ambiente no se presentan como cambios abruptos, en regiones bien diferenciadas, estos cambios se presentan en forma de un gradiente más o menos suave, salvo en raras ocasiones (Endler, 1977), tal es el caso de la concentración de NO_3 cuando se efectúa un transecto perpendicular a la línea de costa (Riley y Chester, 1971). De modo que las especies a lo largo de un gradiente ambiental en-



Posición en la clina.

Número de individuos/deme ϕ
 Concentración de NO₃ ●
 (W) ALFA (Vm=1, Km=3.9) ———
 (W) BETA (Vm=1.67, Km=0.9) - - - -

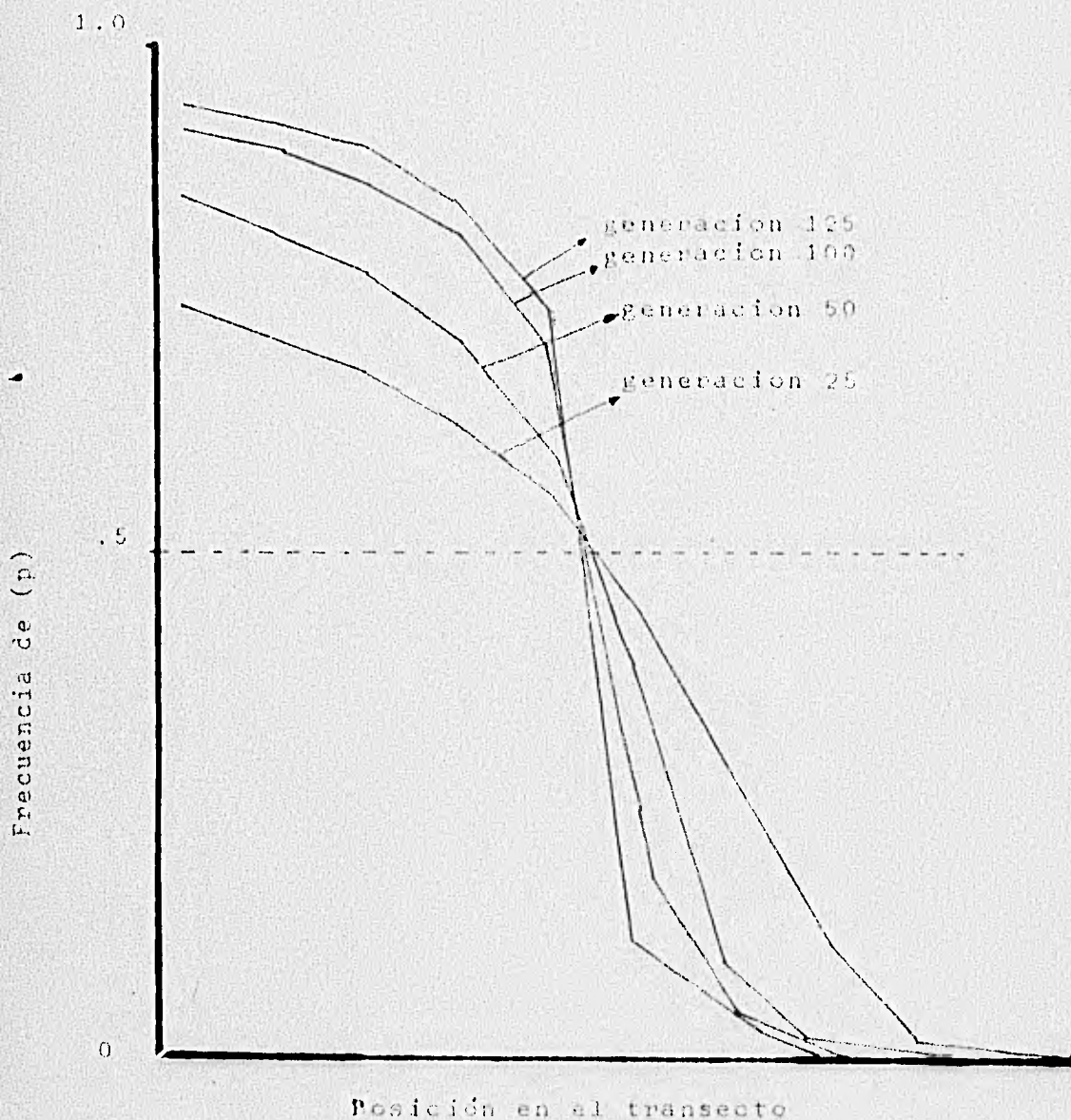
Figura No 6. Relación entre la concentración de nitratos, el número de individuos en los demes, y las adecuaciones relativas de las dos formas enzimáticas a lo largo de un transecto.

cuentran, por así decirlo una zona donde se desarrollan mejor, las curvas de abundancia de las especies a lo largo de una clina reflejan las "preferencias" de ésta, la apariencia general de esta curva está determinado por el balance de la sobrevivencia y la mortalidad. En el caso de nuestra especie hipotética, cuando no está sujeta a competir con otras especies, ni a ser depredada diferencialmente, presentara una gráfica de densidad a lo largo del gradiente de concentración de NO_3 con forma de recta, en la figura No. 16 se muestran los valores de densidad a lo largo de un transecto que corre en el mismo sentido del gradiente, en la parte superior de la misma figura se pueden observar las variaciones de las adecuaciones relativas de ambas formas enzimáticas a lo largo de la clina, en condiciones naturales las curvas de densidad de una especie resultan deformadas, como producto de las interacciones de tipo ecológico que se verifican entre las especies vecinas.

El caso donde se presenta un régimen de selección que varía a lo largo de un gradiente es una variación interesante del caso estudiado anteriormente, al igual que en las simulaciones de un ambiente que cambia temporalmente, la condición para que se presente el polimorfismo, es que cuando menos en una zona del gradiente una forma presente valores superiores de adecuación.

En la figura No. 17 se muestran los resultados de la simulación de un gradiente de la concentración de NO_3 , en el eje de las ordenadas está graficada la posición de los demes en un transecto que corre por la parte media del espacio simulado, y en la misma dirección del gradiente. Los valores de adecuación de ambas formas enzimáticas a lo largo del ambiente en total son iguales, en las condiciones iniciales el valor de $p_j = .5$ en todos los valores de "i". Como se puede observar, conforme pasa el tiempo el gradiente de las frecuencias génicas se va conformando.

Las variaciones en el comportamiento de las velocidades de reacción de los fenotipo estudiados alteran la apariencia de los gradientes de frecuencias, en la figura No. 18 se presentan los resultados de una simulación similar a la anterior, con la diferencia de que el espectro de adecuación de la forma alfa está limitado a las regiones con concentraciones mayores de $7 \mu\text{g atm de N como } \text{NO}_3^-$, como puede observarse a diferencia del caso anterior donde los valores de adecuación de cada una de las formas determinaba el valor p_t sobre el cual se verifican las oscilaciones, en esta ocasión estos valores determinan cuán restringido se encontrará en el espacio alguno de los dos fenotipos.



ALFA ($K_m=7.8$, $V_m=1$)
 BETA ($K_m=3.5$, $V_m=.E7$)

FIGURA No. 17 Comportamiento a lo largo del tiempo de los valores locales de p , a lo largo de un gradiente, el punto de equilibrio de la clima se localiza en $p=.5$, y para concentraciones de CO_2 de $54g \text{ atm/l}$

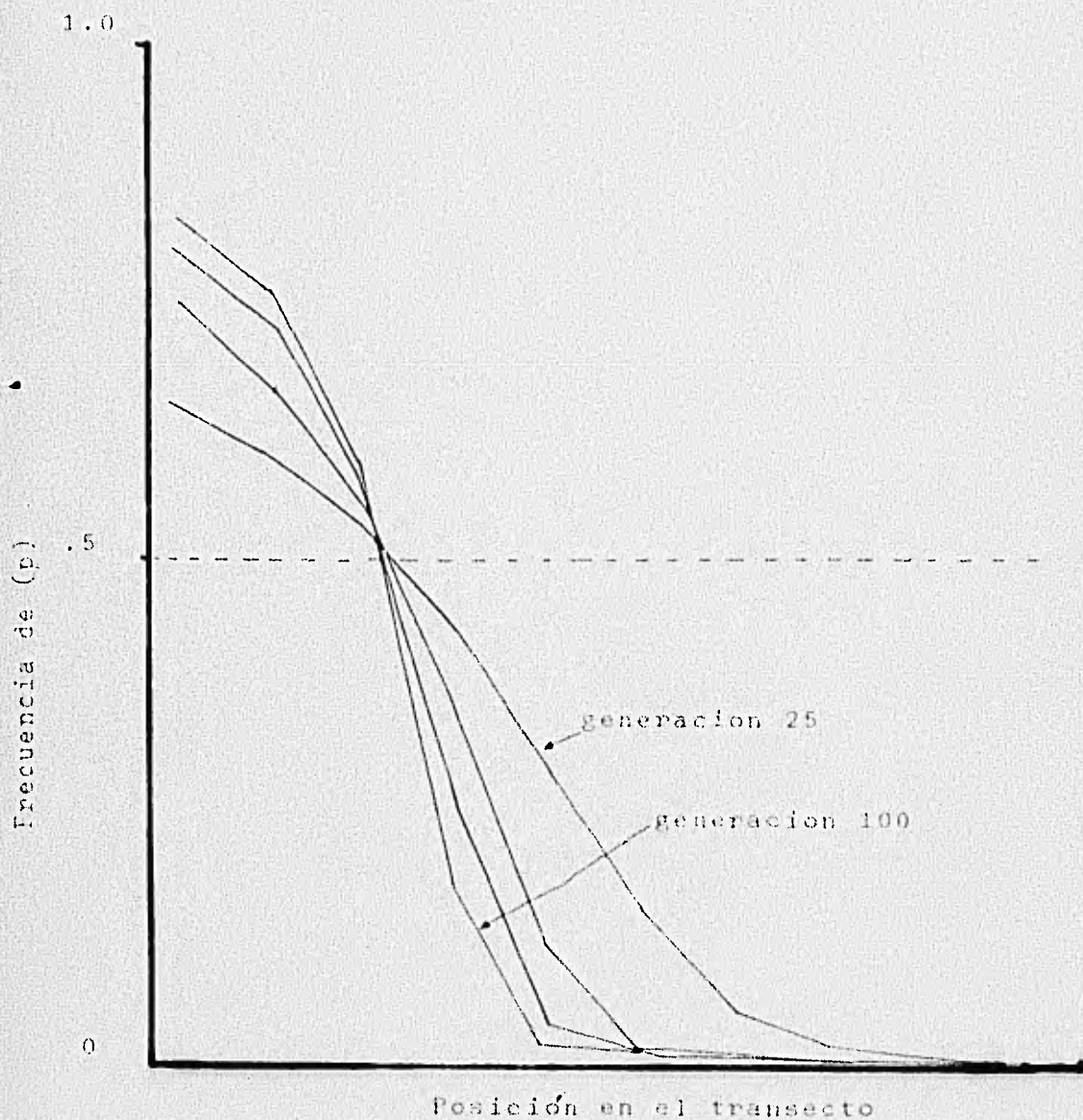


FIGURA No. 18 comportamiento de los valores p_i a lo largo de una clina en condiciones iguales a las de la simulación anterior, nótese que el equilibrio se desplaza hacia la zona de adecuación de la forma alfa (grandes concentraciones).

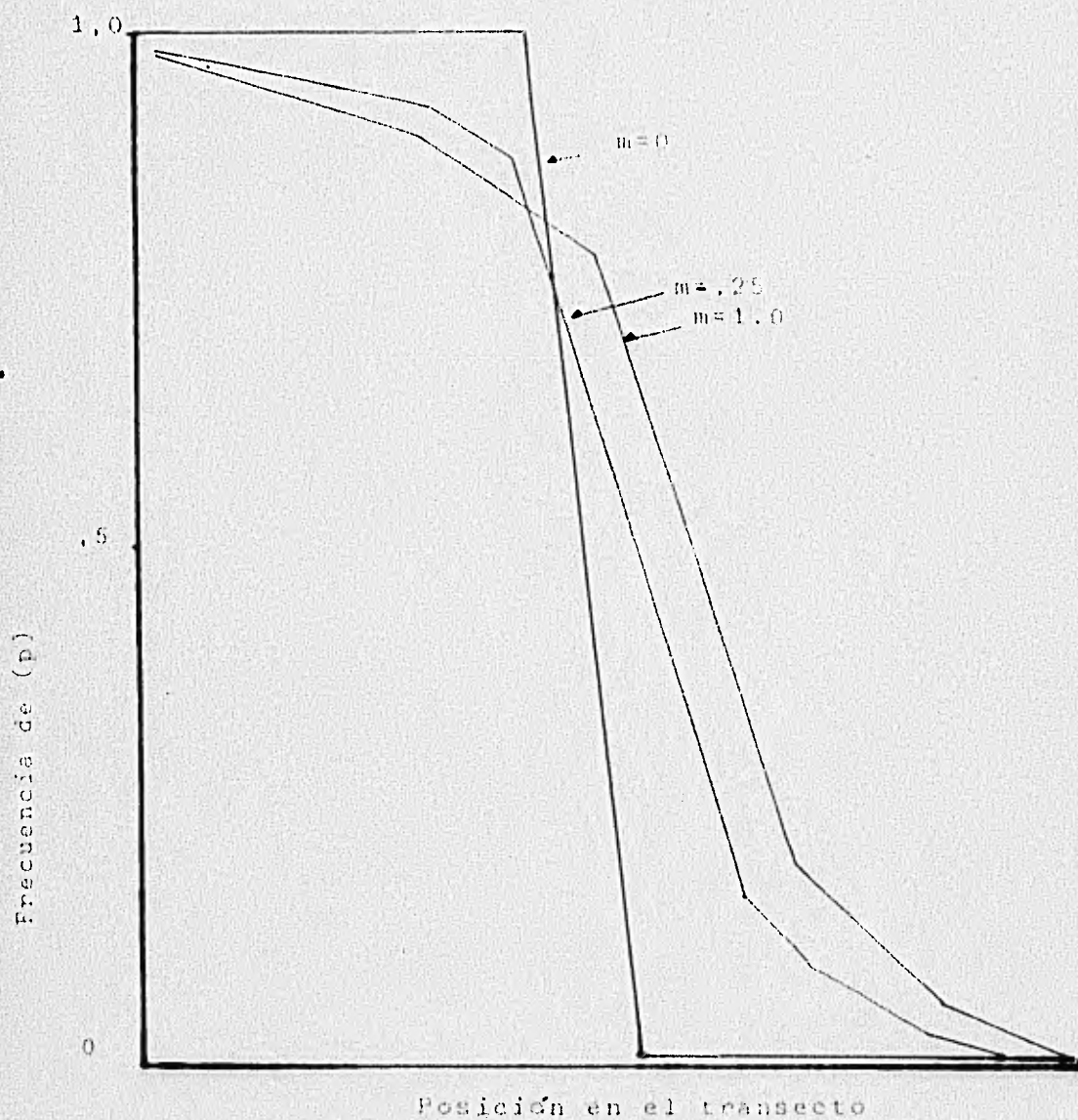


FIGURA No. 19 . Comportamiento de las clinas en el equilibrio en función de los valores de migración.

Una de las características más importantes que presenta este modelo es que existe una dependencia muy marcada entre la aparición de la clina en el equilibrio, es decir cuando ésta ya no cambia en el tiempo, y los valores de flujo génico. En la figura No. 19 se muestran los resultados de la simulación a lo largo de 1000 generaciones, variando el valor de flujo entre los demes, como se puede observar en la gráfica cuando los demes se mantienen aislados, se forman dos subpoblaciones monomórficas, mientras que a medida que se aumenta el valor de flujo la gráfica muestra un gradiente más suave de las frecuencias génicas, básicamente se obtiene a todo lo largo del espacio simulado valores polimórficos de las frecuencias en el equilibrio. Nótese la desviación de los valores de p_1 hacia las zonas de bajas concentraciones, esto se produce como resultado de que los demes con una mayor concentración de NO_3 poseen un mayor número de individuos, de modo que se presenta un flujo neto de individuos desde la zona de alta concentración hacia las zonas vecinas.

Los resultados que se obtuvieron a lo largo de estos ensayos resultan acordes con los que presenta Endler (1977), usando modelos analíticos, tal vez la diferencia más marcada sea la producida por lo reducido de los valores de migración que supone un modelo del tipo "stepping stone", las clinas cuando se

forman con este modelo son notablemente más marcadas que las que se forman con modelos de otro tipo, en particular aquellos que contemplan un valor más grande de migración.

4 CONSIDERACIONES GENERALES

Dada la importancia que en la actualidad presenta el problema de dar una explicación, de cual es el proceso responsable de la enorme cantidad de variación genética que a nivel de proteínas solubles presentan las poblaciones, resulta de interés prioritario el análisis de las hipótesis que hasta el momento existen sobre el tema.

Tomando en consideración la complejidad de los sistemas genéticos, se ensayó un modelo de simulación por computadora, mediante el cual se compararon las condiciones mediante las cuales es posible generar un patrón polimórfico, en el primer caso estudiado se simuló una mutación neutra, sujeta a una presión de mutación, la condición fundamental para que se presente el polimorfismo es que el valor de migración sea pequeño, o bien que el tamaño del deme sea ínfimo, básicamente la crítica a esta condición está centrada en el hecho de que, resulta muy difícil encontrar en la naturaleza grupos de individuos pequeños, que permanezcan aislados casi totalmente de su entorno,

en todo caso, cuando esto se presente será un caso por demás particular. Por otro lado el argumento más sólido en favor de esta hipótesis en opinión de Maynard Smith (1979), aquel que predice que la velocidad de evolución de una proteína es independiente de su función, es cuestionada por Johnson (1978) y por Gillespie y Langley (1974), mostrando que las proteínas relacionadas con procesos de control presentan un mayor cantidad de variación.

En lo referente a la hipótesis seleccionista, se empleó el mismo modelo de sistema genético que en el caso de selección neutra, intentandose una definición de adecuación dependiente del funcionamiento de una enzima polimórfica. La velocidad de reacción determino los valores de adecuación en un medio cambiante, la condición fundamental para que tal polimorfismo se presente es que una de las dos formas pueda competir ventajosamente con la otra en alguna parte o momento, del ambiente en el cual se desarrolla.

La crítica básica a la hipótesis seleccionista, está basada, en que resulta indispensable conocer cuáles son las relaciones que se establecen entre la función de una enzima y el valor global de adecuación del fenotipo seleccionado, de otra manera los resultados de los modelos están contenidos en

su propia declaración, esta crítica resulta sumamente importante pues de acuerdo con Marrell (1981), se puede establecer una relación entre la formación académica de los científicos y la posición que mantiene frente al problema de la variación genética. Por un lado aquellos con una formación inminentemente matemática, son defensores de la hipótesis neutralista, y por el otro lado los formados básicamente dentro de la biología suelen defender los postulados de la hipótesis seleccionista, en mi opinión, el conocimiento empírico que los biólogos poseen de este problema es fundamental,

Pese a que en la actualidad ninguno de los defensores de esta hipótesis afirma que el proceso que él sostiene como responsable, es el único involucrado en el mantenimiento de la variación, tal parece que se extrapolan los límites que tiene la teoría de la evolución en términos de su capacidad para explicar los fenómenos naturales, de acuerdo con Reed (1981), la teoría de la evolución posee una aplicabilidad general, pero por sí sola es incapaz de explicar todos los cambios que se presentan en la naturaleza, del mismo modo que la ley de la gravitación universal no explica toda la mecánica celeste.

Finalmente, el modelo empleado en esta simulación fue capaz de mostrar polimorfismo bajo las condiciones de ambas hipótesis. Mostrando que pese a que el lenguaje usado para construir el programa no fue el apropiado, los objetivos básicos, construir un modelo, y comparar las hipótesis fueron alcanzados.

CONCLUSIONES

1. La construcción de modelos de simulación por computadora resulta una buena alternativa, cuando el estudio analítico, por su propia complejidad, resulta difícil de tratar.

2. El modelo "stepping stone" empleado en el presente trabajo, mostró resultados similares a los obtenidos con modelos parecidos. Sin embargo, este tipo de modelos ("stepping stone") son relativamente sencillos de generar, y pueden simular condiciones complejas de estudio.

3. Para producir un patrón polimórfico en condiciones de neutralidad adaptativa, y con una presión de selección, se encontró que se requiere que el valor del producto $m\bar{n}_1$ sea menor que uno; dicha condición, en mi opinión, sólo puede aplicarse en condiciones muy particulares.

4. El ensayo de funciones de adecuación generadas a partir de las ecuaciones de cinética enzimática, de las formas protéicas en estudio, mostró un claro parecido con los resultados que se esperaban obtener a partir de modelos diferentes.

5. Para que se generen y mantengan los patrones polimórficos, existe una condición: que por lo menos, en alguna región

una de las formas sea superior a la otra, en términos de su adecuación relativa, calculada ésta a partir de las ecuaciones de velocidad de reacción.

LITERATURA CITADA

- Ayala, F.J., 1972. Darwinian vs. non darwinian evolution in natural populations of Drosophila. Proc. sixth Berkeley Symp. and Probability, 5: 211-236.
- Barrow, G.M., 1981. Physical Chemistry for the Life Sciences. Mc Graw Hill, N.Y.
- Berger, E., 1976. Heterosis and the maintenance of enzyme polymorphism. Am. Nat., 110: 823-839.
- Bryant, E.H., 1974. On the adaptive significance of enzyme polymorphism in relation to environmental variability. Am. Nat., 108: 1-19.
- Christiansen, F.B., 1974. Sufficient conditions for protected polymorphism in a subdivided population. Am. Nat., 108: 157-164.
- _____, 1975. Hard and soft selection in a subdivided population. Am. Nat., 109: 11-16.
- Endler, J.A., 1977. Geographic variation, speciation and clines. Princeton University Press, Princeton N.J.
- Ewing, E.P., 1979. Genetic variation in a heterogeneous environment VII. Temporal and spatial heterogeneity in infinite populations. Am. Nat., 114: 197-212.
- Felsenstein, J., 1976. The theoretical population genetics of variable selection and migration. Ann. Rev. Genet., 10: 253-280.
- Fretwell, S.D., 1972. Populations in a Seasonal Environment. Princeton University Press, Princeton N.J.

- Gillespie, J.H., 1974. Polymorphism in patchy environments. Am. Nat., 108: 145-151.
- _____, 1975. The role of migration in the genetic structure of populations in temporally and spatially varying environments. I. Conditions for polymorphism. Am. Nat., 109: 127-135.
- _____, 1976. A general model to account for enzyme variations in natural populations. II. Characterization of the fitness functions. Am. Nat., 110: 809-821.
- _____, 1981. The role of migration in the genetic structure of populations in temporally and spatially varying environments. III. Migration modification. Am. Nat., 117: 223-233.
- Gillespie, J.H., y C.H. Langley, 1974. A general model to account for enzyme variation in natural populations. Genetics, 76: 837-884.
- Gould, S.J., 1977. Ever Since Darwin, Reflection in Natural History. W.W. Norton & Co., N.Y.
- Johnson, G.B., 1978. Genetic polymorphism and enzyme function. Molecular Evolution. M.J. Ayala, Editor. Sinauer Associates Inc.
- Karlin, S., 1977. Protection of recessive and dominant traits in a sub-divided population with general migration structure. Am. Nat., 111: 1145-1162.
- Karlin, S, y R.B. Campbell, 1981. The existence of a protect polymorphism under conditions of soft as opposed to hard selection in a multideme population system. Am. Nat., 117: 262-275.

- Kimura M., y T. Maruyama, 1971. Pattern of neutral polymorphism in a geographically structured population. Genet. Res., 18: 125-131.
- Kimura, T. y T. Ohta, 1971. Theoretical Aspects of Population Genetics. Princeton University Press, Princeton, N.J.
- Levene, H., 1953. Genetic equilibrium when more than one ecological niche is available. Am. Nat., 87: 331-333.
- Levins, R., 1968. Evolution in Changing Environments. Princeton University Press, Princeton, N.J.
- Levins, R. y R. Mac Arthur, 1966. The maintenance of genetic polymorphism in a spatially heterogeneous environment; Variations on a theme by Howard Levene. Am Nat., 89: 281-295.
- Li, W.H., 1976. Effect of migration on genetic distance. Am. Nat., 110: 841-847.
- May, R.M., J.A. Endler, y R.E. McMurtrie, 1975. Gene frequency clines in the presence of selection opposed by gene flow. Am. Nat., 109: 659-676.
- Maynard Smith, J., 1962. Disruptive selection, polymorphism and sympatric speciation. Nature (London), 195: 585-589.
- _____, 1966. Sympatric speciation. Am. Nat., 100: 637-650.
- _____, 1970. Population size, polymorphism, and the rate of non darwinian evolution. Am. Nat., 104: 231-237.
- _____, 1979. Acercá de la evolución. H. Blume Ediciones, Madrid.

- 60
- Mayr, E., 1970. Populations, Species, and Evolution. Harvard University Press. Cambridge, Mass.
- Merrel, D.J., 1961. Ecological Genetics. Long man. London.
- Ohta, T., y M. Kimura, 1975. Theoretical analysis of electrophoretically detectable polymorphism; models of very slightly deleterious mutations. Am. Nat., 109: 137-145.
- Patten, B.C., 1971. A primer for ecological modeling and simulation with analog and digital computers. Systems analysis & simulation in ecology. Ed. B.C.Patten, Academic Press, N.Y.
- Pollak, E., 1974. The survival of a mutant gene and the maintenance of polymorphism in a subdivided populations. Am. Nat. 108: 20-26.
- Rabinovich, J.E., 1969. El análisis de sistemas en ecología. La Ciencia en Venezuela. Comisión de cultura, Universidad de Carabobo, Valencia Venezuela, 195-223.
- Riley, J.P. y R. Chester, 1971. Introduction to Marine Chemistry. Academic Press. London.
- Reed, E.S., 1981. The lawfulness of natural selection. Am. Nat. 118: 61-71.
- Spieth, P.T., 1979. Environmental heterogeneity: a problem of contradictory selection pressures, gene flow, and local polymorphism. Am. Nat., 113: 247-260.
- Steele, J.H., 1976. The Structure of Marine Ecosystems. Harvard University Press. Cambridge Mass.
- Wilson, D.S., 1977. Structured demes and the evolution of group-advantageous traits. Am. Nat., 111: 157-185.

```

100 REM *****
110 REM
120 REM ESTE PROGRAMA SIMULA UNA POBLACION COMPUESTA DE 100 DEMES
130 REM EN VARIAS CIRCUNSTANCIAS, 3 REGIMENES DE SELECCION Y UN CA-
140 REM SO DE DERIVA Y MUTACION NEUTRA, LA SALIDA DE LOS DATOS PUE-
150 REM DE SER POR MEDIO DE UN MAPA DE FRECUENCIAS GENICAS O POR
160 REM LA GRAFICACION DE LOS VALORES (P) PROMEDIO O UN TRANSECTO
170 REM
180 REM *****
190 REM
200 REM
210 REM PREGUNTA EL TIPO DE SALIDA
220 DIM F(70)
230 DIM A(20,20), E(200), G(200), W(1000)
240 K3=(3.14*4)/365.25
250 K3=K3*7
260 REM PREGUNTA EL TIPO DE CASO
270 PRINT "QUE ES LO QUE QUIERES HACER ?"
280 INPUT F(1)
290 REM
300 REM PREGUNTA LOS VALORES DE P
310 PRINT "CUAL ES EL VALOR INICIAL DE (P) ?"
320 INPUT F(3)
330 PRINT "CUANTOS INDIVIDUOS EN CADA DEMA ?"
340 INPUT F(5)
350 PRINT "CUANTAS GENERACIONES QUIERES ?"
360 INPUT F(7)
370 PRINT "CADA CUANTAS GENERACIONES GRAFICO ?"
380 INPUT F(6)
390 IF F(1)<>1 GOTO 430
400 PRINT "DAME LOS VALORES DE MU I MU "
410 INPUT M1,M2
420 GOTO 570
430 REM
440 PRINT "QUE TIPO DE SELECCION(1,2,3)"
450 INPUT F(2)
460 PRINT "CUANTO DURA UN CICLO DE VIDA ?"
470 INPUT F(4)
480 PRINT "DAME LOS VALORES DE KM1 ,KM2"
490 INPUT K1,K2
500 PRINT "DAME LOS VALORES DE VELOCIDAD "
510 INPUT C1,C2
520 REM
530 REM ESTE CICLO LLENA LOS DEMES CON EL VA-
540 REM LOR INICIAL DE (P)
550 REM
560 S=1
570 PRINT "DAME EL VALOR DE FLUJO GENICO ENTRE LOS DEMES"
580 INPUT F(8)
590 PRINT "QUE TIPO DE SALIDA (1,2,3 ? "
600 INPUT F(10)
610 R=1
620 C=0
630 C=C+1
640 FOR M=1 TO 10
650 A(R,C)=F(3)
660 R=R+1
670 NEXT M
680 R=1
690 IF C=10 GOTO 710
700 GOTO 430

```



```

710 T1=1
720 T2=1
730 REM
740 FOR N=1 TO F(7)
750 T1=T1+1
760 P1=0
770 H=1
780 B=1
790 C=C
800 C=C+1.
810 REM
820 REM
830 FOR M=1 TO 10
840 REM
850 REM
860 P1=P1+A(B,C)
870 IF A(B,C)=0 GOTO 1350
880 V1=(A(B,C)+(1-A(B,C)))/(2+T(5))
890 V2=RND(X)
900 V3=INT(V2*10)
910 V4=V1+RND(X)
920 IF V3>5 GOTO 950
930 E(H)=((A(B,C)+F(B))/4)-V4
940 GOTO 960
950 E(H)=((A(B,C)+F(B))/4)+V4
960 B=B-1
970 IF B=0 GOTO 1050
980 A(B,C)=A(B,C)+E(H)
990 IF A(B,C)>1 THEN A(B,C)=1
1000 B=B+1
1010 A(B,C)=A(B,C)-E(H)
1020 IF A(B,C)<0 THEN A(B,C)=0
1030 B=B+1
1040 GOTO 1060
1050 B=B+2
1060 IF B>10 GOTO 1130
1070 A(B,C)=A(B,C)+E(H)
1080 IF A(B,C)>1 THEN A(B,C)=1
1090 B=B-1
1100 A(B,C)=A(B,C)-E(H)
1110 IF A(B,C)<0 THEN A(B,C)=0
1120 GOTO 1140
1130 B=B-1
1140 C=C-1
1150 IF C=0 GOTO 1230
1160 A(B,C)=A(B,C)+E(H)
1170 IF A(B,C)>1 THEN A(B,C)=1
1180 C=C+1
1190 A(B,C)=A(B,C)-E(H)
1200 IF A(B,C)<0 THEN A(B,C)=0
1210 C=C+1
1220 GOTO 1240
1230 C=C+2
1240 IF C>10 GOTO 1340
1250 IF F(2)<>3 GOTO 1280
1260 A(B,C)=A(B,C)+E(H)+(E(H)/10)
1270 GOTO 1290
1280 A(B,C)=A(B,C)+E(H)
1290 IF A(B,C)>1 THEN A(B,C)=1
1300 C=C-1
1310 A(B,C)=A(B,C)-E(H)
1320 IF A(B,C)<0 THEN A(B,C)=0
1330 GOTO 1360
1340 GOTO 1440

```

CICLO MAYOR NUMERO DE GENERACIONES

CICLO QUE REAGRUPA POR MIGRACION LOS ACERVOS LOCALES

CALCULA LA VARIANZA EN LA COMPOSICION POR DERIVA GENICA

```

1350 C=C-1
1360 R=R+1
1370 H=H+1
1380 NEXY K
1390 B=1
1400 GOTO 200
1410 P2=P1/100
1420 W(T1)=P2
1430 REM
1440 REM
1450 REM
1460 IF F(1)<>1 GOTO 1620
1470 N1=(F(5)+200)/1000
1480 N2=N1*M1
1490 N3=N1*M2
1500 FOR I=1 TO INT(N2)
1510 X1=INT(RND(X)*10)+1
1520 X2=INT(RND(X)*10)+1
1530 A(X1,X2)=A(X1,X2)+(1/F(5))
1540 IF A(X1,X2)>1 THEN A(X1,X2)=1
1550 NEXT I
1560 FOR I=1 TO INT(N3)
1570 Y3=INT(RND(Y)*10)+1
1580 Y4=INT(RND(X)*10)+1
1590 A(X3,X4)=A(X3,X4)-(1/F(5))
1600 NEXT I
1610 GOTO 2680
1620 IF F(2)>1 GOTO 1810
1630 REM
1640 B=1
1650 C=0
1660 C=C+1
1670 FOR I=1 TO 10
1680 Z=RND(X)
1690 IF Z>.5 THEN A(B,C)=A(B,C)+(A(B,C)*RND(X))
1700 A(B,C)=A(B,C)-(A(B,C)*RND(X))
1710 B=B+1
1720 NEXT I
1730 B=1
1740 IF C=10 THEN 1790
1750 GOTO 1660
1760 REM
1770 REM
1780 IF F(2)=1 GOTO 2780
1790 GOTO 2680
1800 REM
1810 IF F(2)>2 GOTO 2270
1820 REM
1830 REM
1840 Y3=0
1850 FOR I=1 TO INT(F(4))
1860 Y2=(SIN(Y1)+1)/.2
1870 Y3=Y3+Y2
1880 Y1=Y1+K3
1890 NEXT I
1900 IF F(4)=0 THEN F(4)=4
1910 Y4=Y3/F(4)
1920 REM
1930 REM
1940 REM ADECUACION DE AA,AA'
1950 G3=(O1/1+(K1/Y4))
1960 REM ADECUACION DE A'A'
1970 G4=(O2/1+(K2/Y4))
1980 IF O3>C4 THEN 2020

```

EN CASO DE QUE SE TRATE DE
MUTACION RECURRENTE CAL-
CULA DONDE SE PRESENTA

CAMBIO AL AZAR

CASOS CON REGIMEN
VARIABLE DE SELECCION

CASO EN EL CUAL EL AMBIENTE
CAMBIA EN FORMA PERIODICA

CALCULA EN BASE A LA CONC.
EL VALOR DE LA ADECUACION


```

1990 05=03/04
2000 06=1
2010 GOTO 2040
2020 05=1
2030 06=04/03
2040 REM
2050 REM
2060 B=1
2070 C=0
2080 C=C+1
2090 FOR I=1 TO 10
2100 IF 05>06 THEN 2170
2110 N1=F(4)*(A(B,C)-2)+(2*(A(B,C)*(1-A(B,C))))
2120 N2=N1*05
2130 N3=F(4)-N2
2140 N4=(N3/F(4))-0.5
2150 A(B,C)=1-N4
2160 GOTO 2210
2170 N1=F(4)*(1-A(B,C))
2180 N2=N1*06
2190 N4=(N2/F(4))-0.5
2200 A(B,C)=1-N4
2210 B=B+1
2220 NEXT I
2230 B=1
2240 IF C=10 GOTO 2260
2250 GOTO 2180
2260 GOTO 2480
2270 REM
2280 REM
2290 C=0
2300 B=1
2310 H=1
2320 Y2=10
2330 P3=0
2340 F(4)=(99*Y2)+10
2350 C=C+1
2360 FOR I=1 TO 9
2370 IF Y2=0 THEN Y2=-04
2380 03=01/(1+(K1/Y2))
2390 04=02/(1+(K2/Y2))
2400 IF 03>04 THEN 2440
2410 05=03/04
2420 06=1
2430 GOTO 2460
2440 05=1
2450 06=04/03
2460 N1=F(4)*(A(B,C)-2)
2470 IF A(B,C)=0 THEN A(B,C)=.01
2480 N2=F(4)*(2*(A(B,C)*(1-A(B,C))))
2490 N3=F(4)*((1-A(B,C)-2))
2500 N4=N1*05
2510 N9=N2*05
2520 N5=(N3*06)
2530 N6=(N4+N5+N9)*2
2540 N7=(N4*2)/N6
2550 N8=N7+(N9/N6)
2560 A(B,C)=N7
2570 REM
2580 REM
2590 P3=P3+A(B,C)
2600 B=B+1
2610 NEXT I
2620 B=1

```

CALCULA EL CAMBIO EN
LOS VALORES DE (P)

CAMBIO DE ADECUACION
EN UNA CLINA

```

2630 Y2=Y2-1
2640 IF C=9 GOTO 2660
2650 GOTO 2740
2660 P4=P3/100
2670 REM
2680 IF T2<>F(6) GOTO 3430
2690 T2=0
2700 IF F(10)=1 GOTO 2720
2710 IF F(10)=2 GOTO 3280
2720 P5=0
2730 H=1
2740 B=1
2750 C=0
2760 C=C+1
2770 FOR I=1 TO 10
2780 REM
2790 IF A(R,C)<0 THEN A(R,C)=0
2800 IF A(R,C)>1 THEN A(R,C)=1
2810 G(H)=1+T(A(R,C)*10)
2820 P5=P5+G(H)
2830 H=H+1
2840 B=B+1
2850 NEXT I
2860 B=1
2870 IF C=10 THEN 2900
2880 GOTO 2760
2890 REM
2900 P6=P5/100
2910 W(S)=P6
2920 S=S+1
2930 IF F(10)>2 GOTO 3430
2940 IF F(10)<>1 GOTO 3280
2950 IF F(10)>2 GOTO 3460
2960 R1=1
2970 R2=2
2980 R3=3
2990 R4=4
3000 R5=5
3010 R6=6
3020 R7=7
3030 R8=8
3040 R9=9
3050 J1=10
3060 PRINT
3070 PRINT
3080 FOR I=1 TO 10
3090 PRINT G(R1);G(R2);G(R3);G(R4);G(R5);G(R6);G(R7);G(R8);G(R9);G(J1)
3100 PRINT
3110 R1=R1+10
3120 R2=R2+10
3130 R3=R3+10
3140 R4=R4+10
3150 R5=R5+10
3160 R6=R6+10
3170 R7=R7+10
3180 R8=R8+10
3190 R9=R9+10
3200 J1=J1+10
3210
3220 NEXT I
3230 PRINT "GENERACION =" T1
3240 PRINT "PROMEDIO DE (P) +" P6/10
3250 PRINT "CONCENTRACION DE NOS =" Y4
3260 GOTO 3270

```

TERMINO CON LA CLINA

SALIDA TIPO MAPA

HACE EL MAPA


```

3270 GOTO 2430
3280 REM
3290 PRINT "
3300 PRINT "C",TAB(30)".5",TAB(60)"1"
3310 PRINT "
3320 C=1
3330 FOR M=1 TO 10
3340 PRINT "I";TAB(A(10,C)*60)"*"
3350 C=C+1
3360 PRINT "I"
3370 PRINT "I"
3380 NEXT M
3390 PRINT
3400 PRINT
3410 PRINT
3420 PRINT "GENERACION" T1
3430 T2=T2+1
3440 NEXT A
3450 REM
3460 PRINT
3470 PRINT
3480 PRINT "
3490 S=1
3500 PRINT "O",TAB (23)".5",TAB(50)"1"
3510 PRINT "
3520 FOR M=1 TO F(7)7F(7)
3530 PRINT "I";TAB(W(S)*6)"*"
3540 S=S+1
3550 PRINT "I"
3560 NEXT M
3570 A(C,C)=N#

```

? GRAFICA TRANSECTO

GRAFICA LOS VALORES DE P

PROMEDIO DE (P)