

00361  
18  
20j

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE CIENCIAS

"EL PAPEL DE LA SELECCION NATURAL EN DOS  
TEORIAS EVOLUTIVAS ACTUALES: SINTESIS MODERNA Y  
NEUTRALISMO".

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRIA EN CIENCIAS (BIOLOGIA)

PRESENTA:

SERGIO HERNANDEZ VERDUGO

MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1989



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 está 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.

## CONTENIDO

PRESENTACION	1
CAPITULO I: ESBOZO HISTORICO DE LA TEORIA DARWINIANA	5
CRITICAS PRINCIPALES A LA TEORIA DARWINIANA	5
SOBRE EL REGISTRO FOSIL	6
LA EXISTENCIA DE ESTRUCTURAS NO ADAPTATIVAS	6
LA CONSIDERACION DE QUE LA SELECCION NATURAL NO ES UNA FUERZA CREATIVA	7
LA CONCEPCION DE HERENCIA MEZCLADA	7
LA EDAD ATRIBUIDA A LA TIERRA	8
PRINCIPALES TEORIAS ALTERNATIVAS AL DARWINISMO	9
LAMARCKISMO	9
ORTOGENESIS	15
MUTACIONISMO	18
BIOMETRISMO Y MENDELISMO	27
BIOMETRISMO	29
MENDELISMO	31
POLEMICA ENTRE BIOMETRISTAS Y MENDELIANOS	33
CAPITULO II: HACIA LA SINTESIS	40
HIPOTESIS DE LOS FACTORES MULTIPLES Y SELECCION	40
HACIA LA LEY DEL EQUILIBRIO	52
FISHER	54
"THE GENETICAL THEORY OF NATURAL SELECTION"	58
COMPONENTES DE LA VARIANZA	62

TEOREMA FUNDAMENTAL DE LA SELECCION NATURAL	63
EVOLUCION DE LA DOMINANCIA	64
HALDANE	66
"A MATHEMATICAL THEORY OF NATURAL AND ARTIFICIAL SELECTION"	66
EVOLUCION DE LA DOMINANCIA	70
"THE CAUSES OF EVOLUTION"	71
WRIGHT	73
ENDOGAMIA	73
EVOLUCION DE LA DOMINANCIA	78
"THE GENETICAL THEORY..."	
VISTA POR WRIGHT	80
"EVOLUTION IN MENDELIAN POPULATIONS"	83
TEORIA DEL "BALANCE FLUCTUANTE"	84
CHETVERIKOV Y LA ESCUELA RUSA	93
TIMOFEEF-RESOVSKY	98
OTROS MIEMBROS DEL GRUPO	100
RESUMEN Y CONCLUSIONES DEL CAPITULO	107
CAPITULO III: LA SINTESIS MODERNA DE LA EVOLUCION	111
PRESENTACION	111
THEODOSIUS DOBZHANSKY	
"GENETICS AND ORIGIN OF SPECIES"	113
RELACION GEN-FENOTIPO	117
MUTACION	118
SELECCION	120

CONCEPTO DE VALOR ADAPTATIVO	121
ORIGEN Y MANTENIMIENTO DEL POLIMORFISMO	122
CARACTERES SELECTIVAMENTE NEUTROS	124
JULIAN HUXLEY	
"EVOLUTION: THE MODERN SYNTESIS"	130
SELECCION NATURAL	131
GENES Y CARACTERES	135
EVOLUCION DE LA DOMINANCIA	136
SOBRE LA ADAPTACION	137
POLIMORFISMO	140
SIMPSON	
"TEMPO AND MODE IN EVOLUTION"	141
TASAS DE EVOLUCION	142
TASA Y CARACTER DE MUTACION	143
TASAS EVOLUTIVAS	145
LONGITUD DE GENERACION	146
SELECCION NATURAL	147
VARIABILIDAD	149
NIVELES DE EVOLUCION	149
ADAPTACION	152
MODOS DE EVOLUCION	154
COMENTARIOS SOBRE	
"THE MAJOR FEATURES OF EVOLUTION"	160
LEDYARD STEBBINS	
"PROCESOS DE LA EVOLUCION ORGANICA"	162
CAUSAS DE LA VARIABILIDAD	164

TASA DE MUTACION Y TASAS DE EVOLUCION	164
MANTENIMIENTO DE LA VARIABILIDAD GENETICA EN LAS POBLACIONES	165
CARACTERES "APARENTEMENTE" NEUTROS	166
ORIGEN DE LAS CATEGORIAS SUPERIORES	167
LA TEORIA NEUTRAL DE LA EVOLUCION	
VISTA POR DOBZHANSKY	168
SOBRE EL POLIMORFISMO ENZIMATICO	172
RESUMEN Y CONCLUSIONES DEL CAPITULO	173
SOBRE LA ADAPTACION	174
SOBRE LA VARIACION	176
SELECCION NATURAL	178
JERARQUIAS	179
LA SINTESIS EN LAS DOS ULTIMAS DECADAS	179
CAPITULO IV: TEORIA NEUTRAL DE LA EVOLUCION	182
"EL DILEMA DE HALDANE" Y LA TEORIA NEUTRAL	184
POLIMORFISMO ENZIMATICO Y CARGA GENETICA	189
REPLICA A LA PROPUESTA DE KIMURA	191
RESPUESTA DE KIMURA A MAYNARD SMITH	193
APORTACION DE KING Y JUKES AL SURGIMIENTO DE LA TEORIA NEUTRAL	194
DIFERENCIAS CON KIMURA (1958)	197
DESARROLLO DE LA TEORIA NEUTRAL	198
EVOLUCION MOLECULAR CUANTIFICADA EN LA TASA DE SUSTITUCION DE MUTANTES	203
TASAS EVOLUTIVAS A NIVEL MOLECULAR	205

ALGUNAS CRITICAS AL ARGUMENTO DE LA CONSTANCIA DE LAS TASAS EVOLUTIVAS A NIVEL MOLECULAR	214
ALGUNAS CARACTERISTICAS DE LA TEORIA NEUTRAL	216
FRECUENCIA NO AL AZAR DE CODONES SINONIMOS	224
MANTENIMIENTO DE LA VARIABILIDAD GENETICA A NIVEL MOLECULAR	227
CAPITULO V: DISCUSION Y CONCLUSIONES	233
SOBRE LA EXISTENCIA DE UN RELOJ MOLECULAR EVOLUTIVO	233
CRITICAS AL RELOJ MOLECULAR	234
TEORIA NEUTRAL Y RELOJ MOLECULAR	242
SOBRE EL EFECTO DE TIEMPO DE GENERACION	248
SOBRE OTRAS CAUSAS	250
CONCEPCION JERARQUICA DEL MUNDO VIVO	254
ALGUNAS PROPIEDADES BASICAS PARA QUE UNA ENTIDAD SE COMPORTE COMO INDIVIDUO	257
INDIVIDUOS A NIVEL MOLECULAR	261
INTERACCION ENTRE NIVELES	261
LO DETERMINISTA Y LO ALEATORIO	267
NIVEL MOLECULAR	269
CONDUCCION MOLECULAR Y EVOLUCION CONCERTADA	272
TEORIA NEUTRAL, EVOLUCION CONCERTADA Y CONCEPCION JERARQUICA	282
TEORIAS Y CONCEPCION JERARQUICA	285
CONSIDERACIONES FINALES	287
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	

## PRESENTACION

El propósito fundamental de esta tesis es el de analizar y discutir el papel asignado a la selección natural por dos de las principales teorías evolutivas actuales: Síntesis Moderna y Neutralismo; con la intención de demostrar que para explicar la evolución a nivel molecular, la selección natural y la deriva génica resultan insuficientes.

La Síntesis Moderna considera que la evolución biológica es un proceso de cambio lento y gradual conducido por la selección natural. En cambio, la Teoría Neutral de la Evolución postula que la mayor parte de los cambios -a nivel molecular-, son causados por la deriva génica al azar de mutantes selectivamente neutros, en vez de atribuir dichos cambios a la selección darwiniana.

La orientación del presente estudio fue motivada por la emergencia de un punto de vista, que a diferencia de la manera tradicional, reconoce la validez de la selección natural sin llegar al extremo de contemplarla como el proceso omnipotente capaz de explicar cualquier carácter en función de su valor adaptativo.

Como herramienta y método de estudio se propone una concepción jerárquica del mundo biológico que lo considera estructurado en distintos niveles de organización. (con entidades, procesos y eventos propios en cada nivel), los cuales mantienen entre sí una



autonomía relativa, con interacciones particulares que es necesario develar. Este planteamiento caracteriza como individuos a las entidades que definen cada nivel de organización, los cuales presentan comportamiento y cualidades específicas que les permiten ser protagonistas del fenómeno evolutivo, ya que sólo los individuos -aunque no necesariamente- son los únicos que pueden responder a la selección natural.

Con la intención de despejar un poco la idea que se tiene de que la selección natural es y ha sido el mecanismo explicativo más importante para la evolución biológica - después de su formulación en 1857 y de su amplio reconocimiento-, me remonto a la situación que prevaleció a finales del siglo XIX y principios del siglo XX, cuando la teoría darwinista se vió en serios apuros y, en su oposición, surgieron otras teorías alternativas que gozaron de un sólido prestigio entre los científicos de esa época: de las teorías que rivalizaron con mayor fuerza con la selección natural darwinista haremos referencia al lamarckismo - herencia de los caracteres adquiridos-, la ortogenesis - evolución lineal no adaptativa- y el mutacionismo - evolución por saltos debido a grandes mutaciones. (Cap I).

La unión del mendelismo, la biometría y la selección natural por Fisher y Haldane en Inglaterra, Wright en los Estados Unidos y Chetverikov y su grupo en U.R.S.S en las décadas de 1920-1930 (Cap II), fincaron las bases del paradigma evolutivo conocido como Síntesis Moderna de la Evolución y fueron a su vez, las bases de la

parte estocástica que conforma la "teoría neutral de la evolución" (en particular los trabajos de Wright).

La Síntesis Moderna de la Evolución es construida principalmente a partir de los trabajos de Dobzhansky (1934), Huxley (1942), Simpson (1944-1953) y Mayr (1942), que conjugaron la genética de poblaciones con otras disciplinas de la biología -paleontología, sistemática, etc.- (Cap III).

La introducción de técnicas bioquímicas y el desarrollo de la biología molecular en la década de 1960, puso de manifiesto una variabilidad genética en las poblaciones naturales mayor de la esperada desde el punto de vista tradicional, el cual explica el origen y mantenimiento de esta variabilidad genética a partir de la selección natural. En cambio, esta gran cantidad de variación es explicada por la teoría neutral a partir de la mutación - deriva génica-, originándose con ello, una fuerte disputa sobre la importancia relativa de la selección natural vs deriva génica, que se mantiene hasta nuestros días (Cap IV).

Finalmente, mediante el uso de una concepción jerárquica de los seres vivos - estructurados en niveles distintos de organización - como herramienta y método de estudio (Cap V), se concluye que:

1) Gran parte de la discusión proviene de que no ha habido la suficiente claridad sobre el nivel jerárquico que trata de explicar cada teoría en particular, y de cuales son sus repercusiones en la

teoría evolutiva en su conjunto. Para salvar esta dificultad se propone delimitar el espacio, la dinámica y las interacciones que se establecen entre las diferentes entidades y procesos que confirman la evolución biológica. Como resultado del punto de vista jerárquico de la evolución, se elabora una ordenación de las teorías más sobresalientes que se refieren al nivel molecular.

ii) La polémica selección vs deriva es incapaz por sí misma de otorgar una explicación satisfactoria de lo que se observa a nivel molecular. Deben existir otros mecanismos y procesos (conducción molecular- evolución concertada) que es necesaria incluir para explicar lo que ocurre en el universo molecular, evitando la práctica común de trasladar mecánicamente a este nivel, conceptos y conclusiones alcanzados en otros niveles de organización.

## I.- ESBOZO HISTORICO DE LA TEORIA DARWINIANA

La teoría darwiniana que explica la evolución biológica como un proceso lento y gradual conducido por la selección natural -que opera sobre las pequeñas variaciones producidas al azar-, enfrentó desde su nacimiento una serie de objeciones dirigidas a diferentes aspectos de su sistema. Estas objeciones conformaron distintas corrientes, tales como: el lamarckismo (herencia de los caracteres adquiridos), la ortogénesis (evolución lineal) y el mutacionismo (evolución rápida por cambios bruscos), que estaban convencidas de que la selección natural era incapaz de explicar el origen de nuevas especies.

Con el redescubrimiento de las leyes de Mendel, de manera simultánea por de Vries, Correns y Tschermack en el año de 1900, surgen dos escuelas distintas; la de los biometristas y la de los mendelianos, que escenificaron un agrio debate en torno a la interpretación de cuál tipo de variación biológica era significativa para la evolución. Este debate sólo fue resuelto con la fundación de la genética de poblaciones en las décadas de 1920-1930 por Fisher, Haldane y Wright, quienes realizaron una síntesis entre el mendelismo, con los métodos biométricos y la selección natural darwiniana (Cap. II).

### CRITICAS PRINCIPALES A LA TEORIA DARWINIANA

Dentro de las críticas más significativas vertidas contra el

darwinismo a fines del siglo pasado e inicios del presente pueden resaltarse:

#### SOBRE EL REGISTRO FOSIL

Darwin y sus seguidores de finales del siglo XIX -y en la actualidad- consideraban que los datos del registro fósil estaban de acuerdo con su concepción gradual de la evolución y que las lagunas existentes eran sólo ilusiones provocadas por la falta de información. Esta interpretación del registro fósil no pareció del todo la más adecuada y a principios de este siglo, y al buscarse una explicación alternativa, se elaboró otra teoría fundamentada en saltos súbitos (mutaciones).

- Otros paleontólogos aceptaban las tendencias lineales evolutivas en el registro fósil señaladas por los darwinistas, pero consideraban que la selección natural de las variaciones producidas al azar, no era el mecanismo que las producía. La ortogénesis ofrecía una explicación alternativa: fuerzas reguladoras internas del individuo conducían la evolución en un sentido determinado, con independencia del ambiente y de la selección natural.

#### LA EXISTENCIA DE ESTRUCTURAS NO ADAPTATIVAS

Para los primeros darwinistas -y para muchos neodarwinistas de hoy- todos los caracteres encontrados en los organismos son o fueron el producto de la selección natural. Ya desde 1865, Carl Von Nägeli<sup>157</sup> se opuso a esta idea, al aseverar que muchos caracteres no parecían tener valor adaptativo o utilitario por lo que debieron

haberse formado por mecanismos distintos a los de la selección natural. Posteriormente la ortogénesis, y la teoría de la mutación, fueron mecanismos antidarwinianos que podían explicar la presencia de estos caracteres, sin recurrir a la selección natural.

#### LA CONSIDERACION DE QUE LA SELECCION NATURAL NO ES UNA FUERZA CREATIVA

Debido a que Darwin no pudo explicar la fuente que produce la variación que distingue a los individuos entre sí, se consideró que la selección natural no era el mecanismo preponderante en la evolución. En su lugar, como fuerza creativa, se propuso a la variación. Desde este punto de vista, a la selección le fue asignado un papel secundario; eliminaba o favorecía los productos de esta variación y, por lo tanto, no debía ocurrir simplemente al azar -la variación-, en todo caso deberían de existir fuerzas productivas que la condujeran durante el curso de la evolución. La ortogénesis y el lamarckismo coincidían en este postulado.

#### LA CONCEPCION DE HERENCIA MEZCLADA

La idea de Darwin sobre la herencia y el desconocimiento de los trabajos de Gregorio Mendel, lo llevaron a suponer que los caracteres de los hijos eran una mezcla de las características de los progenitores. Esto fue un serio obstáculo para la idea de la selección natural, ya que si se presenta una variable desfavorable en un organismo, se diluirá en la masa de individuos que no han

experimentado cambio alguno. Para evitar objeciones, Darwin restó importancia a las mutaciones individuales, considerándolas en su conjunto en grupos de individuos bajo la acción de la selección natural. Por otra parte, el hecho de que Darwin y sus seguidores ignoraran lo que sería una importante distinción entre lo que hoy llamamos genotipo y fenotipo -establecida por Johannsen<sup>110.111</sup> a principios del siglo-, los llevaba a suponer que la selección podía actuar sobre las pequeñas variaciones somáticas y repercutir en la siguiente generación. Además Jenkins<sup>109</sup> - y Johannsen<sup>110.111</sup> - argumentaba que la selección tenía un límite para producir cambios en la población o grupo de individuos, más allá del cual carecía de eficacia.

Debido a estas objeciones la teoría de las mutaciones de Hugo de Vries fue vista con simpatía, ya que podía ser como un complemento o alternativa en este aspecto.

#### LA EDAD ATRIBUIDA A LA TIERRA

La edad calculada a la Tierra en 1869 por Kelvin<sup>112</sup> -de unos cuantos millones de años, cuando mucho 100 millones- fue un obstáculo para el darwinismo, debido a que requería de periodos muy largos de tiempo para que la selección natural, al trabajar lentamente sobre pequeñas variantes, produjera la gran diversidad biológica que despliega la naturaleza.

## PRINCIPALES TEORIAS ALTERNATIVAS AL DARWINISMO

A partir de las objeciones anteriores planteadas al darwinismo, surgen otras teorías alternativas que se constituyeron en sus serios rivales y fueron consideradas en su momento como explicaciones válidas para un sector importante de la comunidad científica. De estas teorías, por su importancia deben resaltarse el lamarckismo, la ortogénesis y el mutacionismo.

### LAMARCKISMO

Jean Baptiste Lamarck<sup>133</sup> construyó su teoría a partir de dos hechos que la mayoría de nosotros observamos en la naturaleza. El primero consiste en que los órganos que más utiliza un individuo más se desarrollan, mientras que los que no se usan empequeñecen o tienden a desaparecer. El segundo es que por lo general los hijos se parecen a los padres. Lamarck unió estas dos observaciones al construir una explicación evolutiva conocida como teoría del uso y desuso o de los caracteres adquiridos, expuesta en su obra *Philosophie Zoologique* (1809)<sup>133</sup>, que se puede sintetizar en los puntos siguientes:

- 1) Una tendencia progresiva inherente, que impulsa a los organismos a elevarse en la escala natural.
- 2) La herencia de los caracteres adquiridos como mecanismo que conducía a la adaptación de los individuos al medio ambiente cambiante.

Este pensamiento de Lamarck no obtuvo mucho éxito en su



tiempo, pero, durante la polémica provocada por la obra de Charles Darwin, algunos científicos naturalistas retomaron sus planteamientos centrales para elaborar teorías alternativas al darwinismo. Este planteamiento fue conocido como neolamarckismo (término acuñado en 1885 por Packard<sup>172</sup>), corriente que consideraba al uso-herencia como mecanismo marcadamente utilitario, que sólo produce estructuras adaptativas como resultado del esfuerzo de los organismos por superar los obstáculos del ambiente. Como ejemplo típico está el tamaño del cuello de las jirafas, que era explicado como producto del ejercicio del animal al alimentarse de las ramas altas de los árboles (Cope<sup>32</sup> dio el nombre de cinetogénesis a la formación o desarrollo de estructuras por medio del movimiento). Este mecanismo es más finalista que la selección, pues los deseos del individuo controlan indirectamente la evolución. Una variante del uso-herencia sería la respuesta involuntaria y directa que todo el organismo posee, cuando se ve sometido a nuevas condiciones. En esta situación estarían las plantas y animales que habitan en climas secos, que desarrollan estructuras adaptativas al protegerse del calor y la deshidratación o aquellos animales que adquieren pelaje de estructura y tamaño acorde al clima en que habitualmente viven. Aquí no intervienen el esfuerzo o la voluntad, sino que el organismo responde automáticamente con mecanismos fisiológicos, que le permiten ajustarse a las condiciones imperantes (fisiogénesis, según Cope<sup>32</sup>). De nuevo estas características son heredadas y se acentúan gradualmente conforme avanza la evolución.

La concepción de Darwin sobre la herencia mezclada, que se apoyaba en la teoría de la pangénesis, según la cual las células del cuerpo forman copias pequeñísimas de sí mismas y son transportadas por el torrente sanguíneo, hacia el tejido reproductivo para finalmente pasar a las células germinales, aceptaba la idea de Lamarck, de que los cambios inducidos por el ambiente en cualquier parte del cuerpo, podían transmitirse a la descendencia.

Los experimentos efectuados por Weismann<sup>204</sup> al cortar la cola a un grupo de ratones por más de 20 generaciones y observar que seguían naciendo ratones con cola, sirvieron para cuestionar la idea lamarckiana del uso-herencia, pero no bastaron para rechazarla completamente, ya que los neolamarckistas contrargumentaban que era de esperarse que los caracteres negativos sin valor adaptativo no fueran heredados. Con todo, estos experimentos sirvieron para impulsar la búsqueda de una explicación más positiva de la herencia, al conducir a la postre, al rechazo de modelos simples, como la pangénesis de Darwin. No sólo Darwin aceptaba parte de la teoría de Lamarck sino que también algunos de sus más firmes defensores, mantenían en sus concepciones fuertes tintes lamarckianos.

A partir de estudios anatómicos y embriológicos Haeckel<sup>205</sup> expuso que todos los organismos multicelulares tienen un antepasado común y que éste debería ser sumamente sencillo, similar a una gástrula -una de las primeras etapas del desarrollo embrionario-

al que se llamó gastrea, el cual al final se demostró que era una forma inexistente. Como premisa de trabajo, Haeckel utilizó lo que llamó "ley biogenética", que dice que la ontogenia de un organismo recapitula la filogenia del grupo taxonómico al que pertenece. Dicho de otra manera, el desarrollo embrionario individual recorre las principales etapas adultas de la historia filogenética de la especie, lo cual significa que sólo con embriológicos a partir del huevo fecundado, supuestamente se pudiera conocer la sucesión del pasado evolutivo de la especie. La teoría de la recapitulación—suponía que los cambios ocurridos en el cuerpo de los individuos en la edad adulta, aparecían en las etapas embrionarias de las generaciones posteriores o en taxa colocados en un nivel "superior" en la escala evolutiva— encerraba una filosofía optimista y progresiva de la evolución. El lamarckismo era aceptado como una fuerza que producía nuevos caracteres —normalmente adaptativos— por adición al desarrollo embriológico. La manera de estudiar la evolución a partir de la analogía embriológica contenía una visión teleológica y progresiva, debido a que suponía que desde formas aparentemente simples se pasaba a las más desarrolladas, hasta llegar finalmente al ser humano.

Las ideas de Haeckel rivalizaron con las de su compatriota y contemporáneo Weismann, conocido por su doctrina del plasma germinal y el somatoplasma<sup>204, 205</sup>. Se definía como plasma germinal a todas las células del tejido reproductivo, mientras que el resto del cuerpo era el somatoplasma. Sólo los cambios ocurridos en el

plasma germinal eran hereditarios y sobre ellos actuaba la selección natural, al dejar que las partículas más fuertes se impusieran o se manifestaran sobre las más débiles, que permanecían en estado latente.

La hipótesis de Haeckel<sup>90</sup> o "teoría de la recapitulación", se mantuvo como dogma durante largo tiempo, hasta que Garstang<sup>98</sup>, en 1922, demostró mediante pruebas experimentales efectuadas en Crustacea, que un organismo no recapitula las fases adultas de la historia evolutiva, sino que repite las fases correspondientes del desarrollo embrionario de sus antepasados, hasta el punto en que se lleva a cabo la divergencia. En 1928 Garstang<sup>97</sup> hizo una segunda aportación, consecuencia de la primera en la que propone, que en algunos grupos taxonómicos, la forma adulta se parece a la forma joven de otro grupo por conservación de sus caracteres juveniles. A este modo de evolución Garstang le denominó Paedomorfosis. Hay dos formas en que la paedomorfosis se puede presentar para jugar un papel evolutivo: La primera es la aparición de una desviación en el transcurso del desarrollo embrionario, que afectará a los jóvenes y adultos de la siguiente generación. La segunda es la retención en la descendencia adulta del plan estructural del embrión ancestral. Este segundo caso es también conocido como neotenia<sup>\*</sup>.

---

\*Para una presentación más actualizada y profunda sobre estos aspectos Ver Gould 1977 "Ontogeny and Phylogeny". Harvard University Press.

Un ejemplo ilustrativo aunque bastante debatido de neotenia, fue el análisis presentado por el holandés Luis Bolk<sup>21</sup> en 1926-1929 donde mostró una gran cantidad de caracteres morfológicos del hombre adulto (cráneo redondeado y bulboso, abultamientos superciliares, presencia del mentón, la dentición, el retardo de la fusión de los huesos del cráneo, dirección ventral del canal vaginal, etc), como pertenecientes al antropoide joven, para el cual todas estas fases son juveniles y transitorias, pero que se han retenido en la fase adulta del hombre. Esta propuesta de Bolk fue duramente criticada, principalmente por Aldoux Huxley<sup>104</sup>, pero en la actualidad está siendo reivindicada entre otros por Gould<sup>82</sup>.

Otro conocido evolucionista que tuvo un gran peso en el debate posdarwiniano con una influencia lamarckista fue Spencer<sup>18p</sup>, quien aceptó que sólo algunos caracteres cuya ventaja se manifiesta de una manera "obvia" -como la defensa ante el ataque de depredadores- están sujetos a la selección natural. Sin embargo insistió en que el cambio adaptativo es la causa fundamental de la variación.

Spencer<sup>18p</sup> supuso que la variación era transmitida por unidades fisiológicas desconocidas, que inducen al organismo a establecer un equilibrio con el medio ambiente. Bajo condiciones nuevas se pueden producir tanto variaciones útiles, como variaciones al azar. Las primeras estarían regidas por mecanismos lamarckianos y las segundas bajo el control de la selección natural, y producirían un "equilibrio directo" en un caso e "indirecto" en otro, entre el organismo y el medio. A Spencer<sup>18p</sup> se

le atribuye la frase sobre el contenido de la palabra adaptación como "supervivencia del más apto", definición que ha sido bastante criticada de encerrar una tautología, originando sobre este aspecto una polémica que aún se mantiene en nuestros días.

En lo que respecta a Lamarck, hay que reconocer el gran mérito que tuvo su obra al poner el acento en el cambio o transmutación en un tiempo en que predominaba una concepción fijista. Buscó en la naturaleza las causas de la evolución, al hacer a un lado las explicaciones místicas que tanta fuerza tenían en su momento. Por otra parte su pensamiento teleológico lo llevó a suponer que la adaptación de los organismos era el objetivo y resultado final de la interacción de éstos con el ambiente.

También se debe señalar que a diferencia de Darwin, no consideraba lo aleatorio de la variación -ya que se producía como respuesta de los organismos al medio- ni el papel del ambiente como agente de selección, innovaciones fundamentales del darwinismo a la teoría evolutiva.

#### ORTOGENESIS

A diferencia de los darwinistas que consideraban que el registro fósil era incompleto, un grupo de paleontólogos pensaba que estaba lo suficientemente claro como para reconocer el avance evolutivo lineal, bastante incompatible con la selección natural. Esta linearidad del registro fósil, no debía ser originada por la influencia del medio sobre las variantes producidas al azar, debía

existir en su lugar una fuerza interna que dependiera únicamente de la naturaleza del organismo, que sería la responsable de producir las tendencias lineales -tendencias evolutivas- en los fósiles que llevarían a la formación de caracteres no adaptativos, causantes de algunos casos de extinción de las especies. Esta corriente fue conocida como ortogénesis, que literalmente significa "evolución lineal"; término utilizado por primera vez en 1893 por Haacke<sup>80</sup>; sin embargo, su principal difusor, Eimer<sup>59</sup> fue quien hizo énfasis en que el término debería hacer referencia a la evolución lineal no adaptativa, para diferenciarlo del neolamarckismo, que también proponía un mecanismo capaz de producir estas tendencias, pero desde un punto de vista adaptativo.

Frecuentemente los seguidores de la ortogénesis citaban en apoyo de su teoría las extinciones del "alce irlandés" y el "tigre dientes de sable", explicadas como consecuencia del crecimiento excesivo e incontrolado de los cuernos y los dientes respectivamente<sup>82</sup>. En 1925, el paleontólogo Lull se basó en el "alce irlandés" para atacar al darwinismo:

"La selección natural no explica la sobre-especialización, por que es manifiesto que, si bien un órgano puede ser llevado hasta el límite de la perfección por la selección, jamás sería llevado hasta un estado en el que resultara una amenaza concreta para la supervivencia... (como sucede con) las grandes astas ramificadas del extinto ciervo irlandés" (Según Gould<sup>82</sup> pag. 91).

Algunos darwinistas respondían que las tendencias evolutivas podían explicarse a partir de la variación al azar bajo la subsecuente presión de selección, conllevando a una especialización y desarrollo progresivo del carácter que fuese beneficioso. Un cambio drástico del ambiente transformaría esta característica en negativa para la especie y eventualmente causaría su extinción. Plate<sup>175</sup> acuñó el término de "ortoselección" para definir este proceso.

Estos aspectos de la teoría darwinista -naturaleza de la variación, caracteres no adaptativos y selección natural- criticados por escuelas evolutivas distintas han tratado de ser explicados con el criterio seleccionista desde Darwin hasta nuestros días. Ya Darwin<sup>94</sup> recurrió a la selección sexual y al concepto de "correlación" de crecimiento, como mecanismos para explicar la existencia de caracteres sin aparente valor adaptativo. Mediante la selección sexual, bajo la competencia intraespecífica, pueden producirse caracteres extraños que ayudan al individuo a tener mayor éxito evolutivo, aunque puedan resultarles desfavorables en un contexto más amplio. El término "correlación de crecimiento" indicaba la unión de dos o más caracteres durante el desarrollo de un organismo, denominado posteriormente alometría por Julian Huxley<sup>107</sup>, y que hoy trata de explicarse mediante los fenómenos genéticos de encadenamiento -genes que se transmiten juntos en el mismo cromosoma- y pleiotropía -genes cuya expresión repercute en varias partes de un organismo simultáneamente- junto con una visión



más integral del organismo que lo contempla como un todo en interacción, no constituido de partes aisladas o separadas, cada una de ellas sujetas a la selección.

Una de las razones por las que la ortogenésis fue hasta cierto punto considerada como válida, por algunos científicos de este siglo, la constituyó el rechazo provocado por la sobre-estimación darwinista de la utilidad de los caracteres y de la adaptación bajo la selección.

La ortogenésis y el lamarckismo compartían la idea de que la variación no podía ser producida al azar -y negaban que la selección conducía a la evolución-, entre ellas se manifestaba un vínculo demasiado estrecho, ya que ambas corrientes aceptaban el supuesto de que la variación se podía añadir gradual y constantemente durante el crecimiento y desarrollo de los individuos, tal y como lo postulaba la "ley biogenética de Haeckel"<sup>90</sup>. Aquí se manifestaba una pequeña diferencia. Por un lado el lamarckismo reconocía que las influencias externas definían las últimas etapas del desarrollo, mientras que la ortogenésis mantenía que las leyes internas del desarrollo predeterminaban las formas de las fases siguientes, que no reflejaban las influencias del ambiente. Además, la ortogenésis a diferencia del lamarckismo, negaba que la adaptación era el motor de la evolución.

#### MUTACIONISMO

En su forma original, la teoría de la mutación elaborada por

De Vries<sup>203</sup> que proponía un cambio brusco o rápido durante la formación de nuevas especies -surgida a partir de sus trabajos con la planta *Oenothera lamarckiana*-, no era totalmente antagónica al postulado central darwinista de la evolución por selección natural. Sin embargo, posteriormente muchos biólogos consideraron que en la teoría de los cambios rápidos, por mutaciones grandes, había los elementos suficientes como para construir una explicación alternativa, que superara las limitaciones planteadas al darwinismo a comienzos del siglo XX.

Entre los puntos significativos por los que el mutacionismo obtuvo un gran apoyo al enfrentarse a la teoría darwiniana, se pueden señalar los siguientes:

1.- La teoría de la mutación esquivaba el argumento reiterado usado contra Darwin, de que las variaciones recientes quedarían absorbidas por la gran cantidad de formas invariables del grupo reproductivo.

Debido a que Darwin<sup>34</sup> consideraba a la herencia como una mezcla de los caracteres de los padres en los hijos -concepción muy común en el siglo XIX-, no podía explicar de qué manera los cambios nuevos no se diluirían en la reproducción cruzada, después de unas cuantas generaciones.

2.- Otro problema que la teoría de la mutación abordaba con mayor facilidad, fue el papel de la selección en el origen de nuevas especies. Muchas de las críticas contra el darwinismo se proyectaban en contra del papel preponderante asignado a la

selección.

A pesar de que según en De Vries, las grandes mutaciones eran necesariamente probadas por la selección, algunos otros seguidores de su teoría terminaron por hacer a esta última a un lado.

A partir de sus trabajos de selección según el peso de las semillas de líneas de frijol, Johannsen<sup>110, 111</sup> llegó a la conclusión de que había un límite más allá del cual el peso no aumentaba y por lo tanto la selección resultaba inoperante. Morgan, en sus primeros trabajos -entre 1903-1915-, suponía que eran las mutaciones las que en definitiva dirigían el curso de la evolución, mientras que la selección podía explicar sólo el origen de las adaptaciones, por lo que le asignó un papel secundario en este proceso.

3.- Otro argumento que pesaba mucho sobre Darwin, consistía en la reducida edad asignada a la tierra. Debido a que la selección natural al actuar sobre las pequeñas variaciones constituía un proceso demasiado lento, la falta de tiempo disponible era un obstáculo. La teoría de la mutación salvaba este problema, al proponer la posibilidad de que una nueva especie surgiera en una o pocas generaciones.

4.- La teoría de Darwin<sup>34</sup> se enfrentaba a una "anomalía" del registro paleontológico, consistente en discontinuidades que a menudo aparecían en formas fósiles encontradas en dos estratos adyacentes. Darwin explicó estas interrupciones -la ausencia de formas intermedias entre dos grupos emparentados- con el argumento

de que el registro era imperfecto.

El mutacionismo podía explicar con facilidad la presencia de estas interrupciones: las mutaciones eran saltos discretos y de gran magnitud. La ausencia de formas intermedias era la prueba de los pasos mutacionales discretos por los que una especie había pasado a través de su historia.

5.º Otro punto importante se refiere a la relevancia del aislamiento geográfico en la formación de nuevas especies. Darwin y sus seguidores no tenían esto suficientemente claro y era un tema candente. Para el mutacionismo, el aislamiento geográfico era innecesario, ya que un grupo portador de mutaciones nuevas estaba aislado genéticamente desde el inicio y después de pocas generaciones se podía constituir en otra especie.

Hoy en día, a pesar de que el término "mutación" en su significado más amplio es entendido como todas las alteraciones que ocurren en el material hereditario (ADN), la mayoría de los genetistas lo interpretan como los cambios pequeños que se presentan en los genes, que incrementan la variabilidad genética de las poblaciones, primera fuente de la que disponen los seres vivos para llevar a cabo la evolución. El botánico holandés Hugo De Vries<sup>203</sup> acuñó el término mutación para definir las grandes modificaciones observadas en *Oenothera lamarckiana*, supuso que éstas eran frecuentes en la naturaleza, cuando en realidad se deben a cambios en el número de cromosomas -euploidia y aneuploidia-, para referirse a los cambios grandes en los individuos, capaces de

producir especies nuevas en uno o pocos pasos, a partir de las especies preexistentes. Esta interpretación de la variación en forma original de De Vries, no era completamente opuesta a lo esencial del pensamiento de Darwin. De Vries aceptaba en parte la hipótesis de la pangénesis de Darwin que trataba de explicar el fenómeno de la herencia. En su libro publicado en 1889 con el título de *Intracellulär Pangenesis*<sup>200</sup>, expuso que las células del cuerpo podían formar pequeñas copias materiales de sí mismas a las que llamó "pangenes", pero negó que las modificaciones inducidas por el ambiente fueran hereditarias. Su teoría de los pangenes se puede resumir en los puntos siguientes:

- 1.- Los pangenes pueden variar en su número relativo: pueden ser más o menos numerosos o cambiar en diferentes combinaciones por hibridación.
- 2.- Un pangén puede alterarse durante el proceso de división y activarse cuando sea lo suficientemente numeroso.

La primera clase de variación explicaba las diferencias individuales de Darwin, que no eran muy importantes para el cambio de las especies, mientras que la evolución dependía principalmente de la variación causada por la alteración de los pangenes, expuesta en el punto 2. La idea de De Vries resultó atractiva para muchos científicos que en su tiempo trataron de elaborar una alternativa distinta al darwinismo, para explicar la evolución sin la participación de la selección natural, que rechazara los intentos de encontrar valor adaptativo para todos los caracteres. De Vries

aceptaba en parte este punto de vista, pero afirmaba que el ambiente influía en la supervivencia de una forma mutante<sup>200</sup>.

De Vries no trató de contraponer su teoría con la de Darwin; por el contrario, trató de integrarla a la tradición darwiniana. Para que tengamos una mejor idea leamos a De Vries:

"Mi obra pretende estar en total acuerdo con los principios establecidos por Darwin y aportar un análisis completo y agudo de algunas ideas de variabilidad, herencia, selección y mutación, que en su época eran necesariamente vagas"<sup>201</sup>. Y:

"No obstante todas esas dificultades, aparentemente irremontables, Darwin descubrió un gran principio que conduce a la evolución de los organismos. Este es el principio de la selección natural. Es el tamiz que mantiene la evolución sobre la línea principal, eliminar o casi eliminar a todas las variaciones que intentan ir en otra dirección. Por estos medios, la selección es la causa directora de las amplias líneas de la evolución"<sup>201</sup>.

De Vries interpretó las opiniones de Darwin de tal manera que su teoría pudiera acoplarse a ellas. Señaló que Darwin había considerado la posibilidad de la evolución a saltos pero, finalmente la desechó al pensar que los pocos individuos mutantes no tendrían importancia, en relación a la gran masa de la población que permanecía sin cambiar. Darwin reconocía la existencia de grandes mutaciones a las que llamó sports, pero consideró que se presentaban en pocos individuos aislados, en cambio De Vries estaba

Morgan -al igual que De Vries- desdeñaba el papel de la selección y afirmaba que las mutaciones no adaptativas tenían grandes posibilidades de mantenerse, a menos que fueran realmente negativas para el organismo. De allí concluía que las mutaciones eran la causa principal que dirigían el rumbo de la evolución.

Debido a que Morgan aceptaba que muchos caracteres no tienen valor adaptativo, debía buscar un mecanismo distinto al de la selección para explicar su presencia. Supuso que internamente había cierta predisposición a mutar en direcciones determinadas. A diferencia de las fuerzas internas citadas por los ortogenetistas, que impulsaban al organismo a cambiar con independencia del ambiente, para Morgan la selección tenía un papel negativo que eliminaba las tendencias a mutar en una dirección perjudicial y, por otra parte, el resto de estas tendencias se reforzarían, y originarían cambios que desde el punto de vista adaptativo podrían ser útiles o neutrales.

Posteriormente, a partir de sus estudios con la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, Morgan modificó su criterio al aceptar que durante el proceso evolutivo las mutaciones tienen efectos pequeños, son aleatorias y sobre ellas se manifiesta la selección natural, y se convierte en uno de los más firmes defensores del mendelismo y de la selección natural<sup>152</sup>.

Con el reconocimiento del mendelismo y su conjugación con los postulados de Darwin, la concepción del mutacionismo fue ignorada. En los años treinta, algunos genetistas y embriólogos volvieron a

retomar la idea de los cambios rápidos, pero de manera distinta al mutacionismo. Entre estos podemos mencionar a Schindewolf y a Goldschmidt.

En *Paläontologie und Genetik*<sup>184</sup>, Schindewolf intentó sintetizar la genética y la paleontología mediante el argumento de que las mutaciones aparecidas en las primeras etapas de la ontogenia pueden producir grandes cambios en la etapa adulta.

En 1942 Goldschmidt<sup>77</sup> mantenía que la selección natural sobre pequeñas variantes genéticas era un agente de cambio, pero estaba limitado a la formación de subgrupos dentro de la misma especie (microevolución), al ser incapaz de producir cambios evolutivos mayores (macroevolución). Lo mismo que Schindewolf, suponía que una mutación que afectara a las primeras etapas del desarrollo embrionario produciría formas completamente nuevas, y ubicaba la ontogenia en un nuevo modelo evolutivo. Goldschmidt reconocía que la mayoría de las mutaciones eran letales, debido a que en el desarrollo embrionario se mantenía un fino equilibrio, donde cualquier perturbación puede provocar un desbalance. Ocasionalmente algunas modificaciones llegan a ser viables hasta la madurez, y producen un individuo muy diferente del resto -"monstruo esperanzador"- que en circunstancias especiales podía ser el fundador de una línea de evolución, incluso en el seno de los grupos existentes.

Estas afirmaciones de Goldschmidt han sido blanco de críticas fuertes por los defensores del neodarwinismo -como Mayr<sup>140</sup>-, pero



parte de su concepción ha sido reivindicada por algunos evolucionistas, fundamentalmente Gould<sup>79</sup> y Eldredge<sup>54</sup>, quienes retoman la idea de que la selección individual sobre cambios pequeños, es efectiva en la microevolución, pero a nivel macroevolutivo deben existir otros mecanismos que la expliquen.<sup>79</sup> Retoman también la importancia de los cambios ontogenéticos y los analizan a través de los modelos de diferenciación embriológica y de las aportaciones de la biología molecular del desarrollo -genes homeóticos, cronogenes, desarrollo en mosaico, etc-. Eldredge y Gould<sup>55</sup> son los principales exponentes en la actualidad, de una nueva teoría sobre la macroevolución denominada "equilibrio interrumpido", que es un tema candente dentro de la polémica evolutiva contemporánea.

#### BIOMETRISMO Y MENDELISMO

Otro de los puntos importantes en el debate evolutivo a fines del siglo pasado e inicios del presente, lo constituía la importancia genética atribuida a la variación continua -de grado- o discontinua -discreta-, y sobre cuál de ellas actuaba la selección natural.

En *El Origen de las Especies*, Darwin había expresado que la selección trabaja permanentemente sobre las variaciones individuales pequeñas, más o menos continuas, y origina cambios graduales y constantes. Sin embargo, la posibilidad de que la evolución pudiera desarrollarse a través de pasos bien marcados

-discontinuos-, había surgido ya desde el inicio del debate darwinista.

Thomas H. Huxley, el más ardiente defensor de la teoría de Darwin, le había reprochado a éste el problema innecesario que se creó al abrazar tan abiertamente el principio de Natura non facit saltum. En 1850 le escribió.

"Usted se ha cargado con una dificultad innecesaria en adoptar Natura non facit saltum sin reservas"<sup>105</sup>.

Francis Galton<sup>8</sup>, emprendió una serie de estudios sobre la variación y la herencia humanas. Mediante técnicas matemáticas y estadísticas, elaboró el concepto de regresión<sup>64</sup> para indicar que la descendencia toma 1/2 de las características hereditarias de los padres, 1/4 de los abuelos, etc. Según este concepto, la descendencia tiende a agruparse al rededor del promedio de la especie, lo que motivaría que la selección sobre pequeñas diferencias no podría producir nuevas especies. Para ello hará falta un nuevo foco o punto de regresión provocado por una mutación importante -"sport"- para que los grupos se separen y se dé el fenómeno de especiación.

Galton encontró un camino para resolver el problema que

---

<sup>63</sup> Galton contribuyó a refutar la teoría de la pangénesis de Darwin<sup>35</sup>. A partir de experimentos sencillos -transfusiones de sangre de conejos de un color a otros de otro color- demostró que en el torrente sanguíneo no existe ningún elemento que participe en la herencia.

significaba distinguir entre herencia, variación y reversión, cuando demuestra que la variabilidad individual no es otra cosa que una probabilidad concomitante de las partículas hereditarias de distribuirse de manera independiente y al azar en las siguientes generaciones<sup>64</sup>. De acuerdo con esto, cada nuevo individuo se parecerá a sus antepasados en algunos aspectos y diferirá en otros -debido a que la herencia es particulada y todas las partículas operan de forma estocástica e independiente.

El método de Galton -correlación y regresión- le permitió cuantificar el efecto de la herencia, midió la distribución estadística de un carácter determinado, aún sin conocer a los agentes causales de la herencia.

Al mismo tiempo que las innovaciones matemáticas de Galton constituyeron la base de la escuela biométrica, fueron interpretadas y utilizadas de manera distinta por un grupo de investigadores integrantes de la escuela mendeliana, que estaban empeñados en demostrar la importancia de la variación discontinua.

Es indudable que tanto Huxley como Galton -los más firmes defensores del darwinismo- consideraban a los saltos evolutivos como fuentes nuevas de variación que contribuirían a que la selección tuviera mayor eficacia.

#### BIOMETRISMO

Los biometristas, representados por Walter Frank Raphael Weldon y Karl Pearson, estaban empeñados en elaborar un

procedimiento que permitiese comprender los patrones hereditarios por medio de estudios cuantitativos de los caracteres de una población. Por lo general, su método se basaba en estudiar una gran cantidad de características visibles, con una variación que se ajustara estadísticamente a la distribución normal -regulados por muchos genes y/o con una fuerte interacción ambiental-, para sacar con ello como conclusión que la variación continua de diferencias casi imperceptibles era la de mayor importancia para la selección natural.<sup>179.208</sup>

Weldon fue formado en un ambiente donde predominaba la idea de Haeckel<sup>90</sup> -el desarrollo embriológico recapitulaba la historia filogenética de la especie. Supo librarse de esta concepción e incorporó los problemas de la morfología al estudio de la evolución a partir de la variación y la correlación orgánica (Ver Provine<sup>177</sup>).

El interés de Pearson -quien poseía una sólida formación matemática, reforzada por un amplio conocimiento en física, y filosofía y otras disciplinas- por los problemas de la herencia y la evolución, y la influencia de Weldon, lo condujeron a utilizar los métodos matemáticos propuestos por Galton, como un medio para tratar de demostrar la hipótesis de que las pequeñas variaciones sujetas a la selección, eran responsables del cambio evolutivo. Mediante estudios en crustáceos, Pearson<sup>179</sup> y Weldon<sup>208</sup> intentaron demostrar que las medidas numéricas de la cantidad de interrelación entre caracteres de algunos individuos -coeficiente de

correlación-, deberían ser constantes para una especie, o al menos para sus razas. A partir de la clasificación de la correlación funcional entre varios órganos, se establecerían grandes subdivisiones en el reino animal. En otras palabras, las relaciones evolutivas podrían ser denotadas de manera apropiada por estudios estadísticos de las poblaciones.

Weldon y Pearson estaban convencidos de que la evolución procedía por la selección sobre diferencias continuas y fué éste su principal desacuerdo con Galton. En particular Pearson señalaba:

"Así, aunque puede ser una materia para experimentar y discutir, si la evolución procede por propia variación -continua- o por explosiones, si es continua o avanza por saltos, la razón por la cuál Galton se hizo el pionero en abogar por la evolución discontinua fue una mala interpretación de su propio descubrimiento de la "regresión"<sup>174</sup>. (subrayado mio)

En otras palabras Pearson argumentaba que él y Weldon estaban siguiendo correctamente los métodos galtonianos relativos a la evolución, mientras que Galton estaba extraviado por malas interpretaciones de su propio método.

#### MENDELISMO

Otros investigadores pensaban que la variación continua defendida por los biometristas no era hereditaria, que se debía sólo a la influencia del ambiente y no tenía ninguna importancia

para la evolución. Suponían que los caracteres heredables eran los discontinuos y sólo sobre ellos era eficaz la selección en la producción de nuevas especies.

La corriente de los caracteres discontinuos recibió un fuerte impulso con el descubrimiento de los trabajos de Mendel<sup>14</sup>, en forma más o menos simultánea por tres investigadores independientes: Hugo De Vries, Carl Correns y Erick von Tschermack en el año de 1900.

La idea de la discontinuidad tuvo en William Bateson a su más firme defensor. Bateson -condiscípulo y amigo de Weldon- fue a la postre el rival más enérgico del biometrista en el debate sobre el tipo de variación que debía ser más significativa para la selección natural. Mediante cuidadosos estudios sobre *Balanoglossus*<sup>12</sup>, trató de encontrar el ancestro de los cordados, antes de dedicarse a investigar la variación en los organismos para comprender la evolución.

Uno de los trabajos clásicos fue con una especie de crustáceo en una serie de lagos de las estepas rusas, que presentaban un gradiente de salinidad. Trató de encontrar una correlación entre la variación de los animales y el ambiente<sup>13</sup>. En sus resultados no apareció correlación alguna. Observo que mientras el ambiente

---

\* Ver a Weinstein 1977. How unknown was Mendel's paper? Journal of the History of Biology 2:341-364.

presentaba una serie de cambios suaves y continuos, las variaciones de caracteres en los animales seguían siendo grandes y discontinuas, por lo que concluía que la selección debía operar únicamente sobre la variación discontinua para producir evolución, ya que este tipo de variación era la única que se heredaba con independencia del ambiente.

En su libro *Materials of the Study of Variation, Treated with Especial Regard to Discontinuity in the Origin of Species* (1894)<sup>14</sup>, Bateson expuso 886 casos de variación explicada desde el punto de vista de la discontinuidad en la evolución y fue bien recibido tanto por Huxley como por Galton, cuyas expresiones fueron las siguientes:

Galton: "Fue sin embargo con el máximo placer que leí los trabajos de Mr. Bateson... ricos en muchas observaciones originales y no pocas expresiones certeras"<sup>15</sup>.

Huxley: "Veo que estás inclinado en abogar por la posibilidad de la existencia de 'saltos' considerables por parte de la Señora Naturaleza en sus variaciones. Yo siempre tome el mismo punto de vista, que mucho le disgustó a Mr. Darwin y frecuentemente lo debatimos"<sup>16</sup>.

#### POLEMICA ENTRE BIOMETRISTAS Y MENDELIANOS

En 1866 Mendel<sup>140</sup> publicó los resultados de sus experimentos y no obstante su importancia, permanecieron ignorados durante más de

30 años, en una época donde el debate de la herencia y la variación eran cuestiones cruciales para la comprensión de la evolución. Las conclusiones de Mendel conocidas como las clásicas "leyes de la herencia" -Ley de la Segregación y Ley de la Transmisión Independiente"- y los conceptos de dominancia y recesividad, fueron firmemente defendidos por William Bateson, que incluso publicó un libro titulado "*Mendel's Principle of Heredity: A defense*"<sup>15</sup>, donde después de discutir los experimentos de Mendel y sus resultados, dice:

"Presentamos ahora algunas concepciones enteramente nuevas:

- (1) La pureza de los gametos con relación a ciertos caracteres.
- (2) La distinción de todos los cigotos de acuerdo a como están o no formados por unión de gametos iguales o diferentes. En el primer caso, aparte de la variación, se producen cuando se aparean con su iguales; en el último caso, sus descendientes colectivamente serán heterogéneos.
- (3) Si el cigoto se forma por la unión de gametos disímiles podemos encontrar el fenómeno de (a) caracteres dominantes y recesivos; (b) una forma mezclada; (c) una forma distinta a la de sus padres, frecuentemente revertida...
- (4) Unidad de caracteres de los cuales algunos, una vez que aparecen por variación son alternativos a los demás en



la constitución de los gametos, de acuerdo a un sistema definido"<sup>15</sup>.

Esta actitud de Bateson fue rápidamente criticada por Weldon, con el argumento de que la teoría de Mendel era sólo un ejemplo -entre otros-, de un caso particular de la herencia y, por consiguiente, de poca importancia para la evolución<sup>208</sup>.

Después de 1900 la polémica entre las variaciones continuas y discontinuas giró en torno a las recientemente descubiertas leyes de Mendel.

Weldon atacó la herencia mendeliana en la revista de los biometristas, *Biometrika*. En enero de 1902<sup>206</sup> argumentó que la "Ley de la dominancia" no era universal y citó varios casos donde estaba ausente. Expuso que la "Ley de la segregación" era válida sólo en unos pocos casos especializados.

En 1903 en el artículo titulado "*Mr. Bateson's revisions of Mendel's theory of heredity*"<sup>207</sup>, Weldon atacó las ideas centrales de Bateson, las cuales podemos resumir como:

- (1) La dominancia era innecesaria para la herencia mendeliana.
- (2) Los atavismos podrían ser explicados por herencia mendeliana.
- (3) La existencia de caracteres ligados al sexo.
- (4) El sexo era un factor mendeliano.

En ese mismo año (1903) Bateson responde a las críticas de Weldon<sup>207</sup> en el artículo "*The present state of knowledge of color-heredity in rats and mice*"<sup>16</sup>, donde propone el método

mendeliano para el análisis del color de la piel en mamíferos.

Otro de los críticos del mendelismo fue Morgan\*, quien objetaba lo siguiente:

(1) Las "leyes de Mendel" podrían tener validez para los chícharos, pero era irrelevante en otros organismos, especialmente animales.

(2) La teoría de la dominancia y la recesividad era incapaz de explicar la herencia del sexo en la proporción observada de 1:1 ¿cuál de los factores era el dominante y cuál el recesivo?.

(3) Las categorías de "dominante" y "recesivo" no siempre eran tan claras y fáciles de diferenciar como las de flores "rojas" o "blancas" en las plantas de chícharo; es muy frecuente que los descendientes muestren lo que parece rasgos intermedios entre lo que se consideraba caracteres "dominantes" y "recesivos".

(4) No había pruebas de la existencia de los "factores" postulados por Mendel, por lo que el esquema mendeliano se quedaba en una construcción hipotética y carecía de fundamento en la realidad. <sup>64</sup> (Ver Allen <sup>1, 2</sup>)

Por 1909 Morgan argumentaba que la teoría mendeliana de la herencia era una simple conjetura inventada para explicar la realidad:

\*No obstante que por esas fechas Morgan apoyaba el mutacionismo - corriente que estaba relacionada con el Mendelismo por su interés en los cambios bruscos o bien marcados - presentó un fuerte rechazo al mendelismo bajo el argumento central de que se carecía de pruebas de la existencia de los "factores" <sup>63</sup> propuestos por Mendel para explicar la herencia y, paradójicamente habría de recibir el Premio Nobel de Medicina (1933) por haber encontrado las bases físicas que sustentan la teoría general de la herencia mendeliana.

"En la interpretación moderna del mendelismo los hechos se transforman en factores de enorme velocidad. Si un factor no explica los hechos, entonces se hecha mano de dos; si tampoco dos son suficientes, entonces se ve si tres darán resultado; el genial malabarismo que a veces es necesario emplear para explicar los resultados los aclara a veces tan excelentemente porque la explicación fue inventada para explicarlos y luego, por arte de magia, se explican los hechos mediante los factores que inventamos precisamente para explicarlos"<sup>151</sup>.

Es importante señalar que Morgan fue capaz de modificar su actitud inicial de rechazo hacia el mendelismo, por otra muy distinta, que lo sitúa como a uno de los forjadores de la Genética, apoyada durante sus inicios fundamentalmente en las leyes mendelianas. Además, es necesario remarcar su disposición a reconocer los resultados de sus experimentos, ya que no todos los científicos son capaces de modificar el rumbo de sus ideas a partir de los datos experimentales. Disiento de los que mantienen el punto de vista de que la naturaleza "habla" por sí misma, que los datos son indiscutiblemente "objetivos". Considero, en cambio, que los datos son leídos e interpretados -y- contruidos- por el investigador de acuerdo a sus propias valorizaciones. Por ello es significativo subrayar que fue la actitud no dogmática de Morgan y sus colaboradores sobre este punto, lo que les permitió construir lo que se conoce como "teoría cromosómica de la herencia", por medio de métodos citogenéticos, con el apoyo de los resultados

publicados por Mendel<sup>149</sup>.

En 1912 propuso la idea de que si se colocan los factores Mendelianos (genes) en líneas rectas sobre los cromosomas, se puede encontrar la distancia relativa entre ellos, con base en porcentaje de entrecruzamiento durante la sinapsis de los cromosomas homólogos y, de esta manera, efectuar el mapeo cromosómico, al determinar el lugar que normalmente debe ocupar un gen en un cromosoma (Ver Allen<sup>1</sup>).

Para 1915 Morgan estaba tan convencido de la validez del mendelismo que publicó un libro ya clásico, con el sugestivo título de *The mechanism of Mendelian Heredity*<sup>155</sup>.

En sus obras posteriores: *Physical Bases of Heredity*<sup>153</sup> y *The theory of the Gene*<sup>154</sup> sostuvo que ya no era posible hacer caso omiso de la generalidad de los fenómenos mendelianos, o negar que los "factores" de Mendel tengan una base real en la estructura de las células germinales.

Irónicamente, a pesar de ser Bateson el más firme defensor del mendelismo<sup>15</sup>, no estuvo dispuesto a considerar los datos citogenéticos que lo validaban. Hacia 1920, cuando ya había pruebas más que suficientes en pro de la teoría cromosómica de la herencia, seguía negando que los genes -factores mendelianos- tuvieran base material alguna en la estructura celular<sup>18</sup>. Esta actitud de Bateson -corroborada que los datos no son independientes del investigador o completamente "objetivos"- lo dejó a un lado en la brecha que se abría para unificar la herencia y la variación con el darwinismo.

La polémica entre los biometristas y los Mendelianos -estéril hasta cierto punto- quedó zanjada con el advenimiento de la genética de poblaciones, construida sobre los trabajos de Fisher, Haldane, Wright y el grupo de genetistas soviéticos de los años treinta y la elaboración de lo que se conoce como primera síntesis moderna, donde se puso de manifiesto que tanto las variaciones continuas como las discontinuas, tienen una base genética heredable y por lo tanto pueden ser sujetos a la selección natural.

## II.- HACIA LA SINTESIS

El fin de la oposición existente entre el mendelismo y la biometría, y la unión de éstos con la selección natural darwinista, empezó con la idea de que la variación continua tiene una base genética mendeliana heredable, y por lo tanto, sujeta a selección.

La hipótesis de los factores múltiples, que sustenta que son varios -en lugar de dos- los factores genéticos involucrados en la expresión de un carácter con variación continua, constituyó la base de una serie de trabajos experimentales que demostraron la operatividad de la selección en este tipo de caracteres.

Finalmente, los cálculos matemáticos elaborados de manera independiente por Hardy y Weinberg en la primera década del siglo XX completaron las bases sobre las que se cimentó la síntesis del pensamiento evolutivo, al fundarse la genética de poblaciones por Fisher y Haldane en Inglaterra, S. Wright en los Estados Unidos y Chetverikov y su grupo en la URSS.

### HIPOTESIS DE LOS FACTORES MULTIPLES Y SELECCION

Según Wright<sup>222</sup>, Mendel ya había sugerido en 1865 la existencia de factores múltiples a partir de cruces efectuadas entre *Phaseolus multiflorus* de flores coloreadas y *Phaseolus nanus* de flores blancas, que dieron como resultado una serie más o menos continua, que va del rojo púrpura, pasa por violeta pálido hasta el blanco en la F<sub>2</sub>.

Una traducción de Bateson en 1909 nos dice que:

"esos resultados enigmáticos, sin embargo, podrían probablemente ser explicados por la ley que gobierna en *Pisum*. Si nosotros suponemos que el color de las flores y las semillas de *P. multiflorus* es una combinación de dos o más colores enteramente independientes los cuales actúan individualmente lo mismo que algunos otros caracteres en la planta" (Bateson<sup>17</sup>).

Mendel notó que las proporciones 1/16 y 1/64 de flores blancas en la F<sub>2</sub> podría explicarse si se considera que son dos pares de factores los involucrados en el primer caso y tres en el segundo.

La gran confusión imperante entre la importancia de la herencia y el ambiente, fue superada por Johannsen<sup>110</sup> en sus experimentos de autofecundación (1903-1909) con líneas puras de frijoles, con un peso promedio por línea de 0.35 a 0.60 gr.

Varias generaciones de selección de semillas pequeñas de una sublínea y de semillas grandes en otra sublínea, ambas de la misma línea pura, no produjeron desviaciones significativas del promedio de la línea.

Sobre los resultados de sus experimentos, Johannsen concluyó: "El resultado bastante conocido de que la selección -progresos sucesivos en dirección de la selección en el curso de unas pocas generaciones- depende...de la purificación sucesiva en cada generación de la desviación concerniente a la línea. Y ahora se comprenderá fácilmente que la acción de la selección

no puede ir más allá de los límites fijados...".<sup>110</sup>

En otras palabras, para Johannsen, la selección era inoperante sobre los cambios pequeños en las poblaciones.

Shull<sup>184</sup>, llevó a cabo trabajos de autofecundación en maíz, después de varias generaciones obtuvo líneas con una gran uniformidad en muchos caracteres que presentaban variación continua, que fueron prueba de que la variabilidad que persiste en una población grande con apareamiento al azar, se pierde rápidamente en líneas que se autofecundan (la variabilidad se mantiene entre las líneas de la población).

Shull<sup>184</sup> notó también un profundo decremento en la altura de la planta, producción y otros aspectos relacionados con su vigor, producto de las autofecundaciones, pero este vigor era restaurado mediante el cruzamiento entre líneas de autofecundación distintas y propuso el término "heterosis" para explicar este vigor de los híbridos, con relación a su condición genética.

Nilsson-Ehle<sup>150</sup> efectuó experimentos de cruza con distintas variedades de avena y trigo. En cada cruzamiento, una variedad tenía el grano rojo y la otra el grano blanco; la F<sub>1</sub> de este cruzamiento presentó un grano de color rojo claro, intermedio entre las dos variedades. En la F<sub>2</sub> no apareció ningún descendiente con el grano blanco. Enseguida autofecundó 78 plantas de la F<sub>2</sub> y resultaron las proporciones aproximadas de:

8	con la proporción	3 rojos:	1 blanco	
15	"	"	"	15 " : 1 "
5	"	"	"	63 " : 1 "



50 sólo dieron el color rojo.

Estos resultados son muy cercanos a las proporciones de 7:15:10:46 esperadas de acuerdo a la hipótesis mendeliana de tres factores que segregan independientemente para el color rojo y blanco del grano de trigo.

La hipótesis de los factores múltiples para explicar la variabilidad cuantitativa, recibió un fuerte impulso gracias a los resultados de extensos experimentos hechos por East<sup>50</sup>, East y Hayes<sup>52</sup>, Emerson y East<sup>56</sup>, Hayes y colegas<sup>60</sup>, Castle y Phillips<sup>20</sup> y East<sup>51</sup>, principalmente.

Esos experimentos consistieron en cruzas de razas más o menos endogámicas (de varias especies de plantas y animales), que diferían en varios caracteres. Se comparó la variabilidad existente entre los progenitores, la F<sub>1</sub> y la F<sub>2</sub>.

El cuadro 1 nos muestra el resultado de 6 cruzamientos de maíz hechos por Emerson y East<sup>56</sup>. En cada crusa se estudió el comportamiento de un carácter con variación continua. La variabilidad es dada por  $\sigma$  y  $(\sigma')^2$ . Aquí se puede observar que hay mayor uniformidad en los progenitores y en la F<sub>1</sub> que en la F<sub>2</sub>.

El cuadro 2 nos muestra el resultado de dos cruzamientos entre dos variedades de calabaza (*Cucurbita pepo*), que difieren marcadamente en la longitud y diámetro del fruto (Emerson y East)<sup>56</sup> y el cruzamiento entre dos variedades de tabaco (*Nicotiana longiflora*), que tienen cada una el mismo número de hojas. Aquí

Cuadro 1: Padres, F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub>, para varias características del maíz. M' y ( $\sigma'$ )<sup>2</sup> son derivados de M y C por transformación logarítmica. El número mínimo estimado y transformado de loci (n<sub>1</sub>) (arriba, en paréntesis) y datos transformados (n<sub>2</sub>) (abajo), basando  $\sigma^2$  en las varianzas de P<sub>1</sub>, F<sub>1</sub>, y F<sub>2</sub> a razón de 1:2:1 y con corrección para dominancia.

	No.	M	$\sigma$	C	M'	( $\sigma'$ ) <sup>2</sup>	n <sub>1</sub> , n <sub>2</sub>
<b>Altura (cm)</b>							
P <sub>1</sub> Maíz Palomero	15	85	8.84	0.104	1.927	0.00203	
P <sub>2</sub> Dentado de Missouri	144	229	23.98	0.105	2.357	0.00206	
F <sub>1</sub>	20	175	11.18	0.064	2.242	0.00077	(6.1)
F <sub>2</sub>	223	159	26.41	0.167	2.195	0.00519	6.8
<b>Nodos (no.)</b>							
P <sub>1</sub> Maíz Palomero	15	8.9	0.81	0.091	0.984	0.00156	
P <sub>2</sub> Dentado de Missouri	145	19.8	1.46	0.074	1.296	0.00103	
F <sub>1</sub>	20	12.9	0.86	0.067	1.110	0.00085	(4.3)
F <sub>2</sub>	223	13.0	2.05	0.157	1.108	0.00458	4.3
<b>Largo del internodo (cm)</b>							
P <sub>1</sub> Maíz Palomero	15	9.2	0.85	0.093	0.962	0.00162	
P <sub>2</sub> Dentado de Missouri	142	11.4	1.20	0.105	1.055	0.00206	
F <sub>1</sub>	20	13.5	1.22	0.090	1.129	0.00152	(0.2)
F <sub>2</sub>	223	12.3	2.27	0.184	1.079	0.00629	0.2

Datos de Emerson y East (1913)<sup>56</sup>. (Adaptado de Wright<sup>222</sup>).

Cuadro 1 (continuación): Padres, F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub>, para varias características del maíz. M' y ( $\sigma'$ )<sup>2</sup> son derivados de M y C por transformación logarítmica. El número mínimo estimado y transformado de  $\log t$  (n<sub>1</sub>) (arriba, en paréntesis) y datos transformados (n<sub>2</sub>) (abajo), basando  $\sigma^2$  en las varianzas de P<sub>1</sub>, F<sub>1</sub>, y P<sub>2</sub> a razón de 1:2:1 y con corrección para dominancia.

	No.	M	$\sigma$	C	M'	( $\sigma'$ ) <sup>2</sup>	n <sub>1</sub> , n <sub>2</sub>
<b>Altura (cm)</b>							
P <sub>1</sub> Pedernal W.	97	68	6.48	0.095	1.831	0.00169	
P <sub>2</sub> Dentado L.	73	101	5.07	0.050	2.004	0.00047	
F <sub>1</sub>	56	95	8.21	0.087	1.976	0.00143	(1.8)
F <sub>2</sub>	538	83	11.09	0.134	1.915	0.00337	2.2
<b>Largo de la mazorca (cm)</b>							
P <sub>1</sub> Maíz Palomero	57	6.6	0.81	0.123	0.816	0.00283	
P <sub>2</sub> Mexicano Negro	101	16.8	1.86	0.111	1.223	0.00231	
F <sub>1</sub>	69	12.1	1.51	0.125	1.079	0.00292	(11.9)
F <sub>2</sub>	1268	12.7	1.97	0.155	1.099	0.00447	12.4
<b>Peso de las semillas (gm/25)</b>							
P <sub>1</sub> Maíz Palomero	61	2.7	0.39	0.144	0.427	0.00387	
P <sub>2</sub> Mexicano Negro	55	8.3	1.19	0.145	0.915	0.00392	
F <sub>1</sub>	54	4.6	0.64	0.139	0.658	0.00360	(12.4)
F <sub>2</sub>	962	5.6	1.02	0.182	0.741	0.00614	12.4

Datos de Emerson y East (1913)<sup>50</sup>. (Adaptado de Wright<sup>222</sup>).

Cuadro 2: Resultados de cruzas entre calabazas (*Cucurbita pepo*) muy distintas en tamaño y diámetro del fruto (Emerson y East 1913), y de la crusa entre variedades de tabaco (*Nicotiana tabacum*) con el mismo número de hojas (Hayes et al. 1913).  $M'$ ,  $(\sigma')^2$ ,  $n_1$ , y  $n_2$  como en el Cuadro 1. Las estimaciones de  $n_1$  y  $n_2$  en el segundo y tercer casos no son significativos porque los linajes parentales no se encuentran en los extremos.

	No.	M	$\sigma$	C	$M'$	$(\sigma')^2$	$n_1, n_2$
Calabaza, largo (cm)							
P <sub>1</sub> Cuello		39.6	6.73	0.170	1.592	0.00537	
P <sub>2</sub> Festón		7.4	1.17	0.158	0.864	0.00465	
F <sub>1</sub>		17.5	3.32	0.190	1.235	0.00667	(2.6)
F <sub>2</sub>		19.6	8.37	0.427	1.256	0.03159	2.6
Calabaza, diámetro (cm)							
P <sub>1</sub> Cuello		11.4	1.37	0.120	1.054	0.00270	
P <sub>2</sub> Festón		17.8	2.24	0.126	1.247	0.00297	
F <sub>1</sub>		17.5	2.21	0.126	1.240	0.00297	(0.1)
F <sub>2</sub>		13.2	7.76	0.588	1.056	0.00560	0.1
Tabaco, hojas (no.)							
P <sub>1</sub> Cubano 1910	150	19.9	1.50	0.075	1.298	0.00106	
1911	124	20.6	1.09	0.053	1.313	0.00053	
P <sub>2</sub> Havana 1910	143	19.8	1.38	0.070	1.296	0.00092	
1911	150	20.3	1.80	0.089	1.307	0.00149	
F <sub>1</sub> (1910)	150	19.8	1.21	0.061	1.296	0.00070	
F <sub>2</sub> (1911)	192	20.9	3.31	0.158	1.318	0.00467	

(Adaptado de Wright<sup>222</sup>)

también se puede observar que la variabilidad en la F<sub>2</sub> es mucho mayor que en la F<sub>1</sub> y en los progenitores, lo que indica una segregación de factores en la F<sub>1</sub> al formar la F<sub>2</sub>.

A partir de una cruce entre dos variedades de *Nicotiana longiflora* que diferían enormemente en la longitud de la corola, seguido de repetidas autofecundaciones (como se muestra en el cuadro 3), East<sup>51</sup>, enumeró 8 principios que podrían ser válidos bajo la hipótesis de los factores múltiples:

1.- Las cruces entre individuos pertenecientes a razas, procedentes de autofecundaciones, continuadas por largo tiempo u otra clase de endogamia, que se aproximan a una condición homocigótica, podrían dar una población F<sub>1</sub> comparable en uniformidad a las razas progenitoras.

2.- En todos los casos donde los progenitores individuales pueden ser expuestos razonablemente a una aproximada homocigosis completa, la distribución de frecuencias de la F<sub>2</sub> que provienen de variantes extremas de la población F<sub>1</sub>, podrían ser prácticamente idénticas. En este caso toda la variación F<sub>1</sub> podría ser debida a condiciones externas.

3.- La variabilidad de la población de tales cruces podría ser mayor que la de la población F<sub>1</sub>.

4.- Cuando existe un número suficiente de individuos F<sub>2</sub>, la amplitud de su variabilidad puede cubrir a la de los progenitores originales.

5.- En ciertos casos, los individuos producidos en la F<sub>2</sub>,

muestran una desviación mas extrema que la que es encontrada en la distribución de frecuencias de alguno de los progenitores originales.

6.- Los individuos procedentes de varios puntos de la curva de frecuencias de una población  $F_2$ , deberán dar una población  $F_3$  marcadamente diferente en sus medias y modas.

7.- Los individuos de los mismos o diferentes puntos en la curva de frecuencias de una población  $F_2$ , deberán dar una población  $F_3$  de diversa variabilidad, que se extiende del progenitor original a la de la generación  $F_2$ .

8.- En generaciones sucesivas de la  $F_2$ , la variabilidad de alguna familia puede ser menor, pero nunca mayor, que la variabilidad de la población de la cual procede"<sup>27</sup>.

En el cuadro 3 se puede observar que la mayoría de esas condiciones se cumplen, y que en la  $F_2$  hay un enorme incremento de la variabilidad que se va reduciendo y polarizando en las generaciones posteriores de autofecundación.

Castle<sup>27</sup> utilizó el método de East e hizo cruzamientos entre líneas consanguíneas de conejos, que diferían en varias características que exhiben variación continua, en los cuales encontró resultados similares a los de East y colaboradores (Cuadro 4).

Además, al aplicar presiones de selección en dirección opuesta a dos líneas consanguíneas de ratas que diferían en el color del pelaje, demostró (junto con Phillips<sup>28</sup>), que la selección era capaz

Cuadro 3: Resultados de F<sub>5</sub> a partir de cruzas entre variedades de *Nicotiana longiflora* con tubos polínicos de tamaños distintos. Datos de East 1916 (Adaptado de Wright<sup>222</sup>)

DESCRIPCIÓN	AÑO	CIBRADO	CENTRO DE CLASES (mm.)																				No.	M	C			
			31	37	40	43	46	50	52	55	58	61	64	67	70	73	76	79	82	85	88	91				94	97	100
33	1911		13	19	37																				125	41.5	0.613	
	1912		1	4	21	16																			49	43.6	0.609	
	1913		4	12	1																				37	39.8	0.627	
34	1911																								101	53.2	0.635	
	1912																								97	53.4	0.634	
	1913																								24	52.1	0.635	
40-41-42	1911	F <sub>1</sub>							4	10	41	75	40	3											173	63.5	0.636	
1	1912	F <sub>2</sub>	61						1	5	16	23	18	62	37	25	16	4	2	2					211	67.5	0.638	
2			61						2	4	2	24	37	31	23	35	27	21	5	6	1				231	68.8	0.637	
1-1	1912	F <sub>3</sub>	72									4	20	25	50	41	19	2							170	73.1	0.623	
1-2			46			1	4	26	41	38	22	7	1												143	51.5	0.630	
1-3	1913		50			6	20	53	49	15	4														147	50.2	0.633	
1-4			69			2	3	9	25	37	70	19	10												175	58.3	0.622	
2-1			77				1	1	1	1	2	16	33	43	34	20	6	1							159	73.0	0.628	
2-4			81								1	1	8	10	19	32	41	17	3	3	1				143	76.3	0.636	
2-4			80								2	8	14	21	39	30	32	10	1						166	74.0	0.625	
2-5			10			7	25	55	56	18															110	53.0	0.627	
2-6			18											3	5	12	20	40	41	30	9	2			162	61.2	0.638	
1-2-1	1913	F <sub>4</sub>	41			8	42	56	31	1															181	45.7	0.622	
1-3-1			41			2	23	152	41	1															109	46.2	0.630	
2-4-1			15												4	9	18	75	50	6	3	1			165	62.2	0.630	
2-4-2			87												4	5	6	11	21	33	41	29	8	5	1	164	63.9	0.630
1-3-1-1	1915	F <sub>5</sub>	41	3	6	43	10	14																	161	42.0	0.626	
2-4-1-1			41												2	1	8	14	70	29	75	30	8		175	67.9	0.634	

Cuadro 4: Resultados de la cruce entre razas de conejos enano liso y flamenco gigante. Las transformaciones ( $M'$ ,  $[\sigma']^2$ ) y estimaciones del número mínimo de loci se efectuaron como en el cuadro 1.

Caracter y Clase	No.	M	$\sigma$	C	$M'$	$(\sigma')^2$	$n_1, n_2$
<b>Peso (gr)</b>							
P <sub>1</sub>	20	1404	142	0.1011	3.145	0.00192	
P <sub>2</sub>	3	3646			3.560		
F <sub>1</sub>	27	2512	198	0.0788	3.399	0.00117	(23.4)
F <sub>2</sub>	112	2126	257	0.1209	3.324	0.00274	13.6
<b>Largo de la oreja (mm)</b>							
P <sub>1</sub>	23	83.5	1.68	0.0212	1.922	0.000085	
P <sub>2</sub>	3	145.3			2.162		
F <sub>1</sub>	27	109.3	3.76	0.0344	2.038	0.000223	(21.3)
F <sub>2</sub>	112	107.0	6.05	0.0565	2.029	0.000601	19.1
<b>Largo del cráneo (mm)</b>							
P <sub>1</sub>	21	66.0	1.88	0.0285	1.819	0.000153	
P <sub>2</sub>	5	85.5			1.932		
F <sub>1</sub>	27	75.5	1.18	0.0156	1.878	0.000046	(5.6)
F <sub>2</sub>	125	73.1	3.15	0.0431	1.864	0.000350	5.2
<b>Largo del fémur (mm)</b>							
P <sub>1</sub>	20	72.3	1.71	0.0237	1.859	0.000106	
P <sub>2</sub>	5	97.6			1.989		
F <sub>1</sub>	27	83.3	1.67	0.0200	1.921	0.000076	(6.7)
F <sub>2</sub>	126	80.4	3.83	0.0476	1.905	0.000927	6.0

De datos de Castle (1922). (En Wright 1968).



de actuar sobre las diferencias pequeñas que tuvieran una fuente de variabilidad genética (Cuadro 5).

Cuadro 5: Resultados de cruzas entre linajes de ratas con caperuza, seleccionados en direcciones opuestas de 5 a 10 generaciones. En este caso  $M'$  y  $\sigma'$  dan la probabilidad inversa de transformación. El número mínimo de loci está estimado de los datos no transformados ( $n_1$ ) y de los datos transformados ( $n_2, n_3$ ). En los casos de  $n_1$  y  $n_2$ ,  $\sigma_E^2$  es tomado como  $\sigma_{F_1}^2$ , mientras que en  $n_3$  las varianzas de  $P_1, F_2$ , y  $P_2$  están a razón de 1:2:1.

	No.	M	$\sigma$	$M'$	$(\sigma')^2$	$n_1, n_2$
$P_1$ mínimo (gen. 5)	1252	-1.56	0.44	-0.694	0.196	
$P_2$ máximo (gen. 6)	701	+2.90	0.50	+0.496	0.143	4.8
$F_1$	93	+0.06	0.71	-0.238	0.184	5.2
$F_2$	305	+0.24	1.01	-0.192	0.261	5.6
$P_1$ mínimo (gen. 10)	1451	-2.01	0.24	-0.845	0.086	
$P_2$ máximo (gen. 10)	776	+3.73	0.36	+0.592	0.120	10.4
$F_1$	14	+1.00	0.60	0.000	0.151	10.1
$F_2$	73	+0.76	0.87	-0.060	0.220	15.3

Datos de Castle y Phillips (1914)<sup>28</sup>. (Citados por Wright<sup>222</sup>).

Castle<sup>28</sup> obtuvo una fórmula para calcular el número de alelos que segregan en forma independiente, que están en pares de cromosomas no homólogos.

$$n = \frac{(\bar{P}_2 - \bar{P}_1)^2}{8(\sigma_{F_2}^2 - \sigma_E^2)}$$

donde:  $\sigma_E^2$  = Varianza Ecológica = Varianza de la  $F_1$ .

$$\sigma_{F_2}^2 - \sigma_E^2 = \text{Varianza genotípica de la } F_2.$$

Donde se supone que todos los loci tienen un efecto aditivo y no hay dominancia.

La fórmula anterior se ha modificado bastante, para tratar de abarcar un gran número de consideraciones posibles (Wright<sup>215</sup>; Serebrosky<sup>183</sup>).

### HACIA LA LEY DEL EQUILIBRIO

El mismo Mendel calculó las consecuencias matemáticas derivadas de sus leyes de la herencia. Encontró que una población heterocigótica Aa -producto de la cruce AA x aa- sometida a autofecundaciones sucesivas darán una porción de genotipos  $(2^n - 1)$  AA: 2Aa:  $(2^n - 1)$ aa (Provine<sup>177</sup>).

Esto nos indica que la autofecundación continua conduce a un aumento de los homocigotos a expensas de los heterocigotos.

En 1902 Yule<sup>226</sup> fue el primero en investigar las consecuencias matemáticas de la herencia mendeliana en una población con apareamiento al azar.

Empezó con la suposición de la existencia de dos razas puras, una para el carácter dominante A y otra para el carácter recesivo a, se pregunta:

"¿Qué, resulta exactamente, si dos razas, una A y otra a son entrecruzadas libremente como si ellas fueran una sola raza?...primero obtenemos una serie de híbridos uniformes; cuando éstos son interapareados, obtenemos una serie de tres

formas dominantes (dos híbridos y una pura) y una recesiva. Si todos son intercrucados al azar, la composición queda inalterada. Los gametos "dominantes" y "recesivos" son igualmente frecuentes y, la conjugación consecuente de un gameto "dominante" tendrá lugar con uno "recesivo" tan frecuentemente como con otro "dominante"<sup>226</sup>.

Yule reconoció el equilibrio sólo para las proporciones 1AA:2Aa:1aa, que es cuando los genes A y a son igualmente frecuentes en las poblaciones. No consideró otros casos de frecuencias génicas y creía que éste era el único punto estable en las poblaciones.

Hardy publicó en julio de 1908 las condiciones de un equilibrio estable en el caso de un solo locus con dos alelos, bajo apareamiento al azar, demostró que las frecuencias génicas y genotípicas alcanzan el equilibrio después de una sola generación<sup>97</sup>.

Si las frecuencias del gen A=p y la frecuencia del gen a=q; entonces las de los genotipos AA:Aa:aa serán  $p^2:2pq:q^2$  respectivamente.

Lo anterior también había sido demostrado de forma independiente por Weinberg<sup>210</sup> en enero de 1908, pero por varios años este trabajo permaneció ignorado, y a esta condición de equilibrio se le llamaba "Ley de Hardy".

Weinberg extendió su ley a más de un locus y descubrió que el equilibrio para este caso no es alcanzado en una sola generación

con apareamiento al azar<sup>210</sup>.

Todos estos trabajos sirvieron como antecedentes para que en forma completa y más acabada, Fisher, Haldane, Wright y de manera un poco más independiente un grupo de investigadores soviéticos -casi simultáneamente- llevaran a cabo la primera síntesis del pensamiento evolutivo, junto con la creación de lo que se conoce como genética de poblaciones.

Pasaremos a continuación a señalar las aportaciones y el papel que desempeñó cada uno de estos autores.

#### FISHER

Fisher, convencido eugenetista, consideró que la selección natural sobre la variación continua, era el principal agente conductor de los cambios evolutivos. En su artículo "*The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance*"<sup>58</sup> publicado en 1918 en la Royal Society of Edimburgh, contribuyó a sentar las bases de la genética biométrica, mediante el cálculo de las medias, varianzas y otras propiedades estadísticas de variación continua, de los fenotipos en las poblaciones.

El propósito central de su artículo fue el interpretar los resultados de la biometría en términos de herencia mendeliana a nivel poblacional. En particular demostró que Pearson estaba equivocado al concluir que la correlación entre parientes en el hombre contradecía el esquema de la herencia particulada de Mendel.

Denominó varianza fenotípica a la variabilidad total medida en una población, a la cual dividió en varianza genética (a la heredable) y varianza no genética (a la ambiental); a la primera la subdividió en varianza aditiva, dominante y epistática.

En su artículo Fisher expresó:

"Cuando hay dos causas independientes de la variabilidad en una población con desviación estándar  $C_1$  y  $C_2$ , se encuentra que cuando ambas causas están juntas, su distribución tiene una desviación estándar  $\sigma_1^2 + \sigma_2^2$ . En el análisis de las causas de la variabilidad, es deseable utilizar el cuadrado de la desviación estándar como la medida de la variabilidad. Usaremos este término cuantitativo de varianza de la población, y podemos ahora adscribir las causas cuantitativas en fracciones o porcentajes de la varianza total que producen todas ellas juntas"<sup>58</sup>.

Más adelante Fisher expone:

"Para la estatura el coeficiente de correlación entre hermanos es alrededor de 0.54, que podemos interpretar como que el 54% de la varianza procede sólo de los ancestros, el 46% restante debe tener alguna otra explicación"<sup>58</sup>.

Por "otra explicación" Fisher entendía que además del efecto ambiental para producir variación, existían otras causas genéticas y heredables.

"No es suficiente atribuir este último residuo a los efectos del ambiente. Las numerosas investigaciones de Galton y

Pearson han mostrado que todo el ambiente mensurable tiene mucho menos efecto en medidas tales como la estatura. Además los hechos colectados por Galton, respecto a los gemelos idénticos muestran en este caso, donde la naturaleza esencial es la misma, que la varianza es mucho menor. La hipótesis que examinaremos es simple, las características tales como la estatura son determinadas por una gran cantidad de factores mendelianos, y lo grande de la varianza entre los niños de los mismos padres es debida a la segregación de esos factores sobre los cuales los padres son heterocigotos. Sobre esta hipótesis intentaremos determinar cómo gran cantidad de la varianza, en diferentes características medidas, además de la que es indicada por la correlación fraternal, es debida a factores innatos y heredables"<sup>58</sup>.

De esta manera, Fisher señala que la varianza genética no es sólo la indicada por la correlación entre parientes, y adelanta los elementos que más tarde constituirían los componentes de la varianza genética: la aditiva, la de dominancia y la epistática.

Por esos tiempos se consideraba que no era posible distinguir los efectos del ambiente de los efectos de la dominancia en la correlación entre parientes y, que generalmente, la correlación fraternal excede a la parental, sobre lo que Fisher puntualizó

"El efecto de la dominancia es reducir la correlación fraternal solamente a la mitad de la parental. Esto permite distinguir con exactitud en las formas permitidas, entre los

efectos externos al azar del ambiente y los efectos de la dominancia"<sup>58</sup>.

En 1922 publicó *On the Dominance Ratio*<sup>59</sup>.

En él discutió la interacción de la dominancia, la mutación, la extinción de los genes al azar y el apareamiento no aleatorio. Demostró que en un locus con dos alelos, donde la selección favorece a un homocigoto, el otro alelo puede ser eliminado. Pero...

"Si de otro modo, la selección favorece al heterocigoto, hay una condición de equilibrio estable, y el factor continuará en la línea normal. Tal factor será por consiguiente muy común y puede explicar casos del vigor del heterocigoto y algunos efectos deletéreos producidos algunas veces por la endogamia"<sup>59</sup>.

En el párrafo anterior considera la posibilidad de un polimorfismo balanceado y sus consecuencias, así como algunos efectos de la endogamia.

Enseguida consideró el problema de la supervivencia de los genes individuales, encontró que éstos tienen una probabilidad muy pequeña de sobrevivencia (Posteriormente desarrolla este tema en su libro de 1930: *The Genetical Theory of Natural Selection*<sup>61</sup>).

La sobrevivencia de un gen raro depende más del azar que de la selección. Expone también que una mutación tendrá mayor probabilidad de fijarse en una población grande que en una pequeña, lo expresa en la siguiente forma:

"Así una especie numerosa con la misma frecuencia de mutación, tendrá una variabilidad más alta que una especie menos numerosa: en conexión con este hecho, no podemos dejar de recordar el dictado de Charles Darwin de que 'especies comunes con una amplia extensión, y gran difusión, varían mucho"<sup>50</sup>.

Una consecuencia de este punto de vista es que una tasa de mutación baja podría balancear los efectos de la selección adversa más fácilmente en una población grande que en una pequeña. Dicho de otra forma, en una población grande habría mejores condiciones para que se presente el cambio evolutivo. Esta idea es fundamental en el punto de vista de Fisher sobre evolución, y es una de las diferencias marcadas con el punto de vista de Wright.

Para 1929, Fisher había elaborado una síntesis sobre la herencia mendeliana y la selección natural, publicada de manera acabada en 1930 en su libro *The Genetical Theory of Natural Selection*<sup>61</sup>.

### The Genetical Theory of Natural Selection

En el primer capítulo Fisher demostró que las consecuencias de la teoría darwinista de la herencia mezclada serían:

"...si no es salvaguardada por intensa correlación marital, la varianza heredable es partida aproximadamente a la mitad en cada generación. Para mantener una varianza constante, es necesario que haya mutaciones nuevas en cada generación para



suplir la mitad de la pérdida....

Una inferencia inevitable de la teoría de la mezcla, es que la cantidad de varianza heredable presente en cualquier momento es de origen extremadamente reciente. Una mitad es nueva en cada generación, y la otra restante, es solamente una generación más vieja"<sup>61</sup>.

De este modo, la teoría darwinista requeriría la aparición de cantidades enormes de nueva variación en cada generación.

Fisher mostró que la herencia mendeliana da una solución a este problema y que:

"En una población con apareamiento al azar en la cual hay dos genes alternativos para algún factor, que están en la tasa  $p$  o  $q$ , los tres genotipos estarán en las proporciones  $p^2:2pq:q^2$ , lo que asegura que sus características estarán representadas en proporciones fijas en la población...

Esa tasa será capaz de presentar cambios débiles, primero por la reproducción y la sobrevivencia al azar de los individuos de las clases diferentes y segundo, por la sobrevivencia selectiva, por la razón de que los genotipos probablemente son desiguales en adecuación"<sup>61</sup>.

Lo expresado en este último párrafo es desarrollado más adelante, en el capítulo IV, donde concluye que la selección es el agente más importante para conservar la variabilidad de las especies dentro de sus límites.

Posteriormente enumera una serie de teorías que comparten el postulado de que la dirección del cambio evolutivo es gobernado por la dirección en que las mutaciones están ocurriendo, para decir:

"La consideración de que la dirección del cambio evolutivo es gobernado realmente por la dirección en la cual las mutaciones están ocurriendo, no es fácilmente compatible con la naturaleza de numerosas mutaciones que ahora han sido observadas.

La mayoría producen fuertes deformidades desventajosas, y en realidad muchas (mutaciones) con efectos grandes son realmente letales".<sup>di</sup>

Para Fisher, la mutación por sí sola no es suficiente para dirigir el curso del proceso evolutivo, por la poca frecuencia con que se presenta y de lo aleatorio de su dirección, ya sea favorable o desfavorable, siendo este último caso el más común.

Toma como ejemplo la tasa de mutación en *Drosophila melanogaster*, que en promedio aproximado es de una en 100,000 individuos para decir:

"Si la selección estuviera totalmente ausente, deberá ser requerido un lapso de tiempo del orden de 100,000 generaciones para producir un cambio importante (Por ejemplo de 0 a 63.2% o de 25% a 72.4%)".<sup>di</sup>

En cambio con una ventaja selectiva del 1%

"Tal ventaja selectiva podrá, sin embargo, modificar grandemente, no en 100,000 generaciones sino en 200

generaciones. El porcentaje podría cambiar de 26.9% a 73.1%<sup>61</sup>.

En el primer capítulo refuta también los argumentos usados por De Vries, Bateson y Punnet y otros mendelianos más, de que las pequeñas variaciones heredables no tienen ventaja selectiva alguna.

Sobre esto, en su libro Fisher argumenta:

"Si un cambio de 1mm tiene valor selectivo, un cambio de 0.1mm tendrá un valor selectivo de aproximadamente un décimo de este valor, y el cambio no puede ser ignorado porque se juzgue inapreciable. La tasa con la cual una mutación incrementa en número a expensas de su alelomorfo, dependerá de la ventaja selectiva que confiere, pero la tasa en la cual una especie responde a la selección en favor de algún incremento o reducción de las partes depende del total de la varianza disponible y no de si esta es aportada por mutaciones grandes o pequeñas"<sup>61</sup>. (subrayado mio)

Para terminar de unir la herencia mendeliana con la selección darwinista y la biometría expone:

"Los hechos biométricos, tales como la herencia de la estatura y otras medidas humanas, pensadas al inicio como incompatibles con el sistema mendeliano, han mostrado estar en perfecta concordancia con él, y revelan características no fácilmente explicables bajo algún otro punto de vista.

La aproximada distribución normal de las medidas puede ser

deducida de la simple suposición de que los factores que afectan la estatura humana son aproximadamente aditivos en sus efectos"<sup>61</sup>.

#### Componentes de la Varianza

En el capítulo II de su libro, Fisher trata de asignarle valores reproductivos a los individuos, parte del método (tablas de vida) utilizado por las compañías aseguradoras de vida, para después asignarle valores abstractos (susceptibles de ser medidos), a los genes que componen el genotipo. Elabora los conceptos de exceso promedio de un gen ( $a$ ) y efecto promedio de sustitución del gen ( $\alpha$ )<sup>61</sup>. El primero está dado por la diferencia media entre los valores genotípicos (medidos a partir del genotipo) que puede tomar un gen al unirse al azar con cualquier otro dentro de la población (depende de los valores de  $p$  y  $q$ ). El segundo concepto mide el cambio del valor que puede tomar -en la siguiente generación- un genotipo por la sustitución de un gen por cualquier otro de la población.

Este procedimiento se basa en la suposición de que los genes tienen un efecto aditivo y que son éstos los que transmite un individuo a la descendencia. Se ignora todo tipo de interacción ya que ésta es impredecible en cada generación.

Este punto de vista de Fisher es básico en su tratamiento de la varianza para la formulación de su "teorema fundamental".

En este capítulo Fisher parte a la varianza fenotípica total

en aquella que es producida por las fluctuaciones del ambiente y la que se debe sólo a la constitución genética de los organismos, en ésta última reconoce que una parte es producida por genes con efectos aditivos y el remanente por algún tipo de interacción génica.

Sobre esto aclara que :

"La varianza genética, como es aquí definida, es solamente una porción de la varianza determinada genotípicamente, y ésta diferirá de, y generalmente será algo menor que, el total de la varianza observada"<sup>61</sup>.

Lo anterior significa que para sus cálculos, Fisher sólo consideraba la varianza genotípica aditiva.

#### Teorema Fundamental de la Selección Natural

En este capítulo II, Fisher introduce su "Teorema Fundamental de la Selección Natural", sobre la idea básica de que la efectividad de la selección depende de la cantidad de varianza genética disponible en una población en un momento determinado. En palabras de Fisher (subrayado de Fisher):

"La tasa de incremento en adecuación de algún organismo en algún momento dado es igual a su varianza genética en ese tiempo"<sup>61</sup>.

En los siguientes capítulos, Fisher se preocupa por reforzar su consideración de que la selección natural es la fuerza directora más importante en la evolución.

### Evolución de la Dominancia

En el capítulo III expone su teoría de la evolución de la dominancia, donde plantea que el gen silvestre generalmente es dominante y que la mayoría de las mutaciones son del tipo recesivo, en gran parte nocivas o letales para los portadores. Generalmente una de las críticas que con mayor frecuencia se le hace al pensamiento de Fisher, es la de que haya desdeñado el papel de las interacciones génicas, pero, en este caso, las considera como parte de su sistema de evolución de la dominancia.

Al respecto manifiesta :

"(hay) casos donde al principio claramente se mostró que un factor B, produjo un efecto cuando un segundo factor A, era representado por su gen recesivo, pero no cuando estaba presente el gen dominante. Se dice entonces que el factor A es epistático sobre el factor B, o más recientemente podría decirse que b es un modificador específico de a, donde las letras minúsculas son tomadas para representar los genes recesivos." <sup>61</sup>

Según Fisher estos "modificadores" son responsables, junto con la selección, de que una forma mutante fuera sustituida por la forma silvestre, se basa en cultivos experimentales donde:

"Se ha observado frecuentemente, que cuando un mutante de *Drosophila* claramente distinto, ha sido puesto aparte en cultivos de botellas por algunas generaciones, y cuando otra vez es requerido por el uso, la forma mutante parece ser menos

distinta del tipo silvestre, de lo que en un principio había parecido"<sup>61</sup>.

Más adelante dice:

"...la modificación no es debida a algún cambio en el gen mutante, sino a un cambio en el complejo genético del organismo en el cual actúa"<sup>61</sup>.

De esta manera le atribuye un papel a las interacciones génicas, entendidas en este caso, como que la selección no actúa sobre alelos (mutantes) individuales, sino escoge grupos de modificadores, que en forma paulatina conduce a la descendencia de los mutantes primitivos hacia el tipo normal o silvestre. Según Fisher :

"En condiciones competitivas para la cepa en el cultivo, las unidades hereditarias que favorecieron una reacción suave, produjeron moscas menos defectuosas que sus competidoras, y la selección de esos factores modificadores, rápidamente modificaron la intensidad promedio de la reacción del gen mutante, y consecuentemente su divergencia promedio (en apariencia) de las moscas de tipo silvestre"<sup>61</sup>.

Otro de los argumentos para apoyar la hipótesis del papel que juegan los modificadores en la reversion del tipo mutante al silvestre, consiste en la baja frecuencia de las mutaciones, calculadas en  $1 \times 10^{-6}$  ó  $1 \times 10^{-7}$ .

Esta hipótesis de Fisher no fue aceptada por Haldane y Wright, que por su cuenta, cada uno elabora su propia concepción sobre este tema.

Otro aspecto digno de mencionarse, son los cálculos que efectúa para calcular la probabilidad de extinción y supervivencia de genes con una ligera ventaja selectiva (1%), concluye que esta ligera ventaja es significativa para la permanencia de dichos genes en poblaciones grandes.

#### HALDANE

Sus primeros trabajos como genetista estuvieron enfocados a los efectos del ligamento y mapeo cromosómico.

El método utilizado para mapear cromosomas en *Drosophila melanogaster*, que toma la frecuencia de entrecruzamiento de los genes en los cromosomas homólogos como sinónimo de sus distancias respectivas, presentaba algunos errores, ya que como es sabido, la distancia entre dos loci muy separados entre sí es menor que la suma de las distancias de los loci colocados entre ellos. Parte del método consiste en medir distancias grandes, a partir de la suma de genes muy poco separados. Haldane publicó en 1919 un método para corregir este error<sup>01</sup>.

Antes de aparecer su libro, *The Causes of Evolution*<sup>05</sup> publicó 9 artículos bajo el mismo título: "*A Mathematical Theory of Natural and Artificial Selection*"<sup>02</sup>, donde propone asignarle a la teoría evolutiva una herramienta matemática.

#### "A Mathematical Theory of Natural and Artificial Selection"

El propósito central de su serie de artículos fue cuantificar



la teoría de la selección natural.

En su primer artículo<sup>92</sup>, derivó expresiones matemáticas para calcular los efectos de la selección en poblaciones mendelianas sencillas, con apareamiento al azar, dominancia completa, perfecta segregación mendeliana (sin ligamento) e intensidades de selección constantes de generación en generación.

En este artículo manifestó que:

"Una teoría satisfactoria de la selección natural, debe ser cuantitativa. Para establecer el punto de vista de que la selección natural debe de considerarse para los hechos conocidos de la evolución, necesitamos mostrar no solamente que puede causar cambios en una especie, sino que puede causar cambios de tasas que se consideran para transmutaciones pasadas y presentes"<sup>92</sup>.

Aplicó su modelo al caso de las palomillas *Amphidasis betularia*, una forma oscura dominante que apareció en 1848 en Manchester, Inglaterra y antes de 1901 había reemplazado a la forma clara recesiva. Haldane manifestó que:

"La fertilidad debe ser 50% mayor que la recesiva..."

Y que esto "no estaba muy en desacuerdo con la selección natural"<sup>92</sup>.

En la parte 2<sup>92</sup>, trató de calcular los efectos de la selección con autofecundación parcial, endogamia y apareamiento al azar.

En la parte 3<sup>92</sup>, tocó problemas de selección con codominancia incompleta.

En la parte 4<sup>o</sup>, estudió las consecuencias de la selección cuando las generaciones se traslapan en lugar de estar separadas en el tiempo.

En la parte 5<sup>o</sup>, trató el problema de la supervivencia de las mutaciones nuevas, dominantes o recesivas, llega a la misma conclusión que Fisher: que la supervivencia de las mutaciones recesivas muy raras son un proceso estocástico el cual dependerá muy poco de los efectos determinísticos de la selección natural.

Entre los años de 1927 a 1930, antes de la publicación de la parte 6, Haldane escribió varios artículos de interés evolutivo y participa en la polémica establecida entre Fisher y Wright sobre la evolución de la dominancia.

A diferencia de Fisher, consideró necesario mayores presiones de selección para un cambio importante en las frecuencias génicas -excepto para los genes recesivos muy raros-, que dependerán de un proceso estocástico, pero estuvo de acuerdo con él acerca del efecto determinístico de la selección en masa en poblaciones muy grandes e infinitas<sup>o</sup>.

Lo mismo que Fisher y Wright, consideró necesario unir el principio de la selección natural con el mendelismo. En 1929 escribió:

"Los trabajos cuantitativos muestran claramente que la selección natural es una realidad, y que entre otras cosas, selecciona genes mendelianos, los cuales se sabe que se distribuyen al azar en las poblaciones silvestres, y siguen

las leyes de la probabilidad en su distribución a la descendencia. En otras palabras, son agentes que producen variación de la clase que Darwin postuló como materia prima sobre la cual actúa la selección"<sup>22</sup>.

En 1929 Haldane<sup>23</sup> escribió sobre la importancia de las alteraciones cromosómicas y la poliploidia como factores en evolución. En este punto coincide más con Wright que con Fisher.

Entre 1930 y 1932 publicó las cuatro partes restantes de su *Mathematical Theory*...

En la parte 6<sup>22</sup>, trabajó con los efectos del aislamiento y la migración.

En la parte 7<sup>22</sup>, exploró un caso en que la intensidad de la selección no era constante de generación en generación.

En la parte 8<sup>22</sup>, consideró el caso donde los genes podrían ser deletéreos cuando están solos, pero ventajosos cuando están juntos, y bosquejó las condiciones más favorables para el reemplazo de un sistema de interacción por otro, concluye que:

"En muchos casos, las especies relacionadas representan tipos estables...y el proceso de formación de especies puede ser roto por el equilibrio metaestable, claramente la ruptura será especialmente probable donde las comunidades pequeñas estén aisladas"<sup>22</sup>.

Haldane sometió este artículo para su publicación el 20 de noviembre de 1930, antes de haber leído el artículo de Wright *Evolution in Mendelian Population*<sup>219</sup>, llega a resultados similares

que éste de manera independiente, sin embargo, Haldane<sup>94</sup> consideraba que las poblaciones pequeñas y parcialmente aisladas, eran menos comunes en la naturaleza de lo que Wright creía.

En la parte 9<sup>o2</sup>, trató los efectos de la selección rápida un proceso al cual Fisher consideraba relativamente de poca importancia.

### Evolución de la Dominancia

A principios de 1930, Haldane entró de lleno en la controversia sobre la evolución de la dominancia, en principio afirmó que estaba de acuerdo con Wright, de que no eran muchos los modificadores de la clase postulada por Fisher.

Propuso una hipótesis alternativa:

"Adoptando el punto de vista de Goldschmidt de que los genes actúan catalíticamente a una tasa definida, no hay manera obvia para distinguir cuales de éstos actúan por arriba de cierta tasa. Por ejemplo, si una enzima puede oxidar una cierta sustancia tan rápidamente como es formada, no hay resultado visible que indique el doble de la cantidad de esa enzima. Por lo tanto, mientras una mutación tipo menos (disminución de actividad), de un gen normal puede producir un tipo recesivo, una mutación tipo más es frecuentemente inobservable. Sobre esta hipótesis ahora tenemos una explicación de por qué un gen del tipo silvestre generalmente tiene un factor de seguridad por lo menos de 2, como muestra

el hecho de que un gen del tipo silvestre tiene casi el mismo efecto de 2... Así, si  $A_1A_1$  pueden oxidar toda una cierta cantidad de sustrato tan rápido como es formado, la inactivación de uno de ellos producirá un cigoto  $A_1a$ , el cual solamente puede oxidar alrededor de la mitad. Si ahora  $A_1$  muta hacia  $A_2$ , el cual puede oxidar dos o tres veces la tasa de  $A_1$ , y si además no se produce ningún efecto adicional, i.e.; los cigotos  $A_1A_2$  y  $A_2A_2$  serán distinguibles de  $A_1A_1$ . Pero  $A_2a$  será normal. Por consiguiente, los cigotos  $A_2a$  tendrán mayor probabilidad de sobrevivir que los  $A_1a$  y  $A_2$  será seleccionado. En otras palabras, los modificadores postulados por Fisher son probablemente los alelomorfos normales de los genes mutantes y el efecto Fisher es más bien la actividad acentuada de los genes ya presentes que los llamamos nuevos modificadores"<sup>94</sup>. (subrrayado mío)

De esta forma Haldane enfocó el problema de la evolución de la dominancia de acuerdo a su punto de vista general, de la evolución por reemplazo de un solo gen y la selección de mutaciones de tamaño considerable.

#### "The Causes of Evolution"

En 1932 Haldane publica su libro *The Causes of Evolution*<sup>95</sup>, donde intenta lo mismo que Fisher en su *Genetical Theory of Natural Selection*<sup>91</sup> y Wright en *Evolution in Mendelian Populations*<sup>210</sup>, disipar la creencia de que el mendelismo era opuesto al darwinismo

y resume sus puntos más importantes desarrollados en las 9 partes de *Mathematical Theory* .....

En el apéndice analiza las aportaciones de Fisher y Wright a este tema.

Haldane difirió de Fisher en lo concerniente a la evolución de la dominancia y la intensidad de la presión de selección que actúa sobre un solo efecto génico en una población natural.

Estuvo de acuerdo con Wright en el punto de vista de que la evolución podría ser lenta en poblaciones muy pequeñas, pero estuvo en desacuerdo en que también fuera lenta en poblaciones grandes. El pensaba que Wright sobrevaluaba la importancia de la deriva génica.

Después de discutir los puntos de vista de Fisher y Wright, Haldane termina su *Causes of Evolution*<sup>95</sup> con el siguiente señalamiento:

"La permeación de la biología por las matemáticas está solamente empezando, pero a menos que la historia de la ciencia sea una guía inadecuada, continuará, y las investigaciones aquí resumidas representan el inicio de una rama nueva de las matemáticas aplicadas"<sup>95</sup>.

Así, Haldane anuncia y contribuye al nacimiento de una nueva rama de la genética -la genética de poblaciones- que pasará a ser un pilar en la construcción del paradigma evolutivo, conocido como Síntesis Moderna de la Evolución.

## WRIGHT

Desde el inicio de sus trabajos de genética, estuvo más interesado en los efectos de la interacción génica que Fisher y Haldane.

Para Wright, las condiciones más favorables para que se efectúe el proceso evolutivo se dan en las poblaciones grandes subdivididas en otras más pequeñas, donde además de la selección natural, la endogamia y la deriva génica son factores evolutivos importantes que deben de tomarse en cuenta.

Lo mismo que Fisher y Haldane, elabora su propia teoría sobre la evolución de la dominancia, y participa con ellos en la polémica sobre este tema.

En sus artículos *Evolution in Mendelian Populations*<sup>219</sup> y *The Roles of mutation Inbreeding, Crossbreeding and Selection in Evolution*<sup>220</sup>, participa en la unión del mendelismo con la biometría y la selección natural darwiniana, plantea con claridad su idea central de que la evolución resulta de un balance dinámico entre la mutación, la migración, la deriva génica y la selección ("shifting balance"), que posteriormente desarrollará en toda su obra.

### Endogamia

Wright introdujo el método de coeficiente de ruta (Path / coefficients), para analizar los efectos de los genes y comprobar si éstos actúan en forma independiente sobre partes separadas de un organismo o si interaccionan actuando sobre el individuo como un todo.

La primera presentación de su teoría del coeficiente de ruta la expresó como:

"Siendo X y Y dos caracteres cuyas variaciones son determinadas en parte por ciertas causas A, B, C, etc., las cuales actúan sobre ambas y en parte por causas que se aplican a una u otra solamente, M y N respectivamente. Se supone que esas causas son independientes unas de otras. Las proporciones de variación de X son representadas por letras minúsculas a, b, c, etc., y las proporciones de variación en el caso de Y por a', b', c', etc. La extensión en que una causa determina la variación en un efecto, es medida por la proporción del cuadrado de la desviación estándar, de la cual es responsable. Esto resulta de la proposición de que el cuadrado de la desviación estándar, debida a una causa que actúa sola, puede ser combinada por simple adición para encontrar el cuadrado de la desviación estándar de un orden, en el cual todas las causas están actuando, a condición de que las causas sean independientes unas de otras... Como a, b, c, etc., son las proporciones de variación de X las cuales son determinadas por varias causas.

$$[I] \quad a + b + c + d + \dots + n = 1$$

$$a' + b' + c' + d' + \dots + n' = 1$$

La proposición siguiente con respecto a la correlación entre X y Y es fácilmente demostrable

$$[II] \quad r_{xy} = \pm \sqrt{aa'} \pm \sqrt{bb'} \pm \sqrt{cc'} \dots "$$



Mediante el uso de este modelo en trabajos experimentales para medir el efecto de los factores que inciden sobre el tamaño del cuerpo en conejos, Wright encontró que:

"La mayoría de las diferencias entre individuos son ésas que implican el tamaño del cuerpo como un todo"<sup>211</sup>.

Posteriormente, Wright le dio otra aplicación a su método. Efectuó cruza consanguíneas de cobayos, formó familias muy cercanas a la homocigosis, pero con diferentes magnitudes del carácter estudiado. Esperaba que la variación del color del pelaje fuera causado por factores ambientales. Con este método, Wright encontró que en las líneas altamente endogámicas, la herencia no determina casi nada de la variabilidad observada. En cambio, en casi todas ellas se encuentran irregularidades en el desarrollo. Esto fue atribuido a la homocigosis estrecha en todas y cada una de las líneas.

Su teoría general del Coeficiente de Ruta, apareció en 1921 en su artículo titulado *Correlation and Causation*<sup>212</sup>, donde trató sistemas de causas independientes y correlacionadas, factores no adaptativos y relaciones no lineares. Presentó una fórmula general para expresar la correlación entre dos variables en términos del coeficiente de ruta como:

"La correlación entre dos variables es igual a la suma de los, productos de las cadenas del coeficiente de ruta, junto con todas las rutas por las cuales están conectadas"<sup>212</sup>.

Quizá la aplicación más eficaz del método de coeficiente de

ruta fue para medir el efecto de varios sistemas de apareamiento.

Bajo el encabezado general de *Systems of Mating*<sup>219</sup> Wright publicó una serie de cinco artículos, en los cuales exploró la relación biométrica entre padres y descendientes, los efectos de varios sistemas de endogamia sobre la composición genética de una población, los efectos del apareamiento no al azar y los efectos de la selección. Este método provee de una manera de calcular el incremento en el porcentaje de homocigosis en generaciones sucesivas, bajo varios sistemas de endogamia. Sus conclusiones al respecto son fundamentales para comprender su punto de vista sobre el proceso evolutivo.

Un efecto importante de la endogamia intensa en animales, fue la diferenciación entre familias con la fijación de muchas combinaciones de color, número de manchas, etc. junto con la aparición de varias anormalidades y la reducción del vigor. Cuando estas familias fueron cruzadas entre sí, el vigor se recobraba marcadamente.

Wright interpretó de la manera siguiente sus experimentos de endogamia.

"El efecto fundamental de la endogamia es el incremento automático en homocigosis en todos los aspectos. Una declinación promedio en el vigor, es la consecuencia del hecho observado en que los factores recesivos se expresan más extensivamente, debido a algún incremento en homocigosis, probablemente porque son más deletéreos que sus alelomorfos.

dominantes. La diferenciación entre las familias, es debida a la fijación al azar de combinaciones diferentes de factores presentes en la familia heterocigota original. Los cruzamientos producen un mejoramiento, debido a que cada familia en general aporta algunos factores dominantes que se carecen en otros"<sup>214</sup>.

Basado en sus resultados experimentales, Wright sugirió una teoría que conjugaba la endogamia, el entrecruzamiento y la selección:

"Probablemente la mayoría de esos (caracteres) de importancia económica en ganado, son de una clase que es determinada solamente por una débil extensión de la herencia en el individuo... Los progresos por selección ordinaria de los individuos podrian ser muy lentos o nulos. Una sola selección desafortunada de un semental, bueno como individuo, pero inferior en herencia, probablemente anulará en un momento dado, todos los progresos pasados. O de otra manera, al empezar por una gran número de líneas endogámicas, las diferencias hereditarias importantes en esos aspectos son traídas claramente a la luz y fijadas. Las cruza entre esas líneas dan una recuperación completa si el vigor ha sido perdido por endogamia, y seguramente puede esperarse que muestren una combinación de caracteres deseados superior al tipo original. Así una cepa entrecruzada puede ser desarrollada y mantenida en un nivel superior a la cepa

original, un nivel que no puede ser alcanzado sólo por la selección"<sup>214</sup>. (subrayado mío)

En estas opiniones puede observarse la importancia asignada por Wright a las interacciones génicas en relación al limitado papel que desempeña la selección natural en el proceso evolutivo.

### Evolución de la Dominancia

Wright estuvo en desacuerdo con la teoría de Fisher sobre la dominancia, ya que estaba convencido de la universalidad de la interacción y dudaba que las pequeñas presiones de selección propuestas por Fisher, fueran importantes para la fijación de los modificadores de la dominancia.

Wright consideraba que:

"Ha sido mostrado que los genes tienen efectos múltiples y no es improbable... que en general algún gen dado tenga algunos efectos sobre casi todas las partes de un organismo"<sup>215</sup>.

Lo anterior significa que para Wright, cuando la selección actúa directamente sobre alguna parte del organismo, indirectamente actúa también sobre otras.

Después de no aceptar la explicación de Fisher de la evolución de la dominancia, Wright propuso una explicación alternativa.

"Probablemente la mayoría de los genetistas consideran que la dominancia en general tiene alguna explicación fisiológica inmediata. Bateson hace tiempo sugirió que el par de alelomorfos representa la presencia o ausencia de algo... Hay

muchas razones que nos conducen al abandono general de la hipótesis de la presencia y ausencia en su forma literal. Hay mucho que decir, sin embargo, de la idea de que el tipo común de cambio en un gen, es de parcial o de completa inactividad en uno o más aspectos... Parece que en la hipótesis de que las mutaciones son más frecuentes en la dirección de la inactivación, y que por razones fisiológicas, la inactivación podría generalmente comportarse como recesiva, al menos entre factores con efectos mayores, podría encontrarse la explicación de lo común de la recesividad entre las mutaciones observadas" 216.

Este punto de vista de Wright sobre la dominancia constituye una parte de su visión más general de la importancia de las interacciones génicas en el proceso evolutivo.

" The Genetical Theory..." Vista por Wright

En 1930 Wright publicó un artículo sobre el libro de Fisher<sup>61</sup> titulado *Review of the Genetical Theory of Natural Selection by R.A. Fisher*<sup>218</sup>, en donde se señalan los acuerdos que había entre ambos (alcanzados por métodos diferentes), sobre detalles cuantitativos de las atribuciones estadísticas de los genes en una población y sus diferencias cuantitativas en sus conceptos sobre los procesos evolutivos.

Después de reconocer la contribución de Fisher para la unificación de la teoría darwinista de la selección natural con el mendelismo, y de contribuir a erradicar la falsa concepción de la herencia mezclada, aceptó que:

"...nuestros resultados matemáticos sobre la distribución de las frecuencias génicas están ahora en completo acuerdo, aunque basados en métodos diferentes..."<sup>218</sup>

después pasa a señalar sus diferencias en interpretación de dichos resultados.

La primera diferencia enumerada se refiere a la importancia asignada a la endogamia. Según Wright.

" Sin embargo, me parece que en su exposición y a través de todo el libro, él (Fisher) pasa por alto el papel de la endogamia como un factor que conduce a la diferenciación no adaptativa de razas locales, las cuales, por medio de selección, pueden participar en la evolución adaptativa de la especie como un todo, más efectivamente que a través de la selección masal de individuos"<sup>218</sup>

Y más adelante...

"El Dr. Fisher está interesado en la figura  $1/2n$ , que mide el decrecimiento de la varianza, solamente porque es de extrema pequeñez, de la cual argumenta que los efectos de muestreo al azar son imperceptibles en evolución (excepto para los producidos sobre la pérdida al azar de los genes recientemente originados). Yo, por el contrario, he atribuido al efecto de la endogamia, medido por este coeficiente, un papel esencial en la evolución, argumenta que el apareamiento efectivo de la población, representado por  $n$  de la fórmula puede después de todo ser relativamente pequeño comparado con el tamaño real de la población.<sup>210</sup>

El mismo Wright resalta algunas de las diferencias centrales (el papel del azar-deriva, endogamia y las interacciones), que marcarían sus posiciones al respecto de las importancias relativas de los distintos agentes que participan en la evolución biológica.

Más adelante hace una crítica al "Teorema de la Selección Natural de Fisher":

"El (Fisher) usó la 'varianza genética' en un sentido especial. No incluye toda la variabilidad debida a las diferencias en la constitución genética de los individuos. Supone que a cada gen se le ha asignado un valor constante, que mide su contribución al carácter del individuo (su adecuación), de tal manera que la suma de las contribuciones de todos los genes, será igual o casi igual a las medidas

actuales del carácter de los individuos de la población. Obviamente eso podría ser exacto en todos los casos solamente si la dominancia y la epistasia estuvieran completamente ausentes. Realmente, la dominancia es muy común, y con respecto a un carácter como la adecuación, puede suponerse con seguridad que siempre hay efectos epistáticos importantes. Los genes favorables en una combinación, por ejemplo, es extremadamente probable que sean desfavorables en otra"<sup>218</sup>.

En este mismo artículo, Wright, a la vez que marca sus diferencias con Fisher, resalta la importancia del flujo génico en poblaciones no muy grandes ni muy pequeñas, así como la variación al azar de los gametos entre generaciones sucesivas, elementos que más adelante formarán parte importante de su teoría evolutiva, conocida como "balance fluctuante" ("shifting balance"). En palabras de Wright tenemos:

"Si la población no es demasiado grande, los efectos del muestreo al azar de los gametos en cada generación, producirá una deriva al azar de las frecuencias génicas alrededor de su posición media de equilibrio. En tal población no podemos hablar de un solo valor de equilibrio, sino de la probabilidad de que se alcance para cada uno de los genes, aún bajo condiciones externas constantes. Si la población es demasiado pequeña, esta deriva al azar conduce casi inevitablemente a la fijación de uno u otro alelomorfo, a la pérdida de varianza y a la degeneración. A un cierto tamaño intermedio de la



población, sin embargo (relativo a la presencia de tasas de mutación y selección), habrá un cambio caleidoscópico continuo de las combinaciones génicas prevalecientes, no adaptativas por sí mismas, pero que proporcionan una oportunidad para la aparición ocasional de combinaciones adaptativas nuevas, de tipos que nunca serán alcanzados por un proceso de selección directa... Me ha parecido que las condiciones para la evolución podrían ser más favorables aquí que en una población infinitamente grande del esquema del Dr. Fisher...<sup>218</sup>

#### "Evolution in Mendelian Populations"

Para dar una idea más completa de las contribuciones de Wright en la la síntesis del mendelismo, la selección natural y la biometría, en las primeras tres décadas del siglo XX, comentaremos uno de sus artículos más significativos: *Evolution in Mendelian Populations*<sup>219</sup>.

En este trabajo, Wright hace un esfuerzo exhaustivo por dar a la teoría evolutiva una herramienta cuantitativa, busca métodos matemáticos y estadísticos que posibiliten medir el efecto de los factores evolutivos a través del cálculo de las distribuciones de las frecuencias génicas en poblaciones mendelianas. Al inicio hace un breve resumen de las principales teorías evolutivas surgidas hasta esta época, y señala que todas las evidencias existentes en favor de que la herencia mendeliana no se contrapone a la selección natural darwinista.

En la parte siguiente analiza la variación de las frecuencias génicas, comienza con las proporciones de  $[(1-q) a + qA]^2$ , para una población en equilibrio, con dos alelomorfos, según Hardy-Weinberg.

Enseguida analiza los efectos de la mutación, migración y selección. Al considerar que actúan en forma independiente, elabora ecuaciones que encierren el cambio de las frecuencias génicas.

Después busca los puntos en equilibrio, cuando varios factores actúan simultáneamente, y trata de encontrar la fórmula general que los englobe a todos en conjunto.

En este artículo, Wright considera como factor importante en evolución, el tamaño de la población, y señala que las frecuencias génicas no permanecen constantes, aún en ausencia de mutación, migración y selección. Solamente por el azar uno u otro alelo puede incrementar su frecuencia, -deriva génica- y modificar las proporciones de los valores originales. Otra consecuencia es el decrecimiento de la heterosis producto de la endogamia.

#### Teoría del "Balance Fluctuante"

En 1929, Wright presenta por primera vez de una manera breve su teoría del "Balance Fluctuante" o "Shifting Balance" sobre la evolución, de la siguiente manera:

"La frecuencia de un gen dado en una población es afectada por la mutación, selección, migración y variación al azar... En una población muy pequeña, hay una fijación casi completa al azar, poca variación, efectos pequeños de la selección y así una

condición estática, modificada ocasionalmente por la fijación al azar de una nueva mutación, que conduce a la degeneración y a la extinción. En una población grande con apareamiento libre, hay una gran variabilidad, pero con una aproximación tan cercana de todas las frecuencias génicas al equilibrio, que no hay evolución bajo condiciones estáticas. Las condiciones cambiantes generalmente causan un cambio débil y reversible de las frecuencias génicas a nuevos puntos de equilibrio. ... Finalmente en una población grande pero subdividida, hay una diferenciación con cambio continuo entre las razas locales, aún bajo condiciones estáticas uniformes, las cuales a través de selección intergrupala, evolucionan de una manera indefinidamente continua, irreversible, adaptativa y mucho más rápida que la especie como un todo"<sup>217</sup>.

Aquí expone de una manera bastante resumida su punto de vista plural sobre el proceso evolutivo, que trata de abarcar una variedad de agentes causales además de la selección natural, que desarrollará posteriormente en toda su obra.

En el artículo *The Roles of Mutation, Inbreeding, Crossbreeding and Selection in Evolution*<sup>220</sup>, presenta por primera vez de una manera coherente y amplia su teoría del "shifting balance" sobre evolución.

Señala la inmensa variabilidad genética en las poblaciones de organismos con reproducción sexual, que hace muy improbable que haya dos individuos genéticamente idénticos, poseedores de un

sinfin de interacciones génicas distintas.

La figura 1 muestra las combinaciones en el caso de 2 a 5 pares de alelomorfos<sup>220</sup>

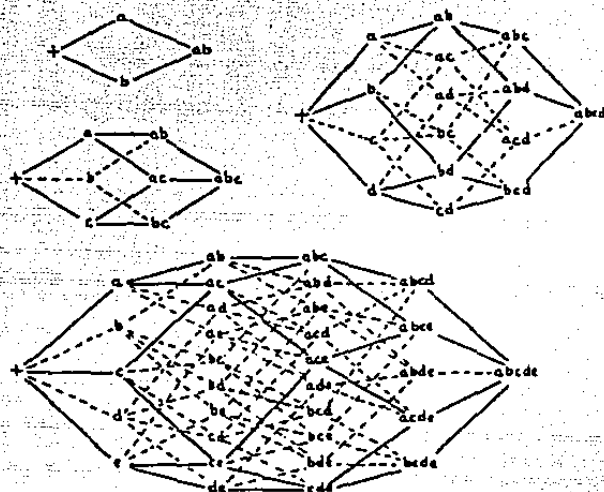


Fig. 1: Combinaciones de 2 a 5 alelomorfos pareados.

En la figura 2 el campo adaptativo se presenta en dos dimensiones<sup>220</sup>.

Los efectos de la mutación, selección, flujo génico y el tamaño efectivo de la población se presenta en la figura 3.

Donde se puede resaltar...

"Si la población no es indefinidamente grande, otro factor debe ser tomado en cuenta: los efectos de los accidentes del muestreo entre las células germinales que sobreviven y llegan a ser padres de la siguiente generación, en otras palabras los efectos de la endogamia. La frecuencia génica en una generación dada es en general un poco diferente de una u otra

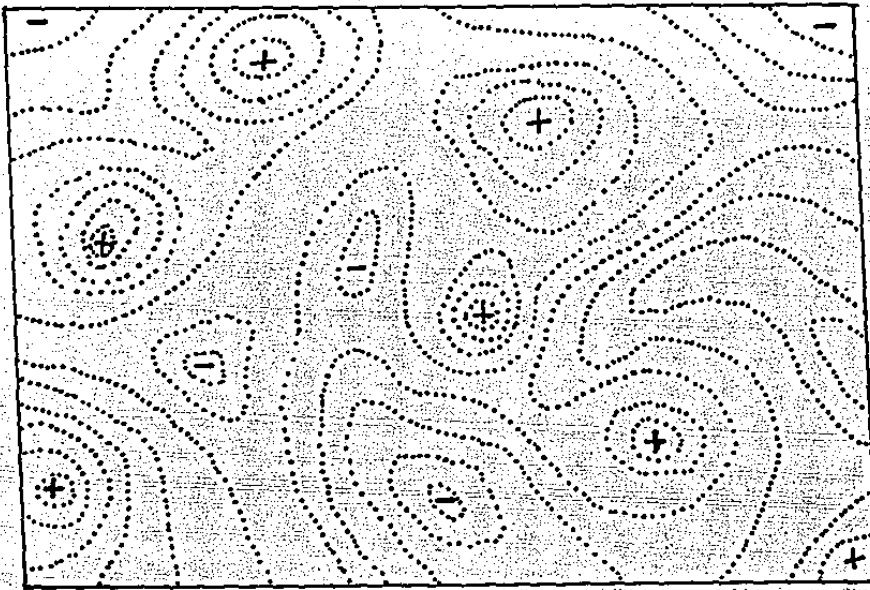


Fig.2: Representación diagramática del campo de combinaciones de genes en dos dimensiones en lugar de varios miles. Las líneas punteadas representan los contornos con respecto a la adaptación.

manera, de la generación precedente...El resultado es una distribución de frecuencias donde las frecuencias génicas se mueven al azar...la tasa de movimiento de la frecuencia génica es muy lenta en el primer caso, pero rápida en el último (entre genes no fijados). En este caso, sin embargo, prácticamente es independiente con respecto a la selección, que conduce al fin y a la extinción<sup>220</sup>.

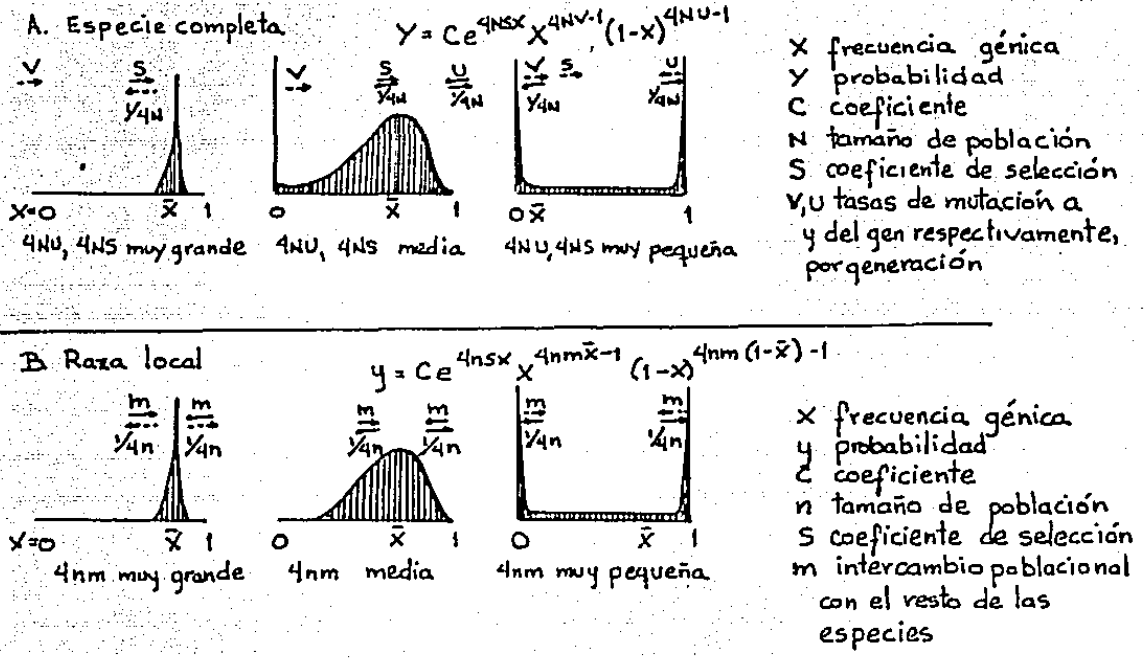


Fig. 3: Frecuencia de variabilidad al azar bajo condiciones específicas.

La curva de la parte central inferior de la figura 3 representa la tendencia a la fijación al azar cuando es balanceada por la migración en lugar de la mutación y la selección.

La teoría del "shifting balance", donde las interacciones génicas se ven sometidas a distintas fuerzas evolutivas que producen efectos variados, es explicada con mayor claridad en la siguiente figura (Fig.4)

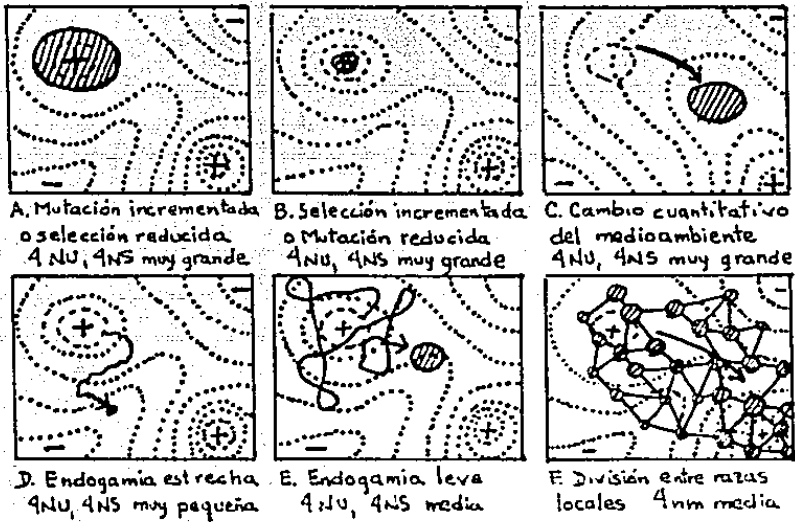


Figura 4: Campo de combinaciones de genes ocupado por una población dentro de un campo general de combinaciones posibles. El tipo de historia bajo condiciones específicas está indicado en relación al campo inicial (contorno discontinuo) y flechas.

En la figura 4A se supone una tasa de mutación elevada y una presión de selección reducida, se espera que en promedio, baje el nivel adaptativo de la especie. El pico adaptativo sólo podrá

elevarse a través de la aparición de mutaciones nuevas favorables. Según Wright "Este mecanismo no parece adecuado para explicar la evolución en una extensión importante"<sup>220</sup>.

El efecto contrario se encuentra en la figura 4B, con un elevado nivel adaptativo promedio a costa de una reducción de la variabilidad, hay menores oportunidades de aparición de mutaciones favorables y menor oportunidad de capturar un pico vecino.

La figura 4C representa a una especie en un ambiente cambiante, el cual en un momento dado, cierto lugar elevado puede ser conducido a una depresión, o un lugar bajo puede posteriormente ocupar un lugar superior. Si una especie es sometida a fuertes presiones de selección y ocupa un lugar pequeño, puede llegar a la extinción, debido a la especialización extrema a condiciones que han dejado de existir, pero si la presión de selección es moderada, puede ocupar un amplio campo, si se mantiene continuamente en movimiento.

La Figura 4D trata a una población de tamaño reducido con una endogamia estrecha. Se producirá la fijación de uno u otro alelomorfo en casi todos los loci en la dirección que es favorecida por la selección. Hay una fuerte pérdida de la heterocigosis, y después que el equilibrio es alcanzado, el movimiento es excesivamente lento, no adaptativo, que conduce finalmente a la extinción. En otras palabras:

"La extrema endogamia no es un factor que dé probablemente un avance evolutivo"<sup>220</sup>.



La figura 4E muestra una relación intermedia entre el tamaño de la población y la tasa de mutación. Las frecuencias génicas derivan al azar sin alcanzar la fijación de la endogamia estrecha del caso anterior. La especie vaga alrededor de un pico extremo, y hay posibilidades de que encuentre un gradiente que la conduzca hacia otro pico y cambie. Sin embargo, la tasa de cambio es demasiado lenta, y las condiciones no son muy favorables para la evolución.

Desde el punto de vista de Wright, la figura 4F presenta la situación más favorable para el proceso evolutivo: una especie grande subdividida en muchas razas locales pequeñas, con un gran apareamiento interno, pero con un cruzamiento ocasional entre ellas.

La especie como un todo, ocupa un campo considerable debido a la amplia distribución de todas las razas locales, las cuales se mueven alrededor del pico principal, pero también puede estar bajo la influencia de otro pico.

La conclusión es:

"que la subdivisión de una especie en razas locales proporciona el mecanismo más efectivo para el ensayo y error en el campo de las combinaciones génicas"<sup>220</sup>.

De manera condensada, Wright expresa su punto de vista ya maduro, en el sentido de que:

"...la evolución depende de un balance entre estos factores. Debe haber mutación génica, pero una tasa excesiva da sólo un

capricho, no evolución; debe haber selección, pero no tan severa, que destruya el campo de variabilidad, y así las bases para nuevos avances; el predominio de la endogamia local dentro de una especie tiene consecuencias evolutivas extremadamente importantes, pero una endogamia estrecha conduce sólo a la extinción. Una cierta cantidad de entrecruzamiento es favorable pero no demasiado... A todos los niveles de organización, la vida depende de un balance entre estos factores"<sup>220</sup>.

Donde expone con nitidez una concepción plural sobre los distintos agentes causales que aprticipan en el proceso evolutivo.

## CHETVERIKOV Y LA ESCUELA RUSA

En Rusia, en las primeras décadas del siglo XX, un reducido grupo de investigadores, integrado principalmente por Timofeev Resovsky, Romashov y Dubinin, bajo la dirección o influencia de Chetverikov, efectuaron una serie de trabajos experimentales con poblaciones de *Drosophila*, a partir de los cuales desarrollan una serie de conceptos concernientes a la influencia del fondo genético (ambiente genotípico) y ambiental, sobre la adecuación y efecto de los genes, así como la importancia del aislamiento y el tamaño de la población en el proceso evolutivo. Finalmente elabora una teoría que comparte algunos aspectos en común con el punto de vista de Sewal Wright.

En el artículo *On Certain Features of the Evolutionary Process from the Viewpoint of Modern Genetics*<sup>31</sup> publicado en 1926 por Chetverikov, contribuye a tender un puente entre el mendelismo y el Darwinismo, o para ser más precisos, entre la genética de la escuela de Morgan y la biometría. Chetverikov consideraba que la genética mendeliana tenía una aplicabilidad general, que explicaba el mecanismo de la herencia y constituía el núcleo de la teoría evolutiva, pero por sí sola era insuficiente, por lo general se requería conjugarla con la historia natural, la biometría y otras disciplinas biológicas, que permitieran enfocar a los problemas de variación natural y especiación de una manera integral.

Chetverikov desarrolló el concepto de interacción génica, conocido como pleiotropía, puesto en evidencia por primera vez por

Bateson y Punnett<sup>10</sup> (con cruces de razas distintas de gallinas, donde demostraron que dos genes diferentes solos, producen un carácter, pero juntos originan otro totalmente distinto), en un concepto más general, denominado "ambiente genotípico", expresado de la siguiente forma:

"Cada gen no actúa aislado del genotipo total, ni es independiente de él... un mismo gen puede manifestarse en formas diferentes. Esto depende del complejo génico, que está constituido por los demás genes, junto a los cuales se encuentra. Para él (gen), este complejo, este genotipo será su medio o ambiente genotípico, dentro del que se manifestará externamente. Y así como fenotípicamente, todos los caracteres dependen para su expresión del medio externo, y de la reacción del organismo a las influencias externas dadas, así también, genotípicamente, cada carácter depende para su expresión de la estructura del genotipo completo y de su reacción a las influencias internas definitivas"<sup>11</sup>

El reconocimiento de las interacciones génicas, encerrada en el concepto de "ambiente genotípico" ("genotypic milieu") acercan más a Chetverikov con Wright que con Fisher o Haldane.

Esto se observa también cuando Chetverikov se traslada al terreno evolutivo, al considerar el papel de la selección natural, expresa que:

"Alguna nueva mutación puede aparecer en conexión con la

característica seleccionada ya sea como 'elevadora' o 'debilitadora'. En el caso de una 'elevadora', la selección la escogerá y distribuirá en generaciones subsecuentes a través de toda la población, y aumentará el carácter seleccionado. De esta manera, la selección no cesa con el paso del carácter seleccionado en la condición homocigótica, sino que es prolongado aún por un tiempo largamente indefinido, actuando sobre todo el genotipo.

Este proceso ocurre también realmente en la naturaleza bajo la influencia de la selección natural. No solamente selecciona una mutación dada, ni únicamente selecciona genes por ella favorecidos; su influencia se extiende en una gran parte, además del complejo total de genes, sobre el 'ambiente genotípico' completo, sobre el fondo en el cual un gen dado puede manifestarse de varias maneras. Al seleccionar un carácter o un gen, la selección indirectamente también selecciona un ambiente genotípico definitivo.

Al remover así las combinaciones desfavorables de genes, la selección ayuda a la realización de un ambiente genotípico más ventajoso. La selección resulta en el realzamiento del carácter, y en este sentido participa activamente en el proceso evolutivo.<sup>31</sup>

Chetverikov creía que el proceso de mutación ocurre continuamente en poblaciones naturales, siendo la mayoría recesivas, y debido a los cálculos de Hardy (y Weinberg), estas

mutaciones podrían ser mantenidas a frecuencias constantes en poblaciones de cruzamiento libre, en otras palabras:

"Una especie, lo mismo que una esponja, absorbe los mutantes heterocigotos, mientras queda de principio a fin, externamente (fenotípicamente) homogénea"<sup>31</sup>.

Lo anterior no significa que Chetverikov negara el papel de la selección natural. Al citar la tabla de Norton argumentó que:

"El proceso de transformación de las especies consiste en el reemplazamiento completo de una primera forma inadaptada, por otra más adaptada..."<sup>31</sup>

De la tabla de Norton\* también concluye que la selección así como la mutación repetida, causa el mantenimiento de mutantes recesivos ocultos en la población; los recesivos dañinos, son seleccionados más lentamente que los dominantes dañinos, los cuales son eliminados más rápidamente. Por otra parte, la endogamia -en la muestra de la población silvestre- permite que las mutaciones recesivas, que son enmascaradas en condición heterocigótica, lleguen a la homocigosis y sean así expresadas<sup>31</sup>.

Para probar este razonamiento, Chetverikov y su grupo de estudiantes capturaron 239 hembras de *Drosophila melanogaster* que ya habían sido cruzadas en condiciones naturales; de la F<sub>1</sub> se obtuvo una F<sub>2</sub> a partir de cruces entre hermano-hermana, donde

---

\* Apareció por primera vez en R. C. Punnet. Mimicry in Butterflies Cambridge 1915. Según Mark A. B. Toward a synthesis: population concepts in Russian evolutionary thought, 1925-1935. Journal of the History of Biology, Vol. 9, No. (1970):107-129.

observaron 32 caracteres hereditarios que se encontraban ocultos en condición heterocigótica.

De estos resultados Chetverikov concluye que las poblaciones naturales mantienen una gran variabilidad críptica. Al interpretar su significado evolutivo, manifiesta:

"Todos los hechos confirman la conclusión de que las poblaciones silvestres generalmente son muy heterocigóticas y en algún momento dado aportan una riqueza suplementaria de variación hereditaria, lo cual, con los cambios en el ambiente, puede ser útil, y por lo tanto, deben jugar un papel decisivo para los procesos evolutivos"<sup>31</sup>.

Chetverikov le dio una importancia evolutiva a las poblaciones de tamaño reducido y aisladas, sobre las cuales expresó:

"...si imaginamos que el número total de individuos  $N$ , de una especie dada, es subdividido en una serie de colonias aisladas...el aislamiento completo conduce automáticamente a la diferenciación dentro de la especie, debido a que las colonias de la especie, aisladas unas de otras empiezan con el tiempo, a manifestar diferencias en caracteres individuales... y tal aislamiento, bajo las condiciones de un proceso de acumulación continuo de mutaciones, por sí mismo llega a ser, una causa de diferenciación intraespecífica (y consecuentemente en forma también de diferenciación interespecífica)"<sup>31</sup>.

De esta manera Chetverikov consideraba que las mutaciones

preservadas por el libre cruzamiento, en poblaciones pequeñas y aisladas podrían producir divergencia sin selección.

Aquí se pone de manifiesto que Chetverikov, lo mismo que Wright, considera a las poblaciones naturales subdivididas en otras más pequeñas, pero a diferencia de éste, le da un mayor énfasis al aislamiento y un mayor peso al fenómeno mutacional en el proceso evolutivo.

Ya desde 1905, Chetverikov distingue la importancia del tamaño de la población, señala:

"Se puede decir sin ninguna exageración que la fauna no es permanente (ni) por un minuto. En cada día, prácticamente en cada momento, su equilibrio es modificado, algunas especies experimentan 'mareas altas' y 'reflujo' y a la misma vez, es perfectamente correcto enfatizar que no hay especie que en algún momento no padezca esas altas y bajas. Por lo tanto, alguien que tenga estudios más o menos cuidadosos sobre la fauna de una sola localidad, sabe que no hay dos años iguales: la que en el último año fue rara o ausente es encontrada en este año en abundancia..."<sup>90</sup>

#### Timofeef-Resovsky

Timofeef-Resovsky, alumno de Chetverikov, en una serie de artículos, reforzó el concepto de interacción de factores génicos e hizo algunas especificaciones sobre la expresión génica. En un artículo publicado en 1934-5 muestra tres aspectos de la



manifestación fenotípica de los genes que se expresan independientemente. Sobre ello manifestó que:

"En la intensidad de la manifestación génica, la frecuencia de aparición, o penetrancia, debe distinguirse del grado de expresión del carácter o expresividad; el tercer fenómeno es la especificidad o localización, extensión, orden de variantes y naturaleza fenológica del carácter"<sup>195</sup>

Donde distingue los efectos espacio-temporal de los genes en los organismos (nivel organismico) de sus frecuencias en la población (nivel población-especie).

En sus experimentos, Timofeef-Ressovsky cruzó moscas homocigóticas para los caracteres vti (venas transversales incompletas) y ri (radio incompleto) con varios cultivos de diversos lugares (Moscú, Leningrado, Kiev, etc) con la intención de probar la penetrancia, expresividad y especificidad. Las moscas homocigóticas vti y ri aparecidas en la F<sub>2</sub> fueron apareadas y seleccionadas para varias expresiones del carácter. Las poblaciones se hicieron endogámicas durante 25 a 35 generaciones, hasta que la selección no produjo efectos en la expresión del carácter, resultando poblaciones homocigóticas para modificadores vti.

La penetrancia fue tomada como el porcentaje de individuos de cada línea que mostraba el carácter; la expresividad fue medida como el porcentaje de descendientes que exhibieron el carácter, el cual faltó totalmente en la vana transversal posterior y la especificidad fue tabulada mediante un sistema de clasificación

basado en la cantidad y localización de la delección del cruce venal (vena transversal).

Resultó que la penetrancia variaba entre el 41 al 100% y la expresividad entre el 12 y 100%. En general, una alta penetrancia era acompañada de una alta expresividad, pero en un experimento con el 100% de penetrancia se encontró una expresividad entre el 29.3 y el 100%. De allí se deduce que estos fenómenos se comportan de una manera independiente. Se encontraron resultados similares en la especificidad.

Se encontró también que la penetrancia, expresividad y la especificidad, estaban influenciadas por factores externos, tales como la humedad, temperatura, alimentación, etc.<sup>195</sup>

Estos trabajos muestran que la relación gen-carácter no es tan sencilla. Los genes interactúan unos con otros y además, esta interacción se ve influenciada por el ambiente, por lo que la selección natural, como agente externo del organismo, actuará sobre toda la red de interacciones, lo cual apoya la visión de Chetverikov del ambiente "genotípico" y la concepción de Wright de "shifting balance".

#### Otros Miembros del Grupo

Los trabajos de Chetverikov tuvieron un impacto inmediato en el círculo de sus colegas y estudiantes. Una parte del "grupo" de investigadores trabajó con poblaciones de *Drosophila melanogaster* procedentes de Berlín, mientras que otra parte lo hizo con

poblaciones de la misma especie procedentes de Gelendzhik. Uno de los principales resultados de esos trabajos experimentales, fue la confirmación del razonamiento de Chetverikov, sobre la existencia de una gran variabilidad críptica en las poblaciones naturales. Pero además produjeron otros resultados no esperados, que no podían ser explicados sólo por los efectos de la mutación y la selección.

Según Romashov, tanto en las poblaciones de *Drosophila melanogaster* de Berlín, como en las de Gelendzhik...

"estuvieron representadas muchas mutaciones... no por uno sino por un número significativamente grande de individuos heterocigotos"<sup>179</sup>.

Además la mayoría de tales mutaciones eran:

"desviaciones perjudiciales de la forma normal... o eran idénticas a las mutaciones de las especies de *Drosophila* estudiadas al inicio, en las cuales decrecen su viabilidad, bajan su fertilidad, etc."<sup>179</sup>.

Otro resultado importante de esas investigaciones fue el descubrimiento de la variación aparentemente no adaptativa en las distintas poblaciones. Romashov lo resumió de la siguiente manera.

"... las dos poblaciones estudiadas fueron claramente delineadas una de otra por su estructura genética: la mayoría de las mutaciones características para las poblaciones de Berlín no fueron encontradas en Gelendzhik, e inversamente, las mutaciones características de Gelendzhik estuvieron

ausentes de la población de Berlín...<sup>17º</sup>

Fueron obtenidos resultados completamente similares en el análisis de tres colonias mutuamente aisladas de *Drosophila funebris* de Moscú, Petrovskii-Razomaskii y Kiev.<sup>17º</sup>

Es claro que la selección no podía ser responsable de la elevada frecuencia de alelos letales o dañinos en poblaciones distintas. La mutación podría ser la responsable, sólo si se presentara con tasas distintas en los diferentes lugares, una posibilidad que Romashov rechazó argumentando que tal consideración:

"contradice numerosas observaciones del proceso mutacional en *Drosophila melanogaster*, el cual, en la mayoría de los lugares donde esta especie ha sido estudiada, ha procedido con gran constancia en la relación de las frecuencias relativas del origen de varias mutaciones"<sup>17º</sup>.

Si la selección y la mutación son inadecuadas para explicar la elevada frecuencia de mutaciones perjudiciales en estas poblaciones, eso significa que existe algún otro factor que puede influenciar en gran medida la frecuencia de estos genes mutantes.

Romashov junto con Dubinin, se basaron en la sugerencia de Serebrosky, en el sentido de que el equilibrio Hardy-Weinberg no mantenía necesariamente constante a las nuevas generaciones, tal como Chetverikov había supuesto.

Para Serebrosky, una mutación nueva en un organismo heterocigoto tendrá el 50% de probabilidad de mantenerse en la

misma frecuencia después de una generación, 25% de probabilidad de que se incremente al doble y un 25% de que se pierda<sup>179</sup>.

A partir de esta observación Dubinin y Romashov<sup>49</sup> efectuaron una serie de experimentos de simulación, con el propósito de seguir el destino de mutaciones nuevas a través de varias generaciones y obtener conclusiones evolutivas.

En una urna colocaron 100 marcadores, numerados del 1 al 100, para representar una población de 50 individuos diploides. De la urna sacaron 25 parejas de marcadores, reemplazaron el primero de cada uno y añadieron otro en el mismo número. Esto representó una generación, resultando la pérdida del 25% de los alelos y la duplicación de otro 25%.

Lo hicieron de una manera continua hasta que notaron que la urna contenía sólo marcadores con el mismo número. Después de muchas generaciones la población se hizo "homocigótica".

A partir de estos resultados Dubinin y Romashov sacaron tres conclusiones importantes:

1.- Aunque el número de generaciones varía, todas las poblaciones alcanzan la homocigosis (sin la participación de la mutación o la selección).

2.- Diferentes "alelos" alcanzan la homocigosis en las distintas poblaciones.

3.- El número de generaciones requerido para llegar a la homocigosis está inversamente correlacionado con el tamaño de la población.

El reconocimiento de la importancia de la condición diploide de los organismos bajo estudio y las observaciones hechas por Chetverikov en sus primeros estudios con insectos, indujeron a Dubinin y Romashov a interpretar la elevada concentración de mutantes neutros y perjudiciales, como diferenciación no adaptativa de distintas poblaciones de la misma especie, producto de factores que operan al azar en poblaciones naturales pequeñas a una mayor rapidez que en poblaciones grandes<sup>48</sup>.

Dubinin y Romashov fueron así capaces de dar una respuesta al problema planteado al inicio por Chetverikov: el efecto genético del aislamiento.

A partir del tamaño de la población, el aislamiento (temporal o espacial) se podrían producir tres resultados<sup>49</sup>.

1.- Algunos alelos presentes en la especie pueden perderse en las poblaciones aisladas.

2.- Con el aislamiento, la frecuencia de un alelo puede incrementarse bastante, bajo el apareamiento al azar. La oportunidad de que este alelo alcance la homocigosis aumenta, lo que hace que la aparición fenotípica del alelo recesivo también aumente (esto fue observado por Chetverikov).

3.- La fijación al azar procede más rápidamente después del aislamiento, debido a la reducción del tamaño de la población.

Para Dubinin y Romashov las poblaciones aisladas son importantes también, porque permite a la selección preservar y distribuir las mutaciones útiles más efectivamente. Por

consiguiente, se esperará que estas poblaciones lleguen a ser parcialmente diferentes unas de otras, debido a la posesión de características adaptativas y no adaptativas. Ellos son, aparentemente, los primeros en discutir lo que posteriormente fue conocido como "principio del fundador" (Mayr<sup>146</sup>).

Del hecho de que una especie en condiciones naturales es subdividida en poblaciones más pequeñas y aisladas, Dubinin y Romashov formulan la noción de ecogenotipo como:

"Las especies reales son hechas de una gran cantidad de poblaciones, más o menos independientes unas de otras. El contenido genético de esas poblaciones es diferente para cada una; nosotros proponemos llamarlo ecogenotipo. Entendemos por éste, la interdependencia y el papel de unas condiciones biológicas complejas de la vida de la especie, por el destino de los genes y la estructura genética de la población"<sup>40</sup>.

Las ideas de la escuela soviética de "fondo genético" o "ambiente genotípico" tuvieron importantes implicaciones.

Se puede decir que si un efecto génico depende en gran medida de su fondo genético, entonces a los alelos no se les puede asignar un "valor adaptativo" fijo.

Comparten esta opinión con Wright, así como el de asignarle una importancia a los factores al azar y al tamaño de la población. Sin embargo, Wright no consideraba favorable para la evolucionál aislamiento severo en poblaciones pequeñas, como el caso de la escuela soviética.

Wright trató a la selección y a la deriva como fenómenos relativamente independientes (suponía que el tamaño pequeño de la población favorece a la deriva y no tiene relación con la selección), mientras que Dubinin y Romashov consideraron que el tamaño pequeño de la población incrementa la eficacia de la selección.



## RESUMEN Y CONCLUSIONES DEL CAPITULO

A manera de resumen, diremos que entre los fundadores de la genética de poblaciones hubo algunos aspectos donde coincidieron y por supuesto también divergencias que brevemente señalaremos.

### COINCIDENCIAS

1.- Todos -Fisher, Haldane, Wright y el grupo de Chetverikov- vieron la necesidad de unir el biometrismo, la selección natural darwiniana y el mendelismo. Chetverikov considera que para comprender la evolución, es necesario conjuntar la genética de poblaciones con otras disciplinas biológicas- sistemática, botánica, zoología, etc.

2.- Todos se preocupan por asignarle a la selección natural una base matemática que permita cuantificar sus efectos.

### DIFERENCIAS

1.- Sobre el efecto de la endogamia.

Wright plantea que los efectos de la endogamia -homocigosis, reducción de variabilidad- en las poblaciones naturales son mayores que los supuestos por Fisher.

2.- Sobre la deriva génica

Wright le asigna a la deriva génica y a los cambios aleatorios un papel más importante que el considerado por Fisher. Haldane le da un reconocimiento -a la deriva- mayor que Fisher, pero piensa que Wright exagera.

El punto de vista de Chetverikov -y su grupo- es más coincidente con Wright, pero además, toma en cuenta el aislamiento -espacial o temporal- como un factor importante para la fijación de caracteres en las poblaciones.

### 3.- Sobre el tamaño de la población

Para Fisher, la evolución -cambio genético- será más rápida en las poblaciones grandes que en las pequeñas. Wright propone lo contrario. Haldane está más de acuerdo con Wright que con Fisher. La escuela rusa también coincide bastante con Wright sobre este punto.

### 4.- Sobre la evolución de la dominancia.

Para Fisher la dominancia y la recesividad eran propiedades relativas de los genes susceptibles de modificarse por efectos de la selección natural. Fisher argumentaba que cuando aparece un mutante generalmente es recesivo y desventajoso, pero otros genes denominados "modificadores" ejercen su influencia sobre ellos -los mutantes recesivos- y contrarrestan su recesividad; a medida que la selección actúa, estos modificadores se acumularán en el heterocigoto y lo hacen cada vez más parecido al homocigoto normal, hasta que terminará por no distinguirse de éste -lo cual significa que la mutación originalmente recesiva se convertirá al final en dominante.

Wright sostenía que la recesividad de los mutantes perniciosos procedía de una pérdida parcial o total de la actividad funcional del gen. Según Wright, los genes producen enzimas. Cuando un

heterocigoto produce cierta cantidad o tipo de enzima cuyos efectos son similares al homocigoto, asegurará también que ambos sean similares en todos sus efectos subsiguientes, se producirá así una dominancia completa.

Haldane, lo mismo que Wright, afirmaba que los genes producen enzimas. De vez en cuando aparecen mutantes -"menos"- cuya cantidad o tipo de enzima es incapaz de catalizar cantidades normales de sustrato, los cuales dan la apariencia de recesividad. Sin embargo, esporádicamente aparecen otros tipos de mutantes -"más"- que tienen mayores cantidades de enzima -o ésta es más eficaz catalíticamente- que el tipo normal. Cuando la forma más activa esté en presencia de un mutante menos activo se encontrará en ventaja y, por lo tanto, será seleccionada a favor y sustituirá a su alelomorfo menos activo.

La hipótesis de Haldane tiene en común con la de Wright en que contempla la actividad funcional de los genes como productora de enzimas, pero se asemeja a la de Fisher en la suposición de que el mutante recesivo evoluciona hacia la dominancia, por efecto de la selección natural darwiniana.

##### 5.- Sobre las interacciones génicas.

Fisher y en mayor medida Wright le atribuyen a las interacciones génicas un papel importante. Por su parte Haldane suponía que la selección sobre los genes individuales era eficaz para conducir la evolución. Chetverikov y su grupo concidían con Wright en remarcar que las interacciones génicas -"fondo genético"-

eran un factor importante en la expresión de un carácter y de su destino en el proceso evolutivo.

#### 6.- Sobre la selección natural.

Fisher y Haldane contemplaban a la selección natural como el proceso más preponderante que conduce el curso de la evolución biológica. En cambio Wright, sin desconocer la validez de la teoría de la selección natural, no ignoró los efectos de otros factores también importantes -migración, deriva, endogamia. Así, mientras que para Fisher y Haldane la evolución era en gran medida un proceso determinístico, Wright reconocía la existencia del azar como ingrediente adicional. Por ello puede afirmarse que el punto de vista de Wright sobre las causas o factores que participan durante el proceso evolutivo, es más plural que el sustentado por Fisher y Haldane.

Por último, podemos concluir que a pesar de sus diferencias, esta serie de trabajos constituirán las bases en la conformación del paradigma evolutivo, conocido como Síntesis Moderna de la Evolución.

### III.-LA SINTESIS MODERNA DE LA EVOLUCION

#### PRESENTACION

A partir de los trabajos de Fisher y Haldane en Inglaterra, Wright en los Estados Unidos y Chetverikov y su escuela en la URSS, en las décadas de 1920 a 1930, se conforma un nuevo paradigma evolutivo que conjuga la teoría cromosómica de la herencia, la sistemática, biogeografía, biología del desarrollo, paleontología, junto con la genética de poblaciones y otras disciplinas biológicas, conocido como "Teoría Sintética de la Evolución" o "Neodarwinismo". Dentro de algunas de sus principales características está el énfasis que pone en asignarle un papel director a la selección natural darwiniana, que modela la variabilidad producida al azar por la mutación y recombinación, y origina cambios pequeños y sistemáticos a nivel de poblaciones, especies y grupos taxonómicos superiores. Supone que las estructuras o procesos biológicos existen en función de los ajustes entre los organismos y el ambiente, otorgándole a él o al grupo en su conjunto (población, familia, especie) cierto valor adaptativo.

Esta nueva "síntesis" surge principalmente con los trabajos de Dobzhansky, *Genetics and Origin of Species* (1937); Simpson, *Tempo and Mode in Evolution* (1944) y *The Major Features of Evolution* (1953); Huxley, *Evolution: The Modern Synthesis* (1942); Mayr, *Systematics and the origin of Species* (1942); Stebbins, *Variation and Evolution in Plants* (1950), entre otros.

Se analizarán algunas de estas obras, y se tratará de conformar una visión global de los aspectos más importantes que constituyen las raíces de la síntesis y comprender sus repercusiones en la controversia actual sobre los fenómenos evolutivos, fundamentalmente aquéllos que atañen al papel de la selección natural, para estar en posibilidad de participar en la polémica que a nivel molecular se ha establecido entre la Síntesis Moderna y el Neutralismo.

Es importante mencionar que a pesar de que la obra de Mayr, principalmente su libro de 1942, es uno de los pilares de la Síntesis, no se analizará en esta tesis -entre otras razones, porque no fue posible obtenerla a tiempo. Espero que la diversidad de puntos de vista aportados por Dobzhansky, Huxley, Simpson y Stebbins, sean lo suficientemente representativos de las características que tenía la Síntesis durante su nacimiento, como para no impedir obtener los propósitos centrales del presente estudio.

Theodosius Dobzhansky

*Genetics and the Origin of Species*

Esta obra clásica del bagaje de la teoría evolutiva, fue publicada por primera vez en 1937<sup>40</sup>. En ella Dobzhansky hace grandes contribuciones en la elaboración de la síntesis moderna de la evolución. Dentro de los aspectos que más interesa resaltar están los que se refieren a su concepción sobre la organización jerárquica en el proceso evolutivo, la relación gen-fenotipo, la importancia de la mutación en las poblaciones, el mantenimiento del polimorfismo y su interpretación de los caracteres selectivamente neutros. Supone que la evolución cumple los siguientes postulados básicos:

"(1) Los (organismos) que viven hoy descienden de organismos diferentes que vivían en el pasado; (2) los cambios evolutivos fueron más o menos graduales, si reuniéramos a todos los individuos que han habitado la tierra, podría emerger una continuidad de formas; (3) los cambios fueron predominantemente divergentes...; (4) todos los cambios han sido producidos por causas que hoy continúan en operación, y las cuales por lo tanto pueden ser estudiados experimentalmente".

En el punto (2) se expresa con claridad la concepción gradualista del cambio evolutivo, que caracteriza a la síntesis moderna criticado fuertemente por Gould y Eldrege<sup>83</sup>.

El punto (4) ha guiado la gran cantidad de trabajos experimentales de laboratorio efectuados por Dobzhansky, con la

intención de cuantificar el efecto de la selección natural sobre las pequeñas variaciones producidas por la mutación y la recombinación.

Debido a que un pilar de su trabajo es fundamentalmente la genética, trata de diferenciar a ésta de la teoría evolutiva; explica:

"La genética como disciplina no es sinónimo con la teoría de la evolución, ni la teoría de la evolución con alguna subdivisión de la Genética... La evolución es el desarrollo de las disimilitudes entre la población ancestral y la descendiente. Los mecanismos que determinan las disimilitudes entre progenitores y descendientes constituyen la materia de la genética. La genética es la fisiología de la herencia y la variación".

Dobzhansky considera que la selección natural se manifiesta en principio sobre los individuos, pero su efecto evolutivo se expresa al nivel de la población.

Después de asentar:

"una población mendeliana es, entonces, una comunidad reproductiva de individuos que comparten un acervo común de genes".

pasa a dar una definición del proceso evolutivo, contrapuesta a su afirmación anterior, de que la genética y la evolución no son sinónimos.

"La evolución es un cambio en la composición genética de una población. El estudio de los mecanismos de la evolución caen



dentro de la providencia de la genética de poblaciones".

A partir de esta definición, podría parecernos que el punto de vista de Dobzhansky sobre la evolución es sumamente simple, que considera a la acción de la selección natural expresada directamente sobre los genes a través del fenotipo.

Para comprender mejor su punto de vista, veamos lo que nos dice sobre el concepto de población, donde se puede observar que entiende a la población, no sólo como un concepto de grupo, o de individuos que los une su capacidad reproductiva, sino que le atribuye características orgánicas (de individuo):

"(1) (posee) una estructura y composición definitiva. (2) La población es ontogénica. Exhibe (como el organismo) crecimiento, diferenciación y división de labor, mantenimiento, senescencia y muerte. (3) La población tiene una herencia. (4) La población está integrada por factores ecológicos y genéticos que operan como mecanismos interdependientes. (5) Igual que el organismo, la población es una unidad que enfrenta los impactos del ambiente.

Este es un fenómeno recíproco, la población es alterada como consecuencia del impacto y, a la vez, altera su ambiente efectivo".

Más adelante expone con mayor nitidez su concepción sobre el proceso evolutivo, la cual no carece de una visión jerárquica (aunque no muy amplia) de la organización biológica, que toma en cuenta niveles distintos, desde los genes, los cromosomas y

organismos hasta llegar a la población y la especie.

"Las mutaciones y cambios cromosómicos aparecen en muchas especies y suministran la materia prima para la evolución. Pero el origen de las mutaciones y de los cambios cromosómicos es solamente el primer estado o nivel de los procesos evolutivos. Una vez producidas, las mutaciones son inyectadas dentro del acervo génico de la población, donde su destino siguiente es determinado por las regularidades dinámicas de la fisiología de la población en nuevas formas, su conformidad con el ambiente secular y la ecología, especialmente el hábitat de crianza de la especie. Este es el segundo nivel de los procesos evolutivos, sobre los cuales el impacto del ambiente produce los cambios históricos en las poblaciones vivientes. Finalmente, el tercer nivel es un reino de fijación de la diversidad lograda en los dos niveles predecesores. Las razas y especies son poblaciones o grupos de poblaciones que permanecen distintas solamente en tanto que algunas causas limiten su entrecruzamiento... Se ha encontrado en la naturaleza una cantidad de mecanismos de aislamiento reproductivo... El origen y función de los mecanismos de aislamiento reproductivo constituyen uno de los más importantes problemas de la genética de poblaciones".

Dobzhansky vuelve a insistir sobre el papel significativo de la genética de poblaciones en la comprensión del proceso evolutivo.

## RELACION GEN-FENOTIPO

Aunque Dobzhansky postula al genotipo como, "La suma total de los genes de un individuo o de una población", por lo cual su concepción nos puede parecer simple o reducida, no considera, sin embargo, que haya una relación lineal entre gen-carácter; reconoce que los genes pueden tener efectos múltiples o pleiotrópicos. Tampoco mantiene una concepción atomista, que supone al plasma germinal como la simple suma de genes discretos. Entiende que la expresión de un gen en el desarrollo no es autónoma, sino que se ve modificada por su posición entre sus genes vecinos, lo cual es referido como "efecto de posición".

En estas ideas de Dobzhansky se siente la influencia de Chetverikov y de la escuela siviética de donde procede.

Lo mismo sucede cuando se observa la gran importancia dada por Dobzhansky al ambiente externo del organismo para la expresión del genotipo. Utiliza el concepto de "norma de reacción" para definir todos los fenotipos posibles en los que puede desarrollarse un genotipo.

Su actitud ante la relación genotipo-fenotipo en el proceso evolutivo puede caracterizarse como weismanniana. Esto lo podemos ver cuando sostiene:

"La definición más general de la evolución es el cambio en el genotipo de una población. Modificaciones sólo del fenotipo, efectuadas por alteraciones del ambiente, no constituyen evolución, a menos que estén acompañadas por algún cambio

genético".

Dicho de manera breve, es el fenotipo quién se adapta al ambiente, pero a fin de cuentas, esto depende del tipo de genes que lleva el organismo.

Se refiere a la dominancia y a la recesividad, no como una propiedad particular del gen, sino del genotipo como un todo. Sobre el origen de la dominancia, menciona brevemente las teorías de Fisher, Haldane y Wright. Propone un mecanismo muy similar al de Fisher, que contempla un sistema de genes modificadores que reforzarían la dominancia de los alelos "normales" sobre los mutantes recesivos.

#### MUTACION

Define a la mutación como "cualquier cambio en el genotipo, el cual no es debido a la recombinación de factores mendelianos". A diferencia de De Vries, que entendía por este término únicamente a los cambios grandes o discontinuos, para Dobzhansky la mutación puede producir cambios en un amplio intervalo, desde muy drásticos, hasta imperceptibles, pero propone que la variación continua o poligénica es la más importante de la evolución. Estos cambios ocurren aleatoriamente, sin ninguna dirección predeterminada.

Al considerar el fenómeno mutacional a nivel de población, nuevamente se vuelve a notar la influencia de la escuela soviética. Parte de que la tasa de mutación de algún gen generalmente es constante, aunque difiere de las tasas de mutación de otros genes y

se ve afectada por el resto del genotipo del individuo. Por sí sola, la mutación no puede calificarse de favorable o desfavorable para el organismo, ya que esto depende del ambiente donde se desarrolle, así:

"la selección no opera con genes o mutaciones separadas, sino con los patrones génicos o genotípicos, una mutación que decrece la viabilidad cuando se presenta con ciertos genes puede incrementarla cuando esté sobre diferente fondo genético".

Aquí Dobzhansky se identifica con el concepto de "ambiente genotípico" de Chetverikov.

Para la elaboración de sus cálculos del efecto de la mutación en las poblaciones, parte de una población en equilibrio Hardy-Weinberg, con dos alelos, que darán tres genotipos con frecuencias

$$q^2 AA = 2q(1-q) Aa = (1-q^2)$$

Sobre las poblaciones con estas características actúan factores opuestos que se contrarrestan para volver a restaurar el equilibrio.

Toma de Wright<sup>210</sup> los cálculos del efecto de la mutación sobre las frecuencias génicas de una población. Si  $u$  es la tasa de cambio de  $A \rightarrow a$ , el cambio en la frecuencia de  $A$  en la población será  $q-uq$  ( $q$  = frecuencia de  $A$ ). Si sólo se presenta este tipo de mutación, la población se hará homocigótica para el gen  $a$ . Su frecuencia en la  $n$  generación será:  $q_n = q_0 (1-u)^n$ . Si se presenta la mutación reversible de  $a \rightarrow A$ , opuesta al cambio  $A \rightarrow a$ , con una tasa =  $v$ , la

frecuencia de A será:  $q = -uq / (1-q)$ ; se alcanzará el equilibrio cuando  $q = 0$ , entonces la frecuencia de A será:  $q = v/u+v$ .

### SELECCION

Debido a que este es un tema central para comprender la Síntesis Moderna y del presente trabajo, se citará de Dobzhansky su idea sobre la selección natural darwiniana:

"Si una población es una mezcla de tipos genéticamente distintos, algunos de ellos producirán probablemente más prole sobreviviente que otros. Ciertos genes, complejos génicos, y estructuras cromosómicas, serán entonces más, y otros menos frecuentes en generaciones sucesivas. Las frecuencias génicas,  $q$  y  $(1-q)$ , serán por lo tanto alteradas".

Dobzhansky expone, a diferencia de los mutacionistas que sobrevaloraban la importancia de la mutación en el proceso evolutivo, contraponiéndola a la selección natural, que en realidad ambas se complementan. Para él las mutaciones son la materia prima sobre la cual actúa la selección. De esta manera, él limita el papel de la mutación a fuente de variación hereditaria, incapaz de provocar evolución sin la participación de la selección Darwinista. Esta concepción se retomará como punto fundamental de la síntesis moderna, puesta en duda posteriormente por la teoría neutral.

Más adelante cita los puntos de vista contrastantes de Fisher y Robson-Richards sobre el papel de la selección natural en la evolución. Considera que para Fisher:

"la evolución no es más que adaptación progresiva. Las diferencias reconocibles por los sistemáticos son producidas por los que llegan a ser mejor adaptados".

Señala que Robson y Richard manifiestan:

"No creemos que la selección natural pueda ser pasada por alto como un factor de evolución. Sin embargo, hay tan pocas evidencias efectivas en su favor... que no tenemos derecho de asignarle el principal papel causal de la evolución".

Ante estas dos posiciones en extremos opuestos, Dobzhansky muestra sus simpatías por la propuesta de Fisher.

Sin embargo, como menciona Eldredge<sup>54</sup>, es claro que para Dobzhansky en esta obra, la selección natural no es la única fuerza de peso en la evolución, también considera importante la deriva génica, pues incluso en la mayor parte de su libro, Dobzhansky se apoya en la metáfora de Wright de "picos adaptativos" lo mismo que en buena parte de sus conclusiones evolutivas, como se verá más adelante.

#### CONCEPTO DE VALOR ADAPTATIVO

Busca aclarar el significado de las frases de "lucha por la vida" y "supervivencia del más apto" con relación al concepto de selección natural, a la cual considera en esencia como la contribución diferencial de genes por un genotipo determinado a las siguientes generaciones. La capacidad relativa de un genotipo particular de transmitir sus genes al acervo genético de la

siguiente generación, constituye el valor adaptativo o adecuación darwiniana de tal genotipo.

El valor adaptativo se determina por el comportamiento del individuo -con un genotipo particular- en sus diferentes fases de desarrollo. De esta manera, la selección natural no significa una lucha o combate directo entre los individuos.

#### ORIGEN Y MANTENIMIENTO DEL POLIMORFISMO

Para Dobzhansky, el polimorfismo de las poblaciones tiene una fase adaptativa, que podemos ver desde el título del capítulo V, "*Adaptive Polymorphism*" y en todas las páginas que lo constituyen. Supone que la variabilidad entre los individuos de una especie es un fenómeno ampliamente extendido en la naturaleza, que les permite a las poblaciones mantenerse en la heterogeneidad ambiental, donde:

"el polimorfismo de una especie...incrementa la eficacia de la explotación de los recursos del ambiente en el cual vive"

Un solo genotipo no sería lo suficientemente versátil, y difícilmente alcanzaría una máxima eficacia en el medio ambiente, por lo tanto:

"La selección natural ha preservado una variedad de genotipos, más o menos especializados para suministrar a la población eficiencia en una cierta gama de ambientes existentes".

Desde este punto de vista, el polimorfismo es originado y mantenido por la selección natural. Lo heterogéneo del ambiente



provoca una respuesta adaptativa de las poblaciones (o especies) y originando una variabilidad interespecífica conocida como polimorfismo.

Dobzhansky propone que una forma de mantener el polimorfismo es mediante la heterosis y el polimorfismo balanceado.

La heterosis o vigor híbrido es la condición esencial para el establecimiento del polimorfismo balanceado. Consiste en que el heterocigoto posee un valor adaptativo mayor que cualquiera de los dos homocigotos.

Lo explica mediante el ejemplo de un heterocigoto para una inversión cromosómica (ST/CH) en *Drosophila pseudoobscura*, valor adaptativo es la unidad y los homocigotos ST/ST y CH/CH tienen valores adaptativos de  $1-S_1$  y  $1-S_2$  respectivamente.

Las frecuencias de los cromosomas antes y después de la selección serán:

Genotipos	ST/ST	ST/CH	CH/CH	Población total
Valor adaptativo (W)	$1-S_1$	1.0	$1-S_2$	$\bar{W}$
Frecuencia inicial	$q^2$	$2q(1-q)$	$(1-q)^2$	1.0
Frecuencia después de la selección	$q^2(1-S_1)$	$2q(1-q)$	$(1-q)^2(1-S_2)$	$1-S_1q^2-S_2(1-q)^2$

La tasa de cambio  $\Delta q$ , de la frecuencia cromosomal en la población será

si mismos.

A nivel de población, explica la presencia de caracteres no adaptativos desde el punto de vista de Wright. Las frecuencias génicas pueden fluctuar al azar en poblaciones pequeñas. Enfatiza que la hipótesis de la deriva génica no excluye la participación de la selección natural en la diversificación de las poblaciones.

Textualmente:

"Las frecuencias de muchos genes en las poblaciones pueden ser controladas por la participación de la deriva génica y la selección natural. Esto es especialmente cierto para genes muy cercanos a la neutralidad adaptativa, que hace que ellos estén sujetos solamente a presiones de selección pequeñas o intermitentes".

Posteriormente toma de Wright<sup>210</sup> el concepto de "número efectivo de la población" (entendido como los individuos que aportan genes a la siguiente generación) y la fórmula para calcular la varianza de las frecuencias génicas en una generación,  $\sigma^2q$ , dada como :

$$\sigma^2q = q(1-q)/2N$$

que será más importante conforme el tamaño de N disminuye.

Se basa en Wright para la fórmula que describe la pérdida o fijación de alelos en una población finita, producto del azar o la deriva génica; la expresa como

$$L_T = L_0 e^{-T/2N}$$

si mismos.

A nivel de población, explica la presencia de caracteres no adaptativos desde el punto de vista de Wright. Las frecuencias génicas pueden fluctuar al azar en poblaciones pequeñas. Enfatiza que la hipótesis de la deriva génica no excluye la participación de la selección natural en la diversificación de las poblaciones. Textualmente:

"Las frecuencias de muchos genes en las poblaciones pueden ser controladas por la participación de la deriva génica y la selección natural. Esto es especialmente cierto para genes muy cercanos a la neutralidad adaptativa, que hace que ellos estén sujetos solamente a presiones de selección pequeñas o intermitentes".

Posteriormente toma de Wright<sup>21º</sup> el concepto de "número efectivo de la población" (entendido como los individuos que aportan genes a la siguiente generación) y la fórmula para calcular la varianza de las frecuencias génicas en una generación,  $\alpha^2q$ , dada como :

$$\alpha^2q = q(1-q)/2N$$

que será más importante conforme el tamaño de N disminuye.

Se basa en Wright para la fórmula que describe la pérdida o fijación de alelos en una población finita, producto del azar o la deriva génica; la expresa como

$$L_T = L_0 e^{-T/2N}$$

donde  $L_0$  y  $L_T$  es el número de genes no fijados al inicio y a la  $T$  generación,  $N$  es el número de la población y  $e$  es el logaritmo de base natural.

Retoma también de Wright <sup>219</sup> las figuras 6, 7, 8 y 19 que expone en figura 13 A a D, para explicar las relaciones entre el tamaño de la población y diferentes intensidades de selección (figura 5).

En la figura 5A, los genes se fijan o se pierden al azar sin que influya mucho la presión de selección débil ( $S=1/8N$  a  $S=1/2N$ ), en relación con la deriva génica.

En 5B, la selección es de la misma intensidad que en el caso anterior, pero con una población cuatro veces mayor ( $N'=4N$ ). Aquí la selección es más eficaz, la curva no tiene forma de U, sino que presenta un engrosamiento a la derecha, que indica que los genes favorecidos por la selección suplen a los desfavorecidos.

La figura 5C muestra un ejemplo donde la población es de tamaño intermedio, con una tasa de mutación moderada ( $4N=8$ ).

Se considera pequeña cuando  $4Nu < 1$ , a lo que se opone una intensidad de selección variable. Con una presión de selección de  $4NS=10$ , la presión de mutación domina y el alelo favorecido por la selección se pierde. Si se duplica la presión de selección ( $4NS=20$ ) las frecuencias de los genes fluctúan en toda una gama de valores, la especie segrega en numerosas colonias o razas locales, algunas de las cuales tendrán características favorecidas y otras desfavorecidas. Cuando la selección se vuelve más rigurosa ( $4NS=40$

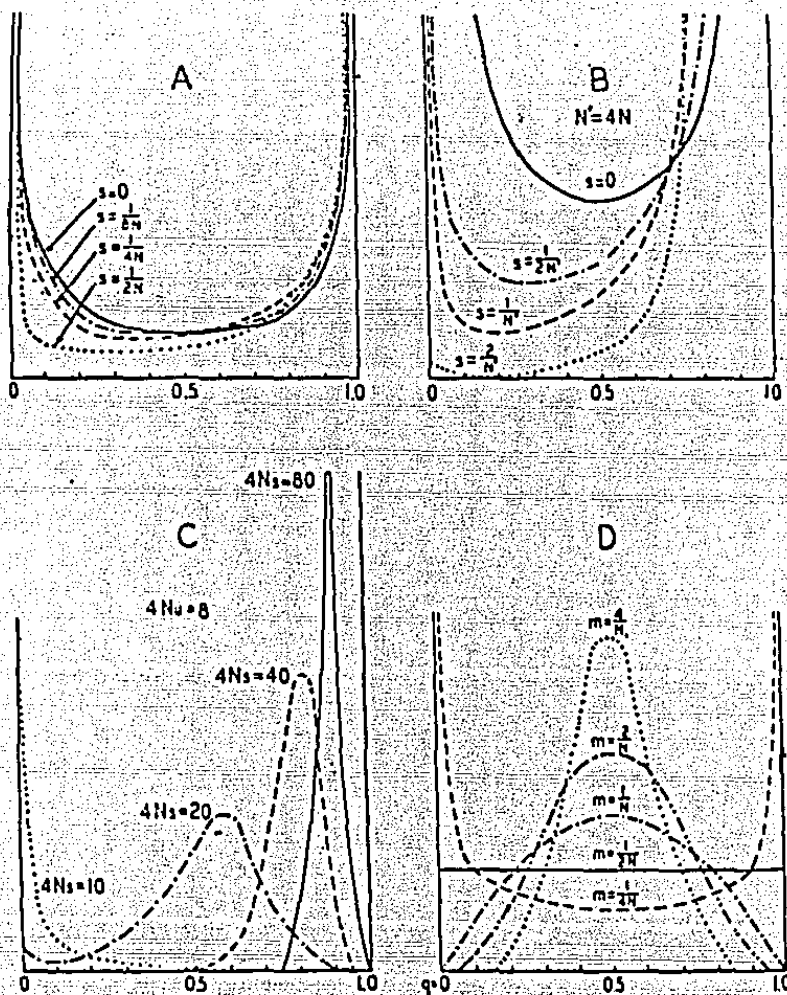


Fig 5: Distribución de las frecuencias génicas en poblaciones de distinto tamaño, bajo diferentes presiones de selección ( $s$ ), mutación ( $u$ ) y migración ( $m$ ). (de Wright<sup>219</sup>, citado por Dobzhansky<sup>40</sup>)

y  $4Ns=80$ ), la amplitud de la variación disminuye y las frecuencias génicas se acercan a los valores de equilibrio.

La figura 5D ilustra los efectos de la migración. Si el coeficiente de migración es pequeño ( $m=1/4N$ , un individuo cada cuatro generaciones en promedio), hay pérdida y fijación de alelos por efecto de la deriva -la curva toma forma de U. Si el tamaño de  $m=1/2N$  (un inmigrante cada 2 generaciones), la fijación de alelos se hace más pequeña e insignificante, por lo cual disminuye su importancia evolutiva.

Finalmente, en el capítulo X: "Patterns of Evolution", se basa nuevamente en el modelo de Wright<sup>220</sup> de la topografía adaptativa (shifting balance), de "picos" y "valles" adaptativos. Los primeros simbolizan grupos de combinaciones de genes relacionados, que permiten a los portadores reproducirse y sobrevivir en nichos ecológicos, los valles representan combinaciones génicas con bajos valores adaptativos. Cita dos clases posibles de evolución adaptativa:

La primera se refiere a un ambiente variable donde algunos genotipos que ocupan un pico adaptativo (ambiente propicio) de repente se encuentran en un valle (ambiente adverso). El grupo o la especie puede extinguirse si no dispone a tiempo de nuevas combinaciones genotípicas que posibiliten hacerle frente al cambio ambiental.

La segunda trata de que una población o especie pasa de un pico adaptativo a otro de un ambiente favorable a otro también

favorable.

Para terminar, se puede decir con seguridad que en esta obra de Dobzhansky se palpa una gran influencia de Wright en la fijación de caracteres no adaptativos por medio de la deriva génica al azar y la selección natural. Este punto que le atribuye notable importancia a la deriva génica, es posteriormente relegado durante la construcción de la síntesis, la cual le asigna cada vez una mayor atribución a la selección natural, punto que será uno de los aspectos distintivos de la síntesis moderna en las décadas de 1950 a 1960, hasta el surgimiento de la teoría neutral de la evolución.

Julian Huxley

*EVOLUTION: The modern synthesis*

En 1942 Huxley publica *EVOLUTION: The modern synthesis*<sup>108</sup> y participa en la construcción de la teoría sintética de la evolución. De acuerdo a los propósitos de esta tesis, se retomarán aquellos aspectos que refuercen o complementen la concepción general neodarwinista o que sean parte esencial de su estructura. Dentro de ellos están: el papel de la selección natural, la importancia del mendelismo en la comprensión de la variación hereditaria, la relación entre genes y caracteres, la naturaleza y el origen de las adaptaciones y el polimorfismo.

Huxley se queja de que la idea del progreso evolutivo ha sido descuidada injustamente y dedica todo un capítulo (el cap. 10) para analizar y discutir este concepto, que a pesar de ser un rasgo filosófico importante de la teoría sintética, pero debido a su complejidad y por caer fuera del propósito de esta tesis no discutiremos en detalle.

En el primer capítulo hace referencia al enfrentamiento entre los biometristas y los mendelianos, señala los errores y aciertos de cada corriente, para enseguida unificarlos. Afirma que el mendelismo es parte esencial de la teoría de la evolución, que contribuyó a esclarecer no sólo el mecanismo hereditario, sino también, junto con la selección natural, explica el progreso evolutivo.



Hace énfasis, en varias ocasiones, en que para el estudio de la evolución es indispensable tomar información de varias disciplinas biológicas. Entre ellas menciona la paleontología, sistemática, biogeografía, genética, citología, ecología y las matemáticas. Todas estas ramas son necesarias, pero por sí solas, ninguna es suficiente.

### SELECCION NATURAL

Retoma las ideas darwinianas básicas de "lucha por la existencia" y evolución por selección natural, le da a este concepto un significado metafórico, no literal, como algunos críticos del darwinismo en particular y del evolucionismo en general han señalado. Aclara que el término "lucha por la existencia" se refiere a todos los caracteres que poseen los individuos, tales como: mayor fecundidad, edad temprana de reproducción o cualquier característica que contribuya a la supervivencia de la estirpe.

Define a la selección natural en términos darwinianos sencillos

"Una vez que existe la lucha por la existencia entre los individuos, y ya que estos individuos no son todos iguales, algunas variaciones que se presentan en ellos serán ventajosas para la lucha por la vida, mientras que otras serán desfavorables".

Las primeras tenderán a aumentar su proporción, en cambio los

últimos disminuirán debido a que:

"Como una gran cantidad de variantes se transmiten por herencia, éstas se acumularán en gran medida, de generación en generación. Así, la selección natural actuará constantemente para mejorar y mantener la adaptación de los animales y de las plantas a su ambiente y a su forma de vida".

Aquí se vuelve a sentir la concepción de Huxley de una evolución progresiva por efecto de la selección natural. Considera que la selección natural actúa a nivel de organismos, y le atribuye la responsabilidad de producir el fenómeno adaptativo.

Hace una distinción entre la variación provocada por las fluctuaciones del medio y aquella provocada por causas genéticas. Define el término de selección natural en dos sentidos:

"En un sentido amplio abarca los casos de supervivencia diferencial, pero desde el punto de vista evolutivo, se refiere únicamente a la transmisión diferencial de las variaciones heredables".

Al poner en primer término a la variación hereditaria, Huxley le impregna a su idea evolutiva de una fuerte orientación Weismanniana. Acepta que la materia prima para la evolución -por selección natural- es de dos tipos: la mutación y la recombinación; pero la primera es:

"la única que causa cambios intrínsecos en las diferentes unidades de la constitución hereditaria".

No le atribuye a la mutación un papel insignificante. Si se

presenta en un grado elevado anulará los efectos de la selección y si se presenta escasamente, no proporcionará suficiente materia prima para el cambio:

"Pero como en materia de hecho, la mutación se debe principalmente al azar, y el grado de la mutación es siempre moderadamente bajo, podemos deducir que la lucha por la existencia tendrá acción para producir supervivencia diferencial y cambios evolutivos".

De esta manera no niega la mutación, pero limita su alcance en el proceso evolutivo. No acepta el criterio de que la selección sea un factor destructivo, aunque vistas por separado:

"Ni la mutación, ni la selección por sí solas, crean nada importante, las dos unidas son creadoras".

Así para Huxley, la mutación y la selección son dos factores complementarios, y en su caso:

"En oposición a los conceptos de la escuela de Weismann, la selección por sí sola, es incapaz de extender el límite máximo de la variación, y, por lo tanto, incapaz por sí misma de causar cambios evolutivos. En oposición a los conceptos de los más apasionados mutacionistas y de los que creen en la ortogénesis, la mutación por sí sola, es incapaz de producir cambios de dirección o de anular los efectos selectivos".

En este momento uno de los artifices de la teoría sintética expresa un punto de vista flexible sobre la selección natural, donde no la ve como el factor todopoderoso de la evolución de los

## GENES Y CARACTERES

Puntualiza que los caracteres de los organismos, tal como los observamos y medimos no son heredables, ya que son producto de la composición genética particular y de toda una serie de circunstancias ambientales. Hace una distinción entre la naturaleza del gen y su expresión:

"El gen mismo sólo puede alterarse por mutación, pero su función, puede modificarse de muchos modos".

Reconoce que un gen puede afectar varios caracteres simultáneamente, fenómeno denominado pleiotropismo, y también lo contrario, que un solo carácter puede estar influenciado por varios genes que interactúan entre sí. Le da gran importancia al medio genotípico donde se encuentra un gen, en el cual los genes no...

"actúan de un modo absoluto, en virtud de sus propias cualidades, sino relativamente, en virtud de su relación con otros genes".

Lo que hace que todo el medio genotípico en su conjunto alcance un equilibrio génico.

Contemplada la mutación desde esta premisa, se puede pensar que su carácter de "benéficos" o "perjudiciales" dependen en gran medida del complejo génico donde se encuentren, y sus efectos pueden alterarse por recombinación. Cita varios casos de mutaciones que solas son nocivas y juntas aparecen como normales.

seres vivos, ni desdeña la importancia de la mutación, actitud que un poco más tarde se perderá, para adquirir una posición más y más rígida hasta llegar a otorgarle a la selección natural un papel omnipotente en el proceso evolutivo.

Menciona los cálculos de Fisher<sup>61</sup> sobre una mutación parcialmente dominante, la cual, con una frecuencia de  $10^{-5}$  necesitará,  $10^5$  generaciones para establecerse en la mitad de los individuos de la especie y:

"Si existe la más leve selección en contra jamás progresará".

Supone que el tipo de mutaciones importantes para la evolución por lo general son las de efecto pequeño y, muchas veces, las de dominancia y recesividad incompleta, donde la cantidad de variación por ellas suministrada, estará en función directa del tamaño de la población. Las poblaciones grandes tendrán mayor variabilidad que las pequeñas.

En apoyo a esta idea, cita algunos trabajos experimentales de mejoramiento de aves de corral en poblaciones grandes y pequeñas, donde la selección fue más eficaz en las primeras.

Acepta el modelo de Wright<sup>210</sup>, de que la máxima potencialidad evolutiva es propia de las grandes especies subdivididas en grupos parcialmente aislados, y de las consecuencias en relación a la pérdida o fijación de un alelo, debido al azar en poblaciones pequeñas con alto grado de aislamiento.

## EVOLUCION DE LA DOMINANCIA

Aunque menciona la hipótesis de Wright y Haldane sobre la evolución de la dominancia, sus simpatías son claras hacia la hipótesis de Fisher.

Expone la hipótesis de Fisher<sup>60</sup> basada sobre la alterabilidad de la expresión génica por modificadores, sobre los cuales actúa la selección natural para explicar la dominancia en general.

La selección natural operará sobre los modificadores de Fisher, que serán el "complejo génico" de Huxley, para transformar el efecto inicial recesivo y desventajoso para el organismo, en dominante o casi dominante, muy similar al tipo normal.

Esta hipótesis la defiende citando una gran cantidad de casos que apuntan hacia la idea de que la dominancia o recesividad no es una propiedad intrínseca de los genes, sino que puede modificarse debido a que depende de varios factores genéticos o ambientales.

De la hipótesis de Wright<sup>216</sup> únicamente menciona que le atribuye a la recesividad una inactivación parcial del gen y que está en desacuerdo con Fisher sobre este punto.

Al citar la hipótesis de Haldane, que plantea una producción distinta de sustancia por los diferentes alomorfos, hasta ciertos valores de saturación, hace hincapié en el papel de la selección para eliminar las mutaciones "menos" que produzcan poca sustancia y mantendrá las mutaciones "más" que pueden acumularse sin ser fenotípicamente descubiertas. A partir de esta idea, Huxley trata de conciliar la hipótesis de Haldane con la de Fisher, argumenta

que:

"De todos modos, ambas sugerencias significan que la selección actúa sobre otros genes que no son el mudado". Es decir, los "modificadores" de Fisher.

### SOBRE LA ADAPTACION

Este punto que ha sido y que es en la actualidad bastante polémico, Huxley lo tocó directamente. Al principio trata de mantener una actitud imparcial con respecto a dos posiciones extremas sobre el papel adaptativo de un carácter determinado; (1) la de ver en cualquier característica una posible función adaptativa, o por el contrario, (2) negarla totalmente.

A pesar de sus buenas intenciones expresadas en el sentido de:

"...por lo que se refiere a la adaptación hay que poner un tope. La especulación debe estar constantemente limitada por la observación y el experimento".

En cuanto analiza algunos atributos de los animales (color de plumaje, canto, etc) encuentra que si no cumplen una función (en el cortejo), pueden cumplir otra (por ejemplo, defensa del territorio).

Rápidamente echa en saco roto su prudente actitud inicial, para dar rienda suelta a su imaginación y enfilarse de manera cada vez más creciente, a posiciones comprometidas con el adaptacionismo. Para empezar:

"Al realizar un detenido análisis obtendremos un firme

apoyo para el concepto de que la adaptación tiene un alcance extraordinario y posee singular importancia, aunque no sea aplicable a numerosos detalles de la estructura y función de los organismos".

Donde aún acepta la posibilidad de existencia de caracteres morfológicos sin valor adaptativo.

Con la intención de interpretar de una manera más clara el papel adaptativo de los distintos caracteres, propone analizarlos en tres aspectos:

- 1.- Mecanicista o fisiológico: la manera como está constituido el órgano, su lugar y funcionamiento.
- 2.- Funcional de adaptación: sobre su uso y significado biológico para el organismo o la especie.
- 3.- Histórico: sobre la historia temporal del órgano o proceso. Puede ser que un carácter no tenga valor funcional actual y únicamente pueda ser comprendido a la luz de su pasado evolutivo.

Posteriormente en el capítulo 8 de su libro, Huxley manifiesta que la función adaptativa de las características de alguna u otra manera es moldeada por la selección natural. Señala que desde este punto de vista las adaptaciones pueden colocarse en dos categorías.

- 1.- Las preadaptaciones. Al principio no cumplen ninguna función adaptativa, pero "preparan" a un organismo o especie para que aprovechen ciertas condiciones ambientales.
- 2- Las adaptaciones. Se modifican gradualmente conforme cambian las



condiciones del medio.

Finalmente termina por aceptar a la adaptación como un hecho general en la naturaleza

"Nuestra enumeración servirá también como un recuerdo de la omnipresencia de la adaptación. La adaptación no puede ser menos que universal entre los organismos, y todo organismo no es otra cosa que un haz de adaptaciones más o menos complicado y eficiente, coordinado en un mayor o menor grado".

De esta manera Huxley concluye que a nivel de organismo, la adaptación es un hecho universal moldeada por la selección natural.

Huxley no sólo considera a la selección natural actuando sobre organismos, también incluye su efecto a nivel interespecífico e intraespecífico.

A esta última la considera como el caso más común en la naturaleza. Esto no significa que ambos tipos de selección tengan que presentarse de manera independiente. Pueden encontrarse situaciones en que un carácter sea seleccionado en la misma dirección, tanto a nivel intraespecífico como a interespecífico y también pueden presentarse en sentido inverso. Un carácter puede ser favorecido por la selección intraespecífica (color llamativo del plumaje) y ser desventajoso para la especie en su conjunto. Dentro de la selección intraespecífica, Huxley coloca a la selección intergrupala de Wright<sup>221</sup>, donde las poblaciones locales son sujetas a distintas presiones de selección.

## POLIMORFISMO

Cuando la variabilidad es bien marcada en las poblaciones le asigna el término de polimorfismo. Se refiere al polimorfismo genético, como:

"...la coexistencia de dos o más factores ("fases") genéticamente determinadas y bien definidas de una especie en la misma zona...Cuando el equilibrio entre ellas es relativamente estable, cuando la frecuencia de la menos es suficientemente elevada para estar seguro de que no es debida simplemente a la presión de mutación".

Esto significa que para Huxley, la presencia del polimorfismo en las poblaciones obedece fundamentalmente a las presiones selectivas, y la mutación por sí sola no lo puede explicar. Esta actitud sobre el polimorfismo es mantenida como otro rasgo importante de la síntesis moderna, sobre el cual la teoría neutral presenta otra interpretación muy distinta.

## Simpson

### *Tempo and mode in evolution*

Con *Tempo and mode in evolution*<sup>195</sup> Simpson participa en la construcción de la teoría sintética de la evolución. Se propone con gran empeño unir la paleontología con la genética de poblaciones. Reconoce que es básica para comprender la evolución, pero sola, tiene sus límites:

"...la biología en general y la genética en particular tienen el grave defecto de que no pueden reproducir la vasta y compleja extensión horizontal del ambiente natural y, particularmente, el inmenso lapso de tiempo en los cuales los cambios ocasionales realmente ocurren".

Por "tiempo" de evolución se refiere a las velocidades o tasas evolutivas de las diferentes categorías taxonómicas y el "modo" lo constituyen todos los problemas relacionados con la manera de evolución y modelos, donde el tiempo es un factor importante.

Tiene gran interés en demostrar que las lagunas del registro fósil obedecen a varios factores relacionados principalmente con las diversas tasas evolutivas -para concluir con su modelo de evolución cuántica-, con la capacidad de fosilizarse de algunos organismos ya desaparecidos y algunas características especiales de los ambientes donde vivieron.

Toma a la variabilidad, tasa y carácter de las mutaciones, longitud de generación, tamaño de la población y a la selección natural, como los elementos principales que determinan la

evolución, traslada sus efectos desde las poblaciones pequeñas, especies, géneros, hasta los taxa mayores -familia, orden, clase, etc-, hecho discutido y cuestionado por Eldredge<sup>54</sup>.

### TASAS DE EVOLUCIÓN

En el primer capítulo, Simpson trata de encontrar respuesta a la cuestión de qué tan rápido evolucionan las diferentes líneas filogenéticas, supone que hay una correlación entre la velocidad de cambio de alguna estructura morfológica y su base genética heredable:

"Para el presente propósito, entonces, la tasa de evolución es definida prácticamente como la cantidad de cambio relativo a un tipo normal. Se supone que la evolución fenotípica implica cambio genético y las tasas de evolución, como aquí se definen, son similares a, aunque no idénticas con, las tasas de modificación genética".

De esta forma Simpson no hace ninguna distinción al interpretar los cambios morfológicos de los cambios a nivel genotípico.

Compara las velocidades evolutivas entre équidos (*Merychippus* e *Hypohippus*) y obtiene cuatro conclusiones:

- 1.- La tasa de evolución de un carácter puede no ser independiente (genéticamente) de otro, aunque sus tasas sean distintas.
- 2.- La tasa de evolución de un carácter o combinación de caracteres, puede cambiar marcadamente en el tiempo durante la

evolución filética, aunque se conserve la dirección evolutiva.

- 3.- Las tasas de evolución de dos o más caracteres dentro de un phylum pueden cambiar independientemente.
- 4.- Dos líneas filogenéticas diferentes, procedentes de un ancestro común, pueden haberse constituido a partir de tasas evolutivas distintas, sin otros cambios evolutivos importantes, conservándose la dirección de las modificaciones.

En estos cuatro puntos se resalta que las tasas evolutivas presentan fuertes variaciones dentro y entre líneas filogenéticas diferentes.

En el capítulo II, Simpson cita y analiza los factores que desde su punto de vista influyen en las tasas y modelos de evolución. Estos factores son principalmente: la variabilidad, el carácter y la influencia de las mutaciones, el tamaño de las poblaciones y la selección natural.

#### TASA Y CARACTER DE MUTACION

Considera que no hay una correlación entre las tasas de mutación y las tasas evolutivas. Acepta del pensamiento de Wright que la mutación puede ser un factor importante sólo en poblaciones pequeñas. Pero por lo general, la mutación no es un factor evolutivo preponderante a menos que:

"pudieran aparecer con una fuerte direccionalidad y no al azar, en un sentido limitado".

Al referirse al "carácter de las mutaciones", discute el

planteamiento de Goldschmidt, de que una mutación puede alterar el sistema genético como un todo. Para Simpson, las mutaciones producen cambios fenotípicos agudos por los cuales se distinguen y se nombran, pero eso no significa que una mutación solamente pueda alterar este carácter particular, sino que puede ser influenciado por otros genes.

A pesar de que reconoce que el cambio evolutivo saltacional puede explicarse teóricamente, ya sea por ocurrencia simultánea de pequeñas mutaciones múltiples o por cambios a nivel cromosómico, niega que ralmente ocurran, argumenta que la aparición de una mutación individual no es evolución, pues sólo las poblaciones o especies evolucionan, no los individuos.

Propone que las mutaciones de efecto pequeño son mucho más frecuentes que las de efecto grande, y por los tanto de mayor importancia evolutiva.

Debido a que Simpson toma los datos del registro fósil como reales, su preocupación por debatir con la teoría saltacionista de Golschmidt es evidente. Exclama:

"de la naturaleza del registro fósil, realmente es imposible proveer una negación generalizada -de que la saltación nunca ocurre. Sin embargo, hay abundantes e incontrovertibles pruebas paleontológicas de que la saltación no siempre ocurre, i e, que la continuidad (...) / o intergradación entre las especies y géneros es muy común." Reconoce que a partir del registro no es posible negar la

posibilidad del saltacionismo, aunque él se inclina por considerar más probable el cambio gradual.

### TASAS EVOLUTIVAS

En el capítulo IV, Simpson vuelve a tocar el asunto de las líneas filogenéticas que exhiben tasas evolutivas distintas. Propone los términos de horotelia, taquitelia y braditelia para designar las tasas de evolución "normal", rápida y lenta.

Horotelia.- Se aplica a los *phyla* con una tasa relativamente normal. Las tasas individuales pueden ser consideradas como lentas o rápidas con relación al promedio del grupo al cual pertenecen, y la tasa evolutiva promedio de un grupo puede aparecer como lenta o rápida en comparación con el promedio de otro grupo o para el promedio de una gran cantidad de grupos tomados en su conjunto.

Taquitelia.- Tasas evolutivas rápidas. Algunas características de los *phyla* que la muestran son: su rareza, no las mantienen durante mucho tiempo, se extinguen o se convierten en horotélicas y braditéticas.

Braditelia.- Se refiere a las tasas evolutivas excepcionalmente lentas y de largo período de duración. Simpson las relaciona con las poblaciones grandes, con la eliminación al azar de las modificaciones que se salen del prototipo bien adaptado a condiciones ambientales relativamente constantes o con variación rítmica que corresponde a la tolerancia adaptativa de la población.

## LONGITUD DE GENERACION

De acuerdo a la Síntesis Moderna, al expresarse la tasa de mutación por individuos y por generación, se ve afectada por la longitud del ciclo reproductivo, y se esperará como lógico que los organismos con generaciones cortas, evolucionan más rápidamente que aquéllas con generaciones largas. Al comparar Simpson las tasas de cambio de animales procedentes de Norteamérica que entraron a América del Sur durante el Plioceno y el Pleistoceno, dice:

"Es curioso que este ejemplo no da una clara evidencia para la evolución más rápida de animales con generaciones cortas. Por ejemplo, los roedores pequeños no evolucionaron más rápido que los ungulados con generaciones varias veces más grandes".

Más adelante reconoce abiertamente que en el registro fósil no se encuentra una correlación positiva entre las tasas evolutivas y las longitudes de generación.

Cita el caso de dos mamíferos, la zarigüella y el elefante, que tienen generaciones cortas y largas respectivamente; pero la evolución de los elefantes (a pesar de su largo tiempo de generación), ha sido más rápida que en la zarigüella. Lo mismo sucedió con los vertebrados y los invertebrados en general. Los primeros tienen generaciones largas y tasas evolutivas rápidas, mientras que en los últimos pasa lo contrario.

Este punto es posteriormente retomado por la teoría neutral como argumento en su defensa, afirma que hay cambios a nivel



genético o molecular que no tienen impacto sobre el fenotipo del organismo.

Con respecto a Simpson, después de fracasar en la búsqueda de una correlación positiva entre las tasas de evolución y la longitud de generación, trata de hallarle a ésta alguna otra influencia evolutiva. Propone que puede haber relaciones menos directas entre la longitud de generación y el tamaño del cuerpo de los organismos, con los cambios ambientales cíclicos o estacionales, a los que se enfrentan durante su vida.

#### SELECCION NATURAL

Para Simpson, la selección natural es un factor sobresaliente en el proceso evolutivo. Conduce los cambios genéticos dentro y entre poblaciones y explica también la divergencia de los grupos taxonómicos mayores.

Menciona algunas posiciones "extremas" con respecto a la selección natural.

- 1.- El lamarckismo: Las estructuras son adaptativas sin participación de la selección natural.
- 2.- Otra teoría supone que los caracteres adaptativos aparecen en forma independiente del ambiente externo, anticipándose a necesidades futuras.
- 3.- La teoría llamada preadaptación. Los tipos nuevos aparecen aleatoriamente por mutaciones mendelianas. Las que sobreviven "resultan por la oportunidad de ser viables en un ambiente que

fueron capaces de encontrar".

Simpson se inclina por esta teoría. Repetidamente acude al concepto de "preadaptación" para explicar los cambios que no son favorables cuando aparecen, pero posteriormente aportan alguna ventaja selectiva a sus poseedores al cambiar las condiciones ambientales.

La selección es vista por Simpson como un vector que tiene intensidad y dirección. Retoma los cálculos de Fisher, Haldane y Wright, para sostener que el efecto de la presión de selección sobre las tasas evolutivas depende también del tamaño de la población.

La selección tratada como vector, puede ser centripeta, centrífuga o lineal.

La selección centripeta se manifiesta por la eliminación de las formas variantes y concentra la población alrededor de un punto, que son las condiciones óptimas -estabilizadora en términos actuales.

En la centrífuga se eliminan los individuos promedio de las poblaciones, la variación se expande alrededor de un hueco en bandas circulares (parecido a la disruptiva). El promedio para el carácter en cuestión permanece sin modificar.

La selección lineal modifica la media de los grupos en una dirección determinada -direccional.

## VARIABILIDAD

Simpson reconoce que la variación puede ser hereditaria y no hereditaria. Solo la primera es de importancia evolutiva y sobre esta puede actuar la selección natural, ya sea a nivel interpoblacional o intrapoblacional. Minimiza el efecto de la selección natural a nivel interpoblacional (interdémica en terminología de Wright), aduce que no puede producir nada nuevo. La considera una fuerza eliminadora. En cambio, cuando la selección natural actúa a nivel intragrupal (organísmica), produce nuevas clases de grupos o poblaciones, por lo que es una fuerza creadora.

## NIVELES DE EVOLUCION

Simpson diferencia la micro, la macro y la megaevolución.

Microevolución.- En este contexto coloca principalmente a los cambios ocurridos dentro de las poblaciones o especies.

Se preocupa relativamente poco de explicar la evolución a este nivel, aunque cualitativamente la distingue de una manera clara de los otros dos niveles superiores.

Macroevolución.- Término aplicado a la formación de grupos taxonómicos que ocupan la parte intermedia en la escala taxonómica (especies-géneros).

Megaevolución.- Es la evolución a larga escala, la aparición de grupos taxonómicos superiores (phylum y clase).

En este punto, Simpson introduce el término "megaevolución"

para designar el origen de los taxones de alto rango taxonómico con la intención (señalada por Eldredge<sup>54</sup>) de construir dos argumentos:

(i) Que las discontinuidades menores del registro fósil son meros artefactos de una conservación de restos muy pobre.

(ii) Las discontinuidades mayores -entre familias y taxa superiores- son un fenómeno real que requiere explicación.

Sobre el punto (i), Simpson supone la formación gradual de especies y géneros. Toma como ejemplo las discontinuidades encontradas entre *Merychippus* e *Hypohippus*.

"ellos divergieron gradualmente, casi imperceptiblemente al principio, por la segregación y modificación adicional de factores genéticos análogos a los que ya estaban contenidos en el almacenamiento de la variabilidad presente en su ancestro". En seguida continúa, extrapolando:

"la discontinuidad horizontal entre especies, géneros y al menos en las siguientes categorías superiores, pueden aparecer por un proceso que es continuo verticalmente y los nuevos tipos sobre estos niveles taxonómicos frecuentemente aparecen gradualmente a tasas y modos que son comparables a algunas clases de diferenciación subespecífica y producen grandes resultados, solamente porque han trabajado durante un largo período de tiempo".

Este planteamiento, de cambio continuo y gradual y la extrapolación de los sucesos y mecanismos de un nivel evolutivo a otro, que a la postre será uno de los principios fundamentales de

la Teoría Sintética, es mostrado con mayor claridad más adelante. Si en el registro fósil no aparecen los tipos intermedios que serán la prueba de la evolución gradual al nivel de la macroevolución, no se debe a que se refleje algún tipo evolutivo saltacionista, sino más bien, para Simpson, la razón consiste en que las lagunas fueron ocasionadas por ciertos organismos que no dejaron huellas o éstas no se han encontrado, debido a varios factores: las estructuras no eran adecuadas para su conservación, su poca abundancia, las condiciones fisiográficas del ambiente no eran apropiadas para conservar los restos, o éstos están en lugares inaccesibles -tierras que hoy están sumergidas en los mares o son montañas, etc-.

Para explicar la evolución en los taxa superiores (megaevolución), Simpson nos propone lo que al final de su libro llamará "evolución cuántica". Se apoya en Wright al plantear el siguiente modelo: una población grande se divide en varios grupos aislados pequeños. Dentro de ellos se da la fijación al azar de algunas mutaciones y la diferenciación inadaptativa de algunas líneas, donde algunas pocas son preadaptativas. Estas líneas están sujetas a diferentes presiones de selección y presentan distintas tasas evolutivas. Pueden darse tasas excepcionalmente rápidas, pero sin saltos. De todas las líneas, unas pocas llegan a ser exitosas y se expanden ampliamente hasta ocupar zonas ecológicas nuevas.

De acuerdo a este modelo, los procesos involucrados en la megaevolución son los mismos que participan en la micro y la

macroevolución. La diferencia está en el tiempo transcurrido entre cada uno de ellos y el tipo de cambios ecológicos sufrido por los grupos o líneas filogenéticas. Para que no haya duda:

"la megaevolución es, de acuerdo a esta teoría, solamente la suma de una larga serie de cambios continuos que pueden ser divididos taxonómicamente en subdivisiones filéticas horizontales de algún tamaño, incluyendo subespecies".

Así termina Simpson de extrapolar los procesos y mecanismos que actúan en la diferenciación de grupos menores (poblaciones-especies), pasando por los géneros y familias hasta llegar a los taxa de rango superior de la jerarquía taxonómica.

#### ADAPTACION

En el capítulo VI, Simpson se dedica a examinar el concepto de adaptación, tema crucial de la Teoría Sintética. Considera que la evolución depende en gran medida de las interacciones de los organismos con su ambiente. A partir del cambio genético y morfológico de los individuos y grupos, se produce el proceso adaptativo.

Segun su criterio

"el grupo mejor adaptado incrementa relativamente en número en relación con los peor adaptados. Similarmente, una estructura o variante fisiológica es una mejor adaptación si, sobre el promedio, los individuos que la poseen dejan más

descendientes que los que carecen de ella".

Lo que significa que otorga a las variantes fenotípicas (organísmicas), un cierto valor adaptativo relacionado con la selección natural. La certeza de que considera a la adaptación como una propiedad de los individuos (organismos) y de los grupos procede de su propuesta de clasificar las adaptaciones a nivel "individual" y de grupo.

Para resolver la dificultad que le presenta la presencia en los organismos de características neutras o sin valor adaptativo, se apoya en el concepto de "preadaptación", entendido como:

"la existencia de una función anticipada antes de su realización".

Según este criterio un carácter inadaptativo (neutro), o que realice una función particular en un ambiente determinado, en otras condiciones, bajo la guía de la selección natural, puede adquirir un cierto valor adaptativo.

En este capítulo, Simpson introduce el concepto de "zona adaptativa" -adaptive grid-, idea tomada de la teoría de Wright sobre la "topografía adaptativa" (shifting balance) sin mencionarla.

Entiende por zona adaptativa al ambiente ocupado por los grupos de organismos, subdivididos en áreas más pequeñas, ocupadas a la vez por grupos de organismos pertenecientes a categorías taxonómicas de rangos inferiores, y así sucesivamente. Lo notamos cuando dice:

"el total del reino animal puede ser visto como que ocupa una complejidad de grandes y pequeñas zonas adaptativas, cada una definible en unión de términos de los ambientes y de los organismos. La conveniencia de designarlos en términos taxonómicos formales (zona de cánidos, zona de félidos, y así sucesivamente), resulta de la aproximación del fenómeno adaptativo, estructural y filogenético".

De esta manera, el curso de la historia adaptativa es representado por una serie de zonas ecológicas móviles con discontinuidades reflejadas por los distintos grupos taxonómicos.

El concepto de zona adaptativa es retomado como un elemento básico cuando toca los modos de evolución.

#### MODOS DE EVOLUCION

Propone tres modos de evolución: especiación, evolución filética y evolución cuántica (figura 6). Cada uno de ellos es típico (limitado) de los niveles jerárquicos tratados concienzudamente por Simpson en 1944. El modelo de especiación es propuesto principalmente para explicar la formación de razas, especies o grupos taxonómicos menores (microevolución); la evolución filética se presenta principalmente en la formación de grupos taxonómicos de rango intermedio (macroevolución) y la evolución cuántica en los taxa superiores (megaevolución).

ESPECIACION.- Contempla dos tipos de especiación (figura 7):

1.- La diferenciación de una población dispersada sobre una



zona adaptativa dividida en unidades subzonales. Las poblaciones llegan a diferenciarse y a ser más especializadas.

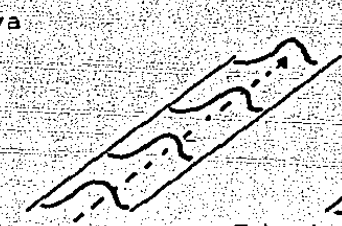
2.- El despliegue de una población cruza hacia lados adyacentes donde las poblaciones descendientes llegan a estar especialmente adaptadas:

En este modelo se parte de que la variabilidad existente en la población es suficiente, y el modo de evolución es cambiante, errático y típicamente no lineal.

Subzona Adaptativa

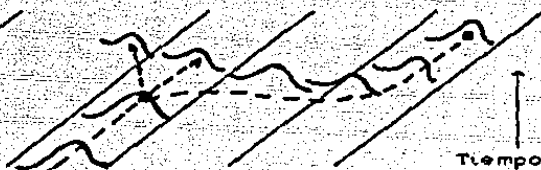


Especiación



Evolución  
Filética

Zona Adaptativa



Estructura

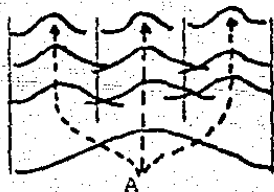
Extinción

Evolución  
Cuántica

Tiempo

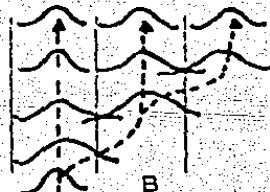
Fig.6: Diagramas de los tres tipos principales de evolución. En esta figura (y en 7-8) las líneas punteadas representan la filogenia y las curvas de frecuencia los estados sucesivos de la población. (Adaptado de Simpson<sup>1953</sup>).

Subzona Adaptativa



A

Subzona Adaptativa



B

Fig.7: Dos patrones de especiación: A, una población extensa se diferencia en otras más especializadas, en grupos localmente adaptados; B, una población local se expande en subzonas adyacentes, para las cuales los descendientes están especialmente adaptados. (Adaptado de Simpson<sup>1953</sup>).

El tamaño de la población concerniente puede ser variable, pero el más apropiado "es aparentemente moderado".

La velocidad con que ocurre "puede ser muy rápida o, como caso inusual limitante, prácticamente instantánea".

No obstante, se supone que no puede persistir por largos períodos de tiempo. Debido a su rapidez y a su corto periodo de duración, este modo de evolución es considerado por Simpson como el adecuado para su estudio por la biología experimental y muy difícil aunque no imposible de estudiarse por la paleontología.

EVOLUCION FILETICA.- Para Simpson este modo de evolución es el más común. El 90% de los datos registrados por la paleontología caen dentro de este tipo

Sostiene que el cambio de caracteres de una población puede ser direccional, aunque no necesariamente rectilínea.

Este modo lo relaciona con los niveles taxonómicos intermedios, generalmente géneros y familias.

En este modelo incluye tres formas (figura 8):

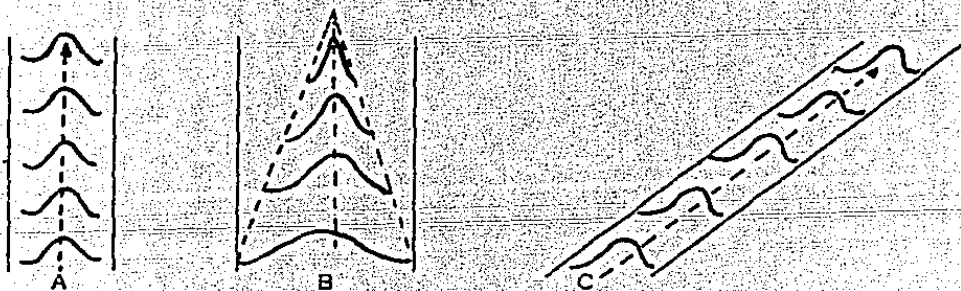


Fig.8: Tres modelos de evolución filética (Simpson<sup>195</sup>).

fig. 8A.- Una población bien adaptada a un ambiente relativamente estable durante un largo periodo de tiempo, la selección es centripeta y el cambio evolutivo pequeño.

fig. 8B.- La población alcanza un alto grado de especialización. Puede llegar a extinguirse si las condiciones se restringen.

fig. 8C.- La población cambia lentamente en respuesta a los cambios del ambiente.

En la evolución filética son comunes las tasas de evolución horotética y braditética.

EVOLUCION CUANTICA.- Con el propósito de explicar las grandes discontinuidades en el registro fósil, que Simpson acepta como reales (no artefactos en el registro) propone el modo de evolución "cuántica" (figura 9). Con este modelo explica el cambio evolutivo relativamente rápido en las poblaciones de organismos que darán origen a las unidades taxonómicas de alto rango -familias, órdenes, clases.

La evolución cuántica parte de una fase inadaptativa donde se presenta la fijación al azar de mutaciones, el grupo en cuestión pierde el equilibrio y se separa de la población ancestral. Le sigue una fase preadaptativa donde aparecen algunas mutaciones de carácter preadaptativo que, con la dirección de la selección natural, conduce al grupo en busca de una zona de equilibrio y finalmente, una fase adaptativa, donde el nuevo equilibrio es alcanzado.

Puede notarse en este modelo la fuerte influencia de

Wright<sup>220</sup> cuando propone su modelo de "Shifting Balance", en donde habla de poblaciones de tamaño finito, semiaisladas, que pierden el equilibrio debido a la deriva génica y son conducidas a una nueva zona de equilibrio por la selección natural.

Una diferencia importante con respecto a la evolución filética es que en ésta hay un equilibrio continuo entre organismos y ambiente, aunque el punto de equilibrio varíe normalmente; en cambio en la evolución cuántica, el equilibrio se pierde para alcanzar posteriormente un nuevo punto de equilibrio.

Con respecto a las zonas adaptativas, la evolución cuántica es interzonal, mientras que la filética es zonal y la especiación subzonal.

De esta manera, Simpson concluye su obra magistral, elaborada consistentemente de principio a fin, empeñado en unir la paleontología con la genética de poblaciones.

Sus aportaciones a la Síntesis Moderna son fundamentales, pero a la vez, su propuesta más innovadora de evolución cuántica no pudo ser explicada de manera simple o mecánica. Extrapola la selección natural a todos los niveles, sólo con diferentes períodos de duración, concepción que posteriormente constituirá uno de los principios más distintivos de la síntesis.

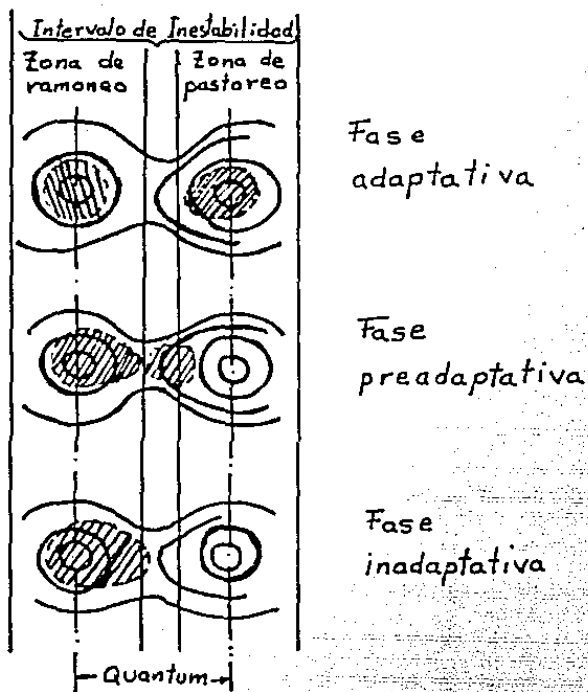


Fig. 9: Fases en la historia de los equinos interpretada como evolución cuántica. La designación de las etapas se refieren a la parte de la población que salen y ocupan la zona de pastos (Simson<sup>185</sup>).

## COMENTARIO SOBRE

### *"The major features of evolution"*

Con *"The major features of evolution"*<sup>180</sup> Simpson se incorpora por completo al naciente paradigma evolutivo. Abandona la fase inadaptativa de los cambios en las poblaciones contemplada en su obra *Tempo and Mode...*<sup>185</sup>. Les concede a los cambios adaptativos dirigidos por la selección natural un papel preponderante en la evolución. Toma en esta obra a diferencia de la anterior (1944)<sup>185</sup>, a la deriva génica como un factor más bien de carácter especulativo que puede "solo muy raramente, y únicamente para categorías inferiores, haber completado la transición a una nueva zona adaptativa"<sup>180</sup> restándole de esta manera importancia para el proceso evolutivo. Acepta explícitamente que el tipo de cambio que ocurre en los niveles jerárquicos inferiores puede extrapolarse para explicar la formación gradual de los taxa superiores.

Excluye los términos de micro, macro y megaevolución y las diferencias que viera en ellos.

Por último y lo más importante, es que modifica sustancialmente el punto fundamental de su primer trabajo: la evolución cuantica, al grado de expresar:

"Se ha enfatizado anteriormente que esta no es una clase de evolución filética, o un elemento del modo filético total. Es un caso especial más o menos extremo y limitante de la evolución filética"<sup>180</sup>.

Donde puede observarse que contempla a la evolución cuántica, no como un modo particular de la evolución que dá cuenta del origen de los taxones superiores, sino más bien, sólo como una forma extrema de la evolución filética.

Más adelante Simpson confiesa que a partir de sus discusiones, ha habido una "modificación de mi primero y más extremo punto de vista sobre la evolución cuántica"<sup>180</sup>.

De esta manera se retracta de lo que fue su propuesta más innovadora de *Tempo and mode in evolution*: la evolución cuántica como mecanismo que trata de explicar las discontinuidades mayores del registro -tomadas en principio como reales-, con base en los cambios poblacionales rápidos con la participación de variantes no adaptativas, la deriva génica y la selección natural. Así Simpson entra de lleno a la concepción dominante que sobre la evolución se estaba gestando en los años de 1940 a 1950: La Síntesis Moderna de la Evolución.

Ledyar Stebbins

"Procesos de la evolución orgánica"

En este libro<sup>192</sup> Stebbins, otro constructor de la Síntesis, expone sin mucho rebuscamiento la situación en que ha quedado el neodarwinismo a partir de 1960. Caracteriza a la Síntesis con una mayor sobrevaloración del papel determinista de la selección natural. Reduce al mínimo la importancia de la mutación, extrema la idea de que las causas que interactúan para dar origen al proceso evolutivo ya son definitivamente conocidas y las posibilidades de que haya otros factores que pueden ser desconocidos es nula o escasa. Lo expresa con claridad al escribir:

"La teoría sintética de la evolución reconoce cinco tipos básicos de procesos: mutación génica, cambios en la estructura y número de cromosomas, recombinación génica, selección natural y aislamiento reproductivo...Mientras más sabemos acerca de los cinco procesos básicos, menores son las posibilidades de pensar que existen otros procesos básicos que aún no se han descubierto. No hay necesidad de buscar otras causas ocultas de la evolución. No obstante, necesitamos comprender mucho mejor las interacciones de los procesos que conocemos".

En este párrafo se plantea con nitidez la idea prevaleciente en las décadas de 1950 y 1960, en el sentido de que la síntesis



del pensamiento evolutivo estaba ya casi concluida, que los factores inmiscuidos en la evolución biológica ya eran conocidos y sólo restaba entender mejor sus diferentes tipos de interacciones. Esta actitud dogmática es, dentro de cualquier ciencia, un obstáculo imprescindible de superar para su propio avance.

Al inicio les asigna a la mutación, a la recombinación y a la selección natural, una supuesta importancia similar en el proceso evolutivo:

"las especulaciones sobre cuál de las tres es más importante carecen de sentido".

Pero en el transcurso de todo el libro se empeña en demostrar algo distinto, que la mutación, por su poca frecuencia de aparición y por ser en la mayoría de los casos desventajosa, no es tan imprescindible como la selección natural.

Su punto de vista es frecuentemente adaptacionista. Después de revisar a Lamarck y a Darwin, se refiere a la selección natural como:

"los individuos mejor adaptados dejarían una descendencia más numerosa que aquéllos peor adaptados, este proceso de selección natural, continuado por muchas generaciones, producirá adaptaciones cada vez más complejas y perfectas y, por lo tanto una evolución progresiva".

Entiende por evolución progresiva, la evolución gradual hacia formas más complejas y "mejor" adaptadas. Esta concepción lo conduce a trasladar los mecanismos o procesos que determinan el

origen de las razas y las especies, a la evolución de los géneros, familias y categorías superiores con la única diferencia de una acción temporal prolongada.

#### CAUSAS DE LA VARIABILIDAD

Señala tres causas de la variabilidad fenotípica en las poblaciones: ambiental, recombinación y mutación. Considera que las dos primeras aportan una cantidad similar de variación en las poblaciones de organismos de fecundación cruzada, en cambio las mutaciones aportan un mínimo de variación fenotípica, debido a que su frecuencia es tan baja que:

"su aporte a la variabilidad de una población es insignificante".

Parte de que la mayoría de las razas o especies han existido como poblaciones exitosas, adaptadas finalmente a su medio por un gran número de generaciones, las mutaciones que puedan ser ventajosas, ya han ocurrido cuando menos una vez (en términos de probabilidad) y la selección natural se ha encargado de fijarlas.

Con algunas excepciones, las mutaciones con efecto pequeño, mas que las de efectos grandes son las importantes para la evolución.

#### TASAS DE MUTACION Y TASAS DE EVOLUCION

Niega rotundamente que pueda existir alguna correlación entre las tasas de mutación y las tasas de evolución (fenotípica), a

estas últimas sólo las relaciona con los cambios entre las poblaciones y su ambiente, afirma:

"Las mutaciones son rara vez, si es que lo son verdaderamente, la causa inmediata de la variabilidad en que se basa el cambio evolutivo.... Como en cada generación la magnitud de variabilidad que agregan las mutaciones a una población dada es insignificante comparada por aquélla que se produce por recombinación de los genes que están presentes, aún cuando se duplique o triplique la tasa de mutación, ello no modificaría significativamente la magnitud de la variabilidad genética sobre la cual opera la selección natural. Por lo tanto no deberíamos esperar descubrir ninguna relación entre las tasas de mutación y las tasas de evolución".

De esta manera, aunque la fuente primaria de producción de variabilidad en las poblaciones es la mutación, su alcance es minimizado por la recombinación y la selección natural, que actúan sobre las nuevas recombinaciones "adaptativas" de la reserva genética y conducen la evolución.

#### MANTENIMIENTO DE LA VARIABILIDAD GENETICA EN LAS POBLACIONES

Menciona dos mecanismos:

- 1.- La selección natural
- 2.- Efecto del azar en las poblaciones pequeñas

En el primer caso considera que:

"La selección natural es la mas importante y a la vez unica fuerza significativa que guia la evolucion".

Con esta afirmación, Stebbins lo dice todo. Le atribuye a la selección natural un papel omnipotente en el proceso evolutivo, rasgo que se hará distintivo en la síntesis moderna. Aunque cita a la deriva genica, únicamente lo hace para restarle importancia. Considera que los cambios producidos de esta manera sólo son temporales y limitados a las poblaciones pequeñas.

#### CARACTERES "APARENTEMENTE" NEUTROS

Para Stebbins y para la concepción darwinista de las últimas décadas, la presencia de caracteres diferenciales entre razas u otros grupos taxonómicos, solamente pueden ser explicados en función de su valor adaptativo via selección natural. La existencia de rasgos a los que no se les ha encontrado alguna naturaleza adaptativa, no es prueba suficiente de su neutralidad en este sentido. Son en todo caso sin significado adaptativo "aparente", y pueden explicarse a partir de la selección natural mediante varias formas:

- Puede ser que se deban a efectos pleiotropicos de los genes o al fenómeno de ligamiento.
- Se desconoce su función adaptativa.
- El efecto del azar en poblaciones pequeñas. Claro esta que este factor se combina con la selección natural.

## ORIGEN DE LAS CATEGORIAS SUPERIORES

Entiende como categoría taxonómica superior a los grupos que se encuentran por encima del nivel de especie. Está convencido que su pasado evolutivo representado en el registro fósil "incompleto" fue un proceso gradual, que tuvo que haber originado formas intermedias -que se extinguieron-, entre las categorías existentes y dice:

"Tal como en el caso de los osos y los perros, la diferenciación de las demás familias importantes de los carnívoros actuales fue consecuencia de los efectos combinados de la radiación adaptativa continua, mediante cambios genéticos guiados por la selección natural, y la extinción de las formas con caracteres intermedios".

Los mecanismos que propone la Síntesis, en este caso particular a partir de Stebbins (y Simpson<sup>186</sup>) para que se efectúe la radiación adaptativa son los mismos que participan en la formación de razas y/o especies: la selección natural actúa sobre el acervo genético de las poblaciones o especies durante largos períodos de tiempo, para producir un cúmulo de cambios pequeños y graduales que serán finalmente los responsables de la diferenciación de los taxa superiores.

## LA TEORIA NEUTRAL DE LA EVOLUCION VISTA POR DOBZHANSKY

Dobzhansky se refiere a la teoría neutral de la evolución<sup>110, 190</sup> en los términos de:

"La evolución mediante tránsito fortuito: dadas muchas variantes genéticas que son selectivamente neutras, o que casi lo son, sus frecuencias en las poblaciones fluctúan a la deriva por efecto de la casualidad hasta que algunas desaparecen y otras alcanzan la fijación"<sup>41</sup>.

Enseguida pasa a reseñarla brevemente

"Supongamos que en una población de  $N$  individuos diploides con  $2N$  alelos diferentes, pero equivalentes en su adecuación, la probabilidad de fijación de cada uno será  $1/2N$ . Si se presentan mutaciones y todas ellas son equivalentes al original en cuanto a su capacidad adaptativa, la probabilidad de que cualquiera de los mutantes llegue a fijarse es también  $1/2N$ . Si  $u$  es la tasa de mutación,  $2Nu$  será el número de mutantes en cada generación y de ellos,  $2Nu/2N = u$  llegarán a fijarse en el transcurso del tiempo. Dicho de otro modo, la tasa de fijación (evolución) es igual a la tasa de mutación de esta naturaleza".

Después de señalar los rasgos más esenciales de la teoría neutral entra en polémica con ella.

En primer lugar argumenta que si bien es cierto que a simple vista muchos caracteres aparentemente no desempeñan ningún papel

adaptativo, pueden deberse entre otras cosas a:

- Efectos pleiotrópicos. Un rasgo sin importancia adaptativa depende de un gen con efectos múltiples en el organismo.
- La importancia de un rasgo depende del nexo evolutivo del cual forma parte.
- Lo que en "apariencia" es neutralidad, puede ser simplemente una "medida de nuestra ignorancia".

En este caso, Dobzhansky se refiere a la neutralidad de caracteres morfológicos o fisiológicos, es decir, a nivel de organismo. La teoría neutral<sup>116, 130</sup> subraya que su modelo trata de explicar las tasas de cambio evolutivo a nivel molecular.

Con la intención de flexibilizar su posición asienta:

"Asegurar que ningún rasgo, ningún cambio pueden ser selectivamente neutros sería crear un dogma, por no decir una superstición".

para dar a entender que si bien es cierto no les asignaba un papel importante a los cambios fortuitos mediante mutaciones neutras, no llegaba al extremo de su negación total, sustentada por Mayr<sup>146</sup> y citado por el mismo Dobzhansky:

"la neutralidad selectiva puede excluirse casi automáticamente donde quiera que se encuentren polimorfismo o diferencias graduales de características en las poblaciones naturales... Por estas razones, parece probable que la fijación fortuita es de importancia insignificante en cuanto a la evolución".

A pesar de su propósito inicial de no mantener una posición dura en torno al neutralismo, se expresa sobre King y Jukes: "(han) desempeñado, quizá hasta cierto punto el papel de abogados del diablo".

Con referencia a su artículo de 1969 de *Non-Darwinian evolution*<sup>130</sup> donde minimizan el papel de la selección natural en la evolución molecular, en contraposición de los cambios al azar debidos a la deriva génica.

Finalmente, Dobzhansky pasa a discutir y refutar desde su punto de vista los argumentos o pruebas que considera de más peso en la teoría neutral.

#### 1.- La degeneración de la clave genética

Como muchos aminoácidos (a a) pueden ser simbolizados por varios codones o tripletes sinónimos, casi la cuarta parte de las 549 combinaciones de nucleótidos darán origen a cambios sinónimos para el mismo a a. La réplica de Dobzhansky es que los codones, aunque sinónimos para el mismo a a, ocupan para su traducción diferentes ARNt, y estos no son igual de abundantes en todos los tejidos y en todas las especies. Por lo tanto, concluye, no tienen que ser selectivamente equivalentes.

#### 2.- Los cambios en el citocromo c en organismos de distintas especies.

El citocromo c es una enzima que desempeña funciones similares en organismos muy diversos y probablemente proceden de un antepasado común. Los citocromos c de vertebrados son cadenas de



104 a a, y los de la levadura tienen 108 a a. En todos ellos al rededor del 55 al 53% de las posiciones son invariables -están ocupados por los mismos a a. Según Dobzhansky, esta similitud tan grande no puede obedecer al azar.

Los cálculos reportados por King y Jukes<sup>130</sup> sobre las regiones variables aplicando la distribución de Poisson no son convincentes para Dobzhansky (parte de los cuales él mismo reproduce). Contra ellos no dice nada. Solo menciona el hecho de que el citocromo c de diversos organismos pueden intercambiarse in vitro, lo que no significa:

"que el ser humano disfrutará de salud normal si su citocromo c fuera reemplazado por el mismo del caballo o de una levadura, o viceversa".

Da a entender que los cambios evolutivos acumulados en esta proteína no son neutros selectivamente, sino que su función está constreñida por la selección natural.

### 3.- Los estudios comparativos de las hemoglobinas.

la cadena  $\alpha$  de la hemoglobina humana difiere en un a a de la del gorila, de 27 a 25 sustituciones con varios mamíferos y 71 con el pez carpa.

Expone que si se comparan la secuencias conocidas de las hemoglobinas de diversos mamíferos, solamente 7 de 140 sitios de a a quedan invariables. A este caso le contrapone una objeción similar a la del caso anterior

"¿podría el ser humano arreglárselas con hemoglobina del

gorila y viceversa?"

Por otra parte, no hace mención a la constancia de las tasas evolutivas a nivel molecular, por los que no se conoce su posición al respecto.

#### SOBRE EL POLIMORFISMO ENZIMATICO

Se apoya en Prakash, Lewontin y Hubby<sup>17d</sup> para proponer que el polimorfismo enzimático es mantenido en las poblaciones mediante un tipo de selección equilibradora.

Dobzhansky, termina este tema con la sentencia:

"El problema de la evolución mediante tránsito fortuito, invita a profundizar en su estudio"

Que conlleva un reconocimiento explícito de que la teoría neutral le plantea a la síntesis moderna, nuevas reflexiones sobre la evolución a nivel molecular.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES DEL CAPITULO

Como resumen y conclusión diremos que en los trabajos de Dobzhansky<sup>40, 41</sup>, Huxley<sup>108</sup> y Simpson<sup>185, 186</sup> encontramos el núcleo del pensamiento de la Síntesis Moderna de la Evolución. En ellos se plantean de una manera coherente, opiniones que acaso difieren del estado actual de la Síntesis en el énfasis puesto en algunos aspectos del fenómeno evolutivo.

Puede notarse que durante su nacimiento y joven conformación (1940 a 1950), la Síntesis Moderna mantenía una actitud plural y flexible sobre las entidades y procesos que participan en la evolución biológica. Actitud que se endureció conforme se fue consolidando (Dobzhansky<sup>41</sup>, Stebbins<sup>192</sup>).

En sus orígenes, la Síntesis Moderna se vió muy influenciada por los trabajos de Wright<sup>219, 220</sup>. La propuesta de Wright<sup>220</sup> de que las poblaciones naturales se subdividen en poblaciones pequeñas y en ellas la selección, mutación, deriva y migración, producen cambios relativamente rápidos, es retomada tanto por Dobzhansky<sup>40</sup>, como Huxley<sup>108</sup> y Simpson<sup>185</sup>. En esta época encontramos también en Dobzhansky<sup>40</sup> una fuerte influencia de la escuela soviética de Chetverikov, en lo que se refiere a la importancia de las interacciones genéticas -fondo genotípico.

Es importante señalar, que una de las propuestas de Wright<sup>220</sup> referente a la topografía adaptativa -nos dice que las combinaciones génicas favorecidas por la selección ocupan un "pico" adaptativo, mientras que las desventajosas ocupan los "valles"- no

fue correctamente interpretada por Dobzhansky<sup>40, 41</sup> y Simpson<sup>185</sup>. Ellos colocan en los "picos" adaptativos de Wright<sup>220</sup> grupos taxonómicos relacionados -cánidos, felinos, etc-, en lugar de las combinaciones génicas utilizadas originalmente por Wright<sup>220</sup>. A simple vista, entre el planteamiento de Wright<sup>220</sup> de combinaciones génicas ocupando "picos" y "valles" adaptativos y el de Dobzhansky<sup>40, 41</sup> (y Simpson<sup>185</sup>), que se refiere a grupos taxonómicos, hay una relación muy lógica. Sin embargo no por lógica es correcta o aceptable. Entre ellos hay una gran diferencia. La propuesta de Wright<sup>220</sup> nos explica como puede darse el paso de un "pico" adaptativo a otra ya sea por selección y/o deriva, en cambio la de Dobzhansky<sup>40, 41</sup> no puede explicarnos como se pasa de un "pico" de especies a otro -como es el proceso de especiación. En este caso, se están refiriendo a los procesos y eventos que ocurren a niveles de organización distintos (Wright a nivel de población y especie -microevolución-, Dobzhansky a nivel de especies, géneros o clase -macroevolución.)

Podemos decir que las opiniones vertidas en torno a los principales procesos que inciden en la evolución biológica -adaptación, variación y selección natural- por los artífices de la Síntesis, muestran grandes similitudes. Su concepción jerárquica de la naturaleza -aunque incompleta-, también estuvo presente.

#### SOBRE LA ADAPTACION

A pesar de que para Dobzhansky<sup>40</sup>, Huxley<sup>108</sup> y Simpson<sup>185</sup> la

adaptación a nivel de organismo es un hecho generalizado reconocen la existencia de características neutras o sin valor adaptativo. Según Dobzhansky<sup>40</sup>:

"Las frecuencias de muchos genes en las poblaciones pueden ser controladas por la participación de la deriva génica y la selección natural. Esto es especialmente cierto para genes muy cercanos a la neutralidad, que hace que ellos estén sujetos solamente a presiones de selección pequeñas o intermitentes".

Sin embargo, Dobzhansky posteriormente endurece su actitud sobre esta cuestión y mantiene que la neutralidad de algunos caracteres es sólo aparente, que puede deberse a efectos pleiotrópicos, correlación entre características, o simplemente una "medida de nuestra ignorancia"<sup>41</sup>.

Huxley<sup>108</sup> y Simpson<sup>185</sup> consideran como posible la aparición de características que en principio no tengan ningún valor adaptativo.

Huxley hace una diferenciación entre las características que en el momento que aparecen tienen un valor adaptativo -adaptaciones- y aquellas que en principio son neutras o desventajosas pero después adquieren una función adaptativa -preadaptaciones.

Simpson<sup>185</sup> se refiere a las fasés distintas por las que atraviesa una población durante el modo de evolución cuantica propuesto para explicar el origen de los taxones mayores o megaevolución. Señala que durante la evolución cuántica el equilibrio establecido entre la población -o especie- y el medio se

pierde. Como la población esta subdividida en grupos más pequeños, éstos entran en una fase inadaptativa, durante la cual, algunos grupos desaparecen mientras que otros sobreviven, estos últimos llegan a la fase preadaptativa y, por conducto de la selección natural, alcanzarán un nuevo estado de equilibrio que será su fase adaptativa.\*.

Sin embargo cuando Huxley afirma:

"Nuestra generación servirá también como un recuerdo de la omnipresencia de la adaptación. La adaptación no puede ser menos que universal entre los organismos, y todo organismo no es otra cosa que un haz de adaptaciones más o menos eficiente..."<sup>108</sup>.

Encontramos una posición más extrema que desafortunadamente será el rumbo que seguirá el desarrollo de la Síntesis para explicar finalmente cualquier carácter en los organismos o poblaciones.

#### SOBRE LA VARIACION

Tanto Dobzhansky<sup>40</sup>, Huxley<sup>108</sup> y Simpson<sup>185</sup> coinciden en

---

\*En este planteamiento de Simpson<sup>185</sup> se resalta la influencia de la selección interdemica propuesta por Wright<sup>220</sup> en el modelo de "Shifting Balance". Este planteamiento -fase preadaptativa y evolución cuántica- de Simpson<sup>185</sup> es retirado en su obra posterior<sup>186</sup>, dando pauta a que durante su desarrollo y consolidación (1960 a 1970), la Síntesis Moderna adquiera una visión netamente gradualista, con relación al tipo de cambio preponderante en la evolución biológica.

atribuirle a la variación dos causas: una genética -mutación y recombinación- y otra ambiental. Los tres comparten la idea de que sólo las variaciones de tipo genético son heredables y por ende las de importancia para el cambio evolutivo.

Dobzhansky<sup>40</sup> y Huxley<sup>108</sup> contemplan a la mutación como la materia prima de la evolución y, ésta junto con la recombinación, otorga la suficiente variabilidad genética a las poblaciones para que se dé la evolución por selección natural. Este punto de vista, aunque reconoce la importancia de la mutación, limita su alcance por los efectos direccionales de la selección natural, lo cual se hace más evidente cuando se refieren al origen y mantenimiento del polimorfismo en las poblaciones.

Dobzhansky<sup>40</sup> le asigna al polimorfismo una base adaptativa. Lo considera como una respuesta positiva de las poblaciones a la heterogeneidad ambiental.

Huxley<sup>108</sup> se refiere al polimorfismo genético en términos de: "...la coexistencia de dos o más formas genéticamente determinadas y bien definidas de una especie en una misma zona... Cuando el equilibrio entre ellas es relativamente estable, cuando la frecuencia de la menos abundante es suficientemente elevada como para estar seguro de que no es debida simplemente a la presión de mutación".

definición que explícitamente hace a un lado a la presión de mutación como posible causa del origen del mantenimiento del polimorfismo. Esta es otro punto mantenido como característica

esencial de la Síntesis Moderna en su estado actual, que será motivo de discusión con la teoría neutral de la evolución (Cap. IV de este trabajo).

### SELECCION NATURAL

La Síntesis Moderna posee en la actualidad como una característica distintiva, el gran énfasis puesto en la selección natural como el proceso conductor del cambio evolutivo en las poblaciones y especies. Durante su nacimiento, la Síntesis mantenía una concepción más flexible y plural sobre este aspecto.

Dobzhansky<sup>40</sup> se cuidaba bastante de no caer en una posición extremista, que reconociera sólo a la selección natural como el único proceso significativo de la evolución. Bajo la influencia de Wright<sup>219, 220</sup> aceptaba que la deriva génica -en poblaciones pequeñas- era ingrediente adicional que había que considerar.

Huxley<sup>108</sup> expone un punto de vista flexible que limita el alcance de la selección natural, al balancearla con el efecto de la mutación. Considera que la selección por sí sola es incapaz de extender los límites de la variación y por lo tanto, incapaz de causar cambio evolutivo.

Para Simpson<sup>185</sup>, la selección natural es uno de los principales procesos que conducen los cambios genéticos entre poblaciones y explica el origen de los grupos taxonómicos mayores. Sin embargo en Simpson<sup>185</sup>, la selección natural no es algo que actúe a cada momento. En sus llamadas fases inadaptativa y



preadaptativa, aparecen características que en un principio no están reguladas por la selección natural darwiniana y no es sino hasta la fase adaptativa cuando estas características son fijadas por la selección natural. En 1953, al quitar Simpson de su obra *The Major Features...* la fase inadaptativa y preadaptativa, acentúa el papel de la selección natural, rasgo que se endurece en el desarrollo posterior del pensamiento sintético dominante.

### JERARQUIAS

Podemos observar que en Dobzhansky<sup>40</sup> ya existía una visión jerárquica de los seres vivos -aunque incompleta-, que iba de los genes, cromosomas, organismos, pasando por poblaciones -demos- hasta llegar a la especie en el límite superior.

En Simpson<sup>105</sup>, encontramos una visión jerárquica que ordena de una manera muy consistente lo que él llama niveles de evolución -micro, macro y megaevolución- y los modos de evolución -especiación, filética y cuántica- con las categorías superiores.

Huxley<sup>108</sup> sostiene que la selección natural puede ser intraespecífica e interespecífica.

### LA SINTESIS EN LAS DOS ULTIMAS DECADAS

Finalmente, un punto de vista fuertemente adaptacionista, de evolución gradual y progresiva, y una gran dureza, son los rasgos predominantes que adquiere la Síntesis en las últimas décadas (1970 a 1980), lo cual se ilustra con suma nitidez en la afirmación que

hace Stebbins<sup>192</sup>.

"La teoría sintética de la evolución reconoce cinco tipos básicos de procesos: mutación génica, cambios en la estructura y número de cromosomas, recombinación génica, selección natural y aislamiento reproductivo..... No no hay necesidad de buscar otras causas ocultas en la evolución".

Esto encierra un gran dogmatismo; de antemano descarta cualquier otra causa posible que no sea alguna de las antes enumeradas por él. Mayr<sup>147</sup> termina de ilustrar este cuadro a la perfección cuando dice:

"El término 'síntesis evolutiva' fue introducido por Julian Huxley en *Evolution: The Modern Synthesis* (1942) para designar la aceptación general de dos conclusiones: la evolución gradual puede ser explicada en términos de pequeños cambios genéticos ('mutaciones') y recombinación, la ordenación de esta variación genética por selección natural; y el fenómeno evolutivo observado, particularmente los procesos macroevolutivos y la especiación, pueden ser explicados de una manera que es consistente con los mecanismos genéticos conocidos".

Donde se acaba de concluir que el fenómeno evolutivo es un proceso gradual, conducido por la selección natural y puede ser explicado de manera consistente por "los mecanismos genéticos conocidos", que por supuesto son los mismos mencionados por Stebbins<sup>192</sup>.

Como el propósito de esta tesis es analizar la polémica establecida en los últimos años (1970 a 1980) sobre las entidades y procesos que participan a nivel molecular, diremos que Dobzhansky<sup>41</sup> no se queda a la zaga. Al polemizar con la teoría neutral de la evolución (que trata de explicar el patrón evolutivo observado a nivel molecular a través de las mutaciones selectivamente neutras y la deriva génica) argumenta:

"¿podría el ser humano arreglárselas con hemoglobina de gorila o viceversa?"

Donde Dobzhansky -y la Síntesis Moderna- muestran su incapacidad de comprender que la teoría neutral se refiere al nivel molecular y, lo incorrecto de analogar mecánicamente fenómenos que ocurren a niveles distintos de organización de los seres vivos -adaptación a nivel de organismo vs neutralismo a nivel molecular.

Esta es la dificultad a superar en esta tesis, mediante el uso de una concepción que contempla al mundo viviente organizado jerárquicamente, como herramienta metodológica (Cap. V).

#### IV.- TEORIA NEUTRAL DE LA EVOLUCION.

La teoría neutral de la evolución propone que la gran mayoría de los cambios evolutivos a nivel molecular -revelados por estudios comparativos de proteínas y secuencias de ADN- son causados por la deriva génica de mutantes selectivamente neutros, en lugar de la selección natural darwiniana. Surge de una manera clara y firme a partir de los trabajos ya clásicos de Kimura -"Evolutionary Rate at the Molecular Level"<sup>116</sup>- en 1968 y de King y Jukes - "Non-Darwinian Evolution"<sup>130</sup>- en 1969.

La teoría neutral considera que la gran mayoría de la variabilidad molecular reflejada en el polimorfismo protéico, es esencialmente de carácter neutro, no adaptativo, mantenida en las especies por el surgimiento de nuevas mutaciones y su extinción al azar. En otras palabras, el polimorfismo protéico y la evolución molecular no son dos fenómenos independientes o separados. Al contrario, los dos constituyen un resultado de la deriva de frecuencias génicas al azar, de mutantes selectivamente neutros en poblaciones finitas, donde el polimorfismo protéico es solo una fase transitoria de la evolución molecular<sup>127</sup>.

Este modelo de evolución enfatiza que su nivel focal es el molecular, subraya que no es antagonico a la idea de que la evolución de forma y función o a nivel de organismo sea guiada por la selección darwiniana<sup>122</sup>.

Sus fuentes principales son:

- 1.- La teoría estocástica de la genética de poblaciones y su naturaleza matemática.
- 2.- La introducción y el desarrollo de nuevas técnicas bioquímicas en la genética molecular para el estudio de la variabilidad a nivel enzimático y del ADN.

Considera que la selección natural actúa a través de los fenotipos, más que en los genotipos directamente y desde su punto de vista la clasifica en dos tipos: positiva y negativa<sup>122</sup>.

La selección natural positiva es aquella en la cual algunas variantes quedan favorecidos por sobre los demás tipos.

La selección natural negativa se establece con la eliminación de variantes desventajosos con respecto al prototipo "normal".

La importancia de cada uno de estos dos tipos de selección ya había sido motivo de fuertes discusiones dentro de las teorías evolutivas. Por un lado, la hipótesis "equilibradora" (mantenida principalmente por Dobzhansky; ver Lewontin<sup>130</sup>) sustentaba que los individuos que conforman una población con reproducción sexual deben ser heterocigotos para la mayoría de los loci, lo cual produce una elevada variabilidad genética, mantenida en la población por alguna forma de selección equilibradora -que se refiere a la superioridad del heterocigoto-, sin excluir otros procesos estabilizadores. En el lenguaje de Kimura<sup>122</sup> esta sería la selección positiva.

Por otra parte, la hipótesis "clásica" (expuesta

fundamentalmente por Muller. ver Lewontin<sup>139</sup>) propone que la mayoría de los loci de cada individuo son homocigotos para algún alelo tipo silvestre o "normal", donde al producirse mutaciones, éstas serían de efectos negativos para el organismo y serían eliminadas por la selección natural. Esta sería la selección negativa para Kimura<sup>122</sup>.

Dentro de la teoría neutralista el significado que se le atribuye a la selección darwiniana es restringido esencialmente a lo que se entiende por selección positiva. Acepta que a nivel fenotípico -organismo- se encuentran las dos clases, en cambio a nivel molecular, la selección negativa sobre la conformación estructural o funcional de las moléculas, es la única que juega un papel importante.

#### "EL DILEMA DE HALDANE" Y LA TEORIA NEUTRAL

Un aspecto básico de la teoría neutralista, lo constituye el concepto desarrollado por Haldane<sup>110</sup> de "costo de la selección natural" llamado por Kimura<sup>114</sup> "carga substitucional".

Haldane partió de una situación en la cual un gen original se hace desventajoso debido a los cambios en el ambiente, mientras que el alelo mutante que originalmente era menos adecuado se hace más ventajoso. Calculó la cantidad de muertes selectivas o el "costo" necesario para que un gen sustituyera a otro. Tomó como modelo la sustitución del alelo recesivo que da una coloración clara en la palomilla *Biston betularia* por el alelo dominante de color oscuro.

Expuso que el costo requerido para que se diera la sustitución de un gen por otro mediante la selección natural, era dependiente de la frecuencia inicial del gen mutante e independiente del coeficiente de selección (la fuerza con que un gen es favorecido por la selección).

Obtuvo como resultado:

$$D = -\log_{10} P_0$$

donde:

D = cantidad de muertes selectivas necesarias para la sustitución.

$P_0$  = frecuencia inicial del dominante favorecido.

Para una mutación semidominante

$$D = -2\log_{10} P_0$$

Por ejemplo: si la frecuencia del gen mutante ventajoso semidominate es de una entre un millón ( $P = 10^{-6}$ )

$$D = 27.6$$

Haldane supuso que los valores de D están entre 10 y 100 (debido a los posibles valores de  $P_0$ ), tomó  $D = 30$  como representativo en el curso actual de la evolución.

Si la selección se presenta lentamente en una gran cantidad de loci con una tasa promedio de sustitución  $D=30$ , da un mutante cada  $n$  generaciones, la adecuación de la especie disminuirá por un factor de  $30/n$ , que representará la intensidad de la selección ( $I=30/n$ ).

Haldane tomó  $I=0.1$  como un valor razonable para la evolución normal (horotélica en la terminología de Simpson) y sugirió que las

mutaciones son sustituidas a una tasa aproximada de  $1/300$  (con una  $n=300$ ,  $I=30/300=0.1$ ). Es decir, presenta una sustitución cada 300 generaciones. Supuso que esto estaba de acuerdo con la lentitud evolutiva observada a nivel fenotípico.

El significado biológico de  $D=30$ , es que para que se logre la sustitución de un solo gen, deben morir 30 veces el número de individuos que integran la población o especie.

El valor de  $I=0.1$  significa que deben eliminarse el 10% de individuos de la población, por lo que se necesitan unas 300 generaciones para que se dé una sustitución por locus génico.

Estas conclusiones, conocidas con el nombre de "dilema de Haldane" han sido ampliamente discutidas, ya que si se toman en cuenta muchos loci, la carga mutacional representada en la cantidad de muertes necesarias para la sustitución sería tan grande que prácticamente ninguna especie podría soportarla, o bien que los tiempos requeridos para la evolución serían considerablemente largos, debido a que la tasa de sustitución es extremadamente lenta.

Este fue el principal argumento que Kimura<sup>110</sup> presentó para sustentar su hipótesis de deriva al azar de mutaciones neutras en 1968. Al promediar los cálculos de la hemoglobina, el citocromo c y la triosafosfato deshidrogenasa, encuentra que la tasa de sustitución es de una sustitución en  $28 \times 10^6$  años, para una cadena polipeptídica de 100 a a y de un tiempo promedio de 2 años para el reemplazamiento de un par de bases dentro del genoma de una especie



de mamíferos.

Los resultados de estos cálculos contrastan en gran medida con los obtenidos por Haldane<sup>9d</sup>. Con la intención de superar el problema derivado del concepto de "carga genética" de Haldane, Kimura supone que:

"la mayoría de las mutaciones producidas por el reemplazamiento de nucleótidos son casi neutrales para la selección natural"<sup>11d</sup>.

Para una población de tamaño efectivo  $N_e$ , donde la ventaja selectiva del nuevo alelo sobre el preexistente es  $s$ , sin dominancia, la carga total de sustitución o carga genética será:

$$L(P) = 4N_e s \log_e (1/P)$$

$P$  = frecuencia del nuevo alelo al empezar.

La probabilidad de fijación  $v(P)$  está dada por:

$$v(P) = P + 2N_e s p (1-P)$$

La fórmula  $L(P) = 4N_e s \log_e (1/P)$  muestra que para mutaciones cercanas a la neutralidad, la carga sustitucional o carga genética puede ser bastante baja y no hay límite (en el tamaño de la población) para la tasa de sustitución génica en la evolución. La ecuación  $v(P) = P + 2N_e s p (1-P)$  muestra que la probabilidad de fijación (la probabilidad de que un gen sea establecido en la población), aproximadamente es igual a su frecuencia inicial o su tasa de mutación.

Si la tasa de sustitución es de un par de nucleótidos cada dos años, significa que está ocurriendo a una tasa de 0.5 por

año/gameto. Si se toma como promedio el tiempo de generación en la historia de los mamíferos como 4 años; la tasa de mutación/generación de alelos neutros será aproximadamente de 2/gameto ( $0.5 \times 4 = 2$ ) y 4/cigoto ( $2 \times 0.5 \times 4 = 4$ ) y de  $5 \times 10^{-10}$  por nucleótido/generación.

Como conclusión final de su artículo Kimura afirma que es necesario atribuirle a la deriva genética una mayor importancia evolutiva que la asignada actualmente.

Por otra parte, dentro del punto de vista clásico-neodarwinista, Dobzhansky<sup>41</sup> propone resolver el "dilema de Haldane" mediante algunas formas de selección equilibradora. Asegura que no hay carga genética alguna cuando se han alcanzado las frecuencias en equilibrio, pero no lo demuestra numéricamente.

Otro argumento adicional en apoyo a la teoría neutral, es la elevada tasa de mutantes ventajosos que se requiere para explicar la elevada tasa de evolución molecular por selección natural, especialmente si se consideran ventajas selectivas pequeñas, digamos  $s_1 = 0.001$  o menos<sup>115</sup>. Para que se entienda eso, veamos el ejemplo de una especie de mamíferos con un tiempo de generación promedio de 5 años y con un  $N_e = 10^5$  o menos. Según Kimura<sup>122</sup>, si se usa la ecuación para la tasa de evolución en términos de sustituciones (K)<sup>115</sup> tenemos:

$$K = N_e s_1 v$$

$$v = K / (4N_e s)$$

neutralismo ese elevado polimorfismo y heterocigosidad no va acompañado por efectos fenotípicos visibles y no existe una obvia correlación con las condiciones ambientales. Si estuviera mantenido por sobredominancia, razona Kimura<sup>122</sup>, existiría una gran cantidad de carga mutacional o la cantidad de muertes selectivas fuera intolerable para las especies de animales "superiores".

Si se considera un locus con un par de alelos sobredominantes  $A_1$  y  $A_2$  y la adecuación relativa de los tres genotipos  $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$  y  $A_2A_2$  es  $1-s_1$ ,  $1.0$  y  $1-s_2$  respectivamente, la adecuación promedio de la población en equilibrio será<sup>122</sup>:

$$Ls = s_1 s_2 / (s_1 + s_2)$$

Si  $s_1 = s_2 = s$ ;  $Ls = s/2$

Si  $n$  loci sobredominantes segregan independientemente y sus contribuciones a la adecuación son multiplicativas, la fracción de eliminación selectiva de individuos será:

$$1 - e^{-sn/2}$$

por ejemplo:

Si  $s = 0.01$  y  $n = 2,000$

$$1 - e^{-sn/2} = 1 - e^{-10} = 0.9999546$$

Esto significa que si 2,000 loci contribuyen de manera independiente a la adecuación con 1.0% de ventaja selectiva del heterocigoto, cada individuo deberá producir un promedio aproximado de 22,000 descendientes para mantener constante el tamaño de la población en las generaciones sucesivas.

$$(1 - 0.9999546 \times 22,000 \approx 1.0)$$

neutralismo ese elevado polimorfismo y heterocigosidad no va acompañado por efectos fenotípicos visibles y no existe una obvia correlación con las condiciones ambientales. Si estuviera mantenido por sobredominancia, razona Kimura<sup>122</sup>, existiría una gran cantidad de carga mutacional o la cantidad de muertes selectivas fuera intolerable para las especies de animales "superiores".

Si se considera un locus con un par de alelos sobredominantes  $A_1$  y  $A_2$  y la adecuación relativa de los tres genotipos  $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$  y  $A_2A_2$  es  $1-s_1$ , 1.0 y  $1-s_2$  respectivamente, la adecuación promedio de la población en equilibrio será<sup>122</sup>:

$$Ls = s_1 s_2 / (s_1 + s_2)$$

$$\text{Si } s_1 = s_2 = s; Ls = s/2$$

Si  $n$  loci sobredominantes segregan independientemente y sus contribuciones a la adecuación son multiplicativas, la fracción de eliminación selectiva de individuos será:

$$1 - e^{-sn/2}$$

por ejemplo:

Si  $s=0.01$  y  $n=2,000$

$$1 - e^{-sn/2} = 1 - e^{-10} = 0.9999546$$

Esto significa que si 2,000 loci contribuyen de manera independiente a la adecuación con 1.0% de ventaja selectiva del heterocigoto, cada individuo deberá producir un promedio aproximado de 22,000 descendientes para mantener constante el tamaño de la población en las generaciones sucesivas.

$$(1 - 0.9999546 \times 22,000 \approx 1.0)$$

Estos fueron los principales argumentos presentados por Kimura en 1968 (ampliados en 1983) en apoyo a la tesis de que la mayor parte de la evolución a nivel molecular, medida en sustitución de nucleótidos es, el resultado de la fijación al azar de mutaciones selectivamente neutras o casi neutras y una basta cantidad de polimorfismo enzimático no cumple ninguna función adaptativa, cuyo origen y mantenimiento obedece a un balance entre la aparición de mutaciones y su extinción al azar, más que a algún tipo de selección.

El punto de vista general de esta propuesta recobró un fuerte apoyo por el trabajo de King y Jukes publicado en 1969, bajo el título de "*Non Darwinian evolution*", en donde llegan a conclusiones muy similares a las de Kimura en su "*Evolutionary rate at the Molecular Level*" de 1968, aunque ellos dedican menos atención al polimorfismo proteico.

#### REPLICA A LA PROPUESTA DE KIMURA

La afirmación vertida por Kimura<sup>116</sup> de que la tasa evolutiva observada a nivel molecular es demasiado elevada para ser explicada por selección positiva -a la luz del concepto de "costo genético" de Haldane-, fue duramente criticada de manera inmediata por Maynard Smith con un artículo titulado "*Haldane's Dilemma and the Rate of Evolution*"<sup>117</sup>, publicado en el mismo año de 1968. El propósito principal de este trabajo es tratar de demostrar que los cálculos y conclusiones a que llega Kimura<sup>116</sup> están equivocados.

Rechaza el argumento de que la tasa de evolución a nivel molecular sea tan rápida que no pueda ser explicada por la selección natural y que se deba a la acción de la deriva génica sobre mutaciones selectivamente neutras.

Básicamente son dos los argumentos enarbolados por Maynard Smith en su crítica al neutralismo.

i.- Los cálculos de Kimura sobre la tasa de evolución a nivel molecular están exagerados por uno o varios ordenes de magnitud.

ii.- Del argumento de Haldane del "costo de la selección natural" no se desprende necesariamente que la tasa de evolución sea tan baja como una sustitución en 300 generaciones.

Estos argumentos se sostienen con la exposición de un modelo selectivo que trata de esquivar la paradoja nacida de la propuesta de Haldane, que de manera resumida contempla:

-La selección que actúa en diferentes loci, no lo hace de manera independiente y por lo tanto la adecuación relativa no es multiplicativa, como fue totalmente considerado primero por Haldane y después por Kimura.

-La adecuación de las poblaciones no depende tan directamente del número de sustituciones génicas, por lo que puede haber casos donde algunas sustituciones sean favorecidas en la población, sin que aumente considerablemente la adecuación general.

Maynard Smith quiso señalar que la tasa de evolución puede ser mayor en varios ordenes de magnitud a la calculada por Haldane y que:

APORTACION DE KING Y JUKES AL SURGIMIENTO  
DE LA TEORIA NEUTRAL

En 1969, King y Jukes publicaron "Non darwinian evolution"<sup>130</sup>, que se ha convertido en un artículo clásico para la teoría neutral.

A partir del desarrollo de técnicas bioquímicas de secuenciación de proteínas y la descripción del código genético, proponen un modelo evolutivo que considera a los fenómenos observables a nivel fenotípico (organismico), como no trasladables a nivel genotípico y molecular. Aceptan que los cambios a nivel morfológico, funcional y de comportamiento resultan del proceso de la selección natural, que provocan cambios adaptativos que se reflejan en el ADN. Exponen que a nivel molecular hay una gran cantidad de cambios genéticos que no afectan la adecuación del organismo, ya que son originados por mutaciones selectivamente neutrales que son fijadas por la deriva genica.

Rechazan enérgicamente la idea generalizada de su tiempo de que los cambios a nivel de proteínas y de ADN deban estar necesariamente bajo el control de la actividad del organismo o de la población.

Cuando afirman:

"La selección natural es el editor más que el compositor del mensaje genético. Una cosa que el editor no hace es remover los cambios que es incapaz de percibir"<sup>130</sup>.

King y Jukes indican con claridad que la selección natural

considerada de una manera clásica sobre características organizmicas, no es capaz de detectar cambios inferiores a nivel de genes o proteínas.

Aceptan la propuesta de Kimura<sup>116</sup> del papel que juega la deriva génica en la fijación de mutaciones neutras y subraya la afirmación de que la tasa de fijación al azar de mutantes neutros en evolución es igual a su tasa de ocurrencia.

Para demostrar su razonamiento anterior, proceden:

Si  $N$  = número de la población

$2N$  = número de copias en un momento evolutivo dado

$m$  = tasa de mutaciones neutras/gameto/generación

$1/2N$  será la probabilidad de fijación de cada mutante neutro y  $2Nm$  es el número esperado de mutantes nuevos en la población  $2N$ . Solamente una pequeña porción de alelos neutros se fijarán al azar, equivalentes a:

$$(1/2N)(2Nm) = m/\text{generación}$$

donde demuestra que la tasa de fijación de mutantes neutros es igual a la tasa de ocurrencia ( $m$ ), que resulta independiente del tamaño de la población ( $N$ ).

Al analizar la proporción de cambios en cada posición del codón o triplete, encuentran que la mayoría se centran en la tercera posición, y les dan la siguiente interpretación:

- Si la mayoría del cambio divergente en el ADN en especies distintas fuese adaptativo, se esperaría que los cambios



ocurriesen con mayor frecuencia en las dos primeras posiciones (menor probabilidad de ser cambios sinónimos para el mismo a a).

-No es que la tercera posición sea en realidad la más mutable. Lo que debe suceder es que muchos cambios en las dos primeras posiciones son eliminados por la selección natural, mientras que los cambios en la tercera posición tienen mayor probabilidad de ser neutrales (sinónimos) y fijados por la deriva génica.

En los dos puntos anteriores se ve con claridad que al igual que Kimura, al nivel molecular le asignan a la selección natural positiva un papel insignificante, mientras que aceptan la fuerte ingerencia limitante de la selección negativa.

Para reforzar sus aseveraciones, analizan los cambios reportados en la constitución de a a de varias proteínas distintas en grupos diferentes taxonómicos de mamíferos -citocromo c, hemoglobinas, inmunoglobulinas, fibrinopeptidos, histona IV, insulina y ribonucleasas-, donde encuentran una tasa promedio de sustitución de a a o codón/especie/año =  $16 \times 10^{-10}$  que es varias veces más conservativa que la estimada por Kimura<sup>110</sup> ( $28 \times 10^{-9}$  años para un polipeptido de 100 a a).

## DIFERENCIAS CON KIMURA (1968)

El planteamiento de King y Jukes<sup>130</sup>, aunque muy similar al de Kimura<sup>110</sup>, presenta algunas pequeñas diferencias que es importante señalar. Dentro de ellas tenemos las siguientes:

-No están de acuerdo con el cálculo de Kimura<sup>110</sup>, que arroja la sustitución de un a a/2 años, porque le parece una tasa evolutiva demasiado acelerada.

Otro punto en el que divergen de Kimura es que éste tomó todo o casi todo el ADN de mamíferos como si estuviera constituido de genes estructurales. Para King y Jukes, en mamíferos existen aproximadamente (un promedio de) 40,000 por genoma haploide, razonando:

- Si se extrapola los cálculos y se toma en consideración que la tasa de sustitución es de  $16 \times 10^{-10}$  por codón/año, y si en promedio un gen consta aproximadamente de 1000 pares de bases (pb), se obtiene una tasa de sustitución de a a por especie cada 50 años (al tomar en cuenta el 1% del genoma de mamíferos  $4 \times 10^7$  ya que el 99% restante no codifica o no transmite mutaciones informacionales).

-Otra diferencia con Kimura<sup>110</sup> consiste en que para King y Jukes solamente una proporción muy reducida del total de mutaciones que se presentan, digamos entre un 5 y 10% son neutras y la gran mayoría restantes son deletéreas o letales. En cambio para Kimura la mayoría de las mutaciones espontáneas son neutras. Además King y Jukes reconocen que la selección natural positiva puede actuar en

algunas situaciones especiales.

Concluyen que su cálculo de la sustitución de un a a/50 años sigue siendo demasiado rápido para que sea considerado por la teoría clásica, y de ahí que estén de acuerdo con Kimura sobre la importancia de la deriva génica al azar en la fijación "no darwinista" de alelos selectivamente neutros, combinándose en algunos casos con la selección positiva a nivel molecular.

#### DESARROLLO DE LA TEORIA NEUTRAL

Unos años después, en 1971, Kimura y Ohta<sup>127</sup> publican *Protein polymorphism as a phase of molecular evolution*, donde plantean que el polimorfismo protéico y la sustitución de a a durante el proceso evolutivo contemplado a nivel molecular, no son dos cosas independientes, sino dos aspectos distintos del mismo fenómeno, causados por la deriva génica al azar de mutaciones selectivamente neutras o casi neutras en poblaciones finitas.

De manera breve: el polimorfismo protéico es considerado como una fase transitoria de la evolución molecular.

Encuentran que la cantidad de sustituciones de a a de la molecula de hemoglobina en la línea evolutiva que conduce al hombre y la que conduce a la carpa desde que se separaron de un ancestro común, es aproximadamente la misma. Una constancia similar fue encontrada en el citocromo c, aunque la tasa es diferente a la de la hemoglobina.

La uniformidad y constancia de sustitución de mutantes de una proteína determinada en líneas filogenéticas distintas, es

explicada por Kimura y Otha<sup>127</sup> por la constancia de la tasa de mutaciones neutras sobre estas líneas. Las diferencias de tasas evolutivas entre distintas moléculas, es atribuida a que la cantidad de mutaciones neutras en cada molécula esta limitada por sus requerimientos funcionales, y bajo el control de la selección natural negativa.

Definen a la tasa de evolución (K) como:

"la sustitución de mutantes en la evolución como un gran termino promedio del número de mutaciones que son sustituidas en la población a un cistrón por unidad de tiempo-año, generación, etc"<sup>127</sup>.

Bajo estas consideraciones  $K=U$

Donde U=tasa de mutación por gameto para mutantes neutros en unidad de tiempo -m<sub>1</sub> según King y Jukes-

La otra explicación alternativa, basada en el punto de vista clasico de que la selección natural es la responsable de llevar a cabo la sustitución de mutantes, tiene un modelo:

$$K = 4N_e S_1 U$$

donde  $N_e$  = número efectivo de la población.

$S_1$  = ventaja selectiva del mutante.

U = tasa de mutación.

Para Kimura y Otha, este modelo es insatisfactorio para explicar la constancia en las tasas evolutivas en moléculas homólogas, de organismos que han evolucionado bajo condiciones

comprendido bajo la idea de que la mayoría de tales mutaciones son neutrales. Esto ya había sido criticado por Maynard Smith<sup>149</sup> y otros, quienes han objetado que los mismos alelos se encuentran a frecuencias similares entre diferentes subpoblaciones. Suponen que es el mismo tipo de selección balanceadora el que las produce.

Para superar esta objeción, Kimura y Otha exponen que la migración de individuos (o genes) entre poblaciones impide el aislamiento completo, y provocan que dos o más alelos tengan frecuencias génicas similares, ya que las distintas poblaciones se comportan como una sola unidad panmítica.

En este momento Kimura y Otha aceptan los cálculos de King y Jukes<sup>130</sup> sobre la tasa de mutaciones neutrales como:

$$U_{ca} = 16 \times 10^{-10} \text{ por sitio a/a/año}$$

Para calcular la tasa de mutaciones neutras esperadas a nivel proteico, comparadas con las detectadas por métodos electroforéticos, parten de que si el cistrón promedio consta de 300 a a y si 0.3 de los cambios de a a producen cambios en su carga eléctrica, la tasa de mutación será:

$$U = 16 \times 10^{-10} \cdot 300(0.3) = 1.6 \times 10^{-7} / \text{año}$$

Toman a  $U = 10^{-7}$  como un valor más aproximando a la realidad,

De esta manera hacen una reconsideración del primer trabajo de Kimura<sup>110</sup>, donde supone que la tasa de mutaciones neutras era más elevada, pero siguen enfatizando que la mayoría de los mutantes que se distribuyen dentro de la especie son selectivamente neutros, los cuales necesitan de grandes períodos para alcanzar la fijación y de

esa manera adquieren la forma de polimorfismo protéico. Desde este punto de vista, el polimorfismo protéico es sólo una fase de la evolución molecular y los dos constituyen un resultado de la deriva de frecuencias génicas al azar de mutantes neutros en poblaciones finitas. Para terminar concluyen:

"La teoría de la deriva al azar de mutaciones neutras nos permite hacer un número de predicciones definitivas, cuantitativas así como cualitativas, por los cuales la teoría es probada. Esperamos que a través de este proceso seamos capaces de ganar profundidad en la comprensión de los mecanismos de la evolución a nivel molecular, y nos emancipemos de un pan-seleccionismo ingenuo"<sup>127</sup>.

Donde cuestionan, la manera simplista y mecánica de trasladar el paradigma adaptacionista al nivel molecular.

La constancia de la tasa evolutiva por año de una molécula particular, en líneas filogenéticas distintas, se explica también por un balance entre la longitud de generación y el tamaño efectivo de la población ( $N_e$ ). Si la tasa de mutación  $U$  es constante/año, entonces el producto  $N_e U$  es menos variable entre organismos diferentes, que sus componentes  $N_e$  y  $U$  tomados por separado -debido a que las especies de corta generación tienen un cuerpo más pequeño y alcanzan un número de población ( $N_e$ ) más grande que las especies de cuerpos grandes-.

generación; en una población de  $N$  individuos diploides,  $2N$  será el número de genomas distintos y  $2Nv$  será el número de mutaciones nuevas en cada generación. Si  $u$  es la probabilidad última de fijación, el número de mutantes que a nivel de población se fijan será:

$$K = 2Nvu$$

Se puede notar que de  $2Nv$  mutantes que aparecen en cada generación, una fracción  $u$  eventualmente alcanzará la fijación. Si se parte de que los alelos mutantes son selectivamente neutros su probabilidad de fijación será:

$$u = 1/2N$$

Esto se debe a que cualquiera del total de  $2N$  genes de la población presenta la misma probabilidad de fijarse en la población que los demás, o sea  $1/2N$ . Sustituyendo  $u = 1/2N$  en la ecuación de la tasa evolutiva, tenemos:

$$K = 2Nvu$$

$$K = 2Nv (1/2N)$$

$$K = v$$

En otras palabras, la tasa de evolución en términos de sustitución de mutantes neutros es igual a la tasa de mutación por gameto e independiente del tamaño de la población.<sup>110</sup>

En cambio, si los alelos mutantes tienen una ventaja selectiva, según Kimura<sup>120</sup> la tasa de sustitución será:

$$K = 4N_e s v$$

Aquí la tasa de evolución  $K$  depende del tamaño efectivo de la

población ( $N_e$ ), de la ventaja selectiva ( $s$ ) y de la tasa de mutación en la cual aparece el mutante ventajoso ( $v$ ).

Este sería el modelo adaptacionista que esperaría que la tasa evolutiva dependiera fuertemente del ambiente.

El producto  $N_e s v$  debe quedar constante para explicar la constancia evolutiva constatada a nivel molecular en líneas de vertebrados distintas, cosa que parece improbable.

### TASAS EVOLUTIVAS A NIVEL MOLECULAR

Para calcular la tasa evolutiva a nivel molecular, medida en la tasa de sustitución de sitios  $a$  a de proteínas homólogas por unidad de tiempo, de pertenecientes a líneas filogenéticas distintas, se procede de la manera siguiente<sup>122</sup>:

-se asigna como  $n_{a,a}$  al de número sitios  $a$  a de las dos cadenas homólogas que son comparadas y

$d_{a,a}$  = número de sitios en que son diferentes

$Pd$  = fracción de  $a$  a diferentes, dada por  $d_{a,a} / n_{a,a}$ .

si  $K_{a,a}$  es el número promedio, por sitio, por sustituciones de aminoácidos entre dos cadenas comparadas, la sustitución de  $a$  a sigue una distribución de Poisson<sup>227</sup>

$$e^{-K_{aa}} + K_{aa} e^{-K_{aa}} + \frac{K_{aa}^2}{2!} e^{-K_{aa}} + \dots$$

La probabilidad de que no ocurran sustituciones en un sitio es  $e^{-K_{aa}}$ .

La fracción de sitios para los cuales dos polipeptidos son



idénticos es:

$$e^{-K_{aa}} = 1 - P_d$$

de donde se obtiene

$$K_{aa} = -\log_e (1 - P_d) \approx -2.3 \log_{10} (1 - P_d)$$

El error estándar de  $K_{aa}$  es, según Kimura<sup>117</sup>

$$\sigma_{K_{aa}} = \sqrt{\frac{P_d}{(1 - P_d)n_{aa}}}$$

La tasa de sustitución de sitio a a/año es dada por

$$k_{aa} = K_{aa} / 2T$$

T = al número de años transcurridos desde la separación de las dos cadenas de su ancestro común. El 2 se refiere a las dos ramas filogenéticas comparadas.

Por ejemplo, si comparamos la cadena  $\alpha$  de la hemoglobina de la carpa, y la de humanos, excluyendo 3 a a por deleciones e inserciones tenemos:

$$n_{aa} = 140$$

$$K_{aa} = -\log_e (1 - P_d) \approx -2.3 \log_{10} (1 - P_d)$$

$$d_{aa} = 68$$

$$K_{aa} = 0.665 \pm 0.082$$

$$P_d = d_{aa} / n_{aa}$$

$$P_d = 68 / 140 = 0.485$$

Si se supone que el ancestro común de la carpa y del humano vivió hace aproximadamente 350 a 400 millones de años

$$2T = 750 \times 10^6$$

La tasa de sustitución del sitio a a/año será

$$k_{aa} = K_{aa} / 2T = 0.665 / 750 \times 10^6$$

$$k_{aa} = 8.8 \times 10^{-9}$$

Resultados parecidos fueron encontrados con este método por Kimura<sup>117</sup> al comparar la cadena  $\alpha$  de la hemoglobina de la carpa con las cadenas  $\alpha$  de humano, ratón, conejo, caballo y bovino (cuadro 6)

En promedio los mamíferos difieren entre sí aproximadamente en 20 sitios de a a.

Comparación	d <sub>aa</sub>	n <sub>aa</sub>	K <sub>aa</sub>
$\alpha$ de Carpa- $\alpha$ de Humano	68	140	0.665 $\pm$ 0.082
" - $\alpha$ de Ratón	68	140	0.665 $\pm$ 0.082
" - $\alpha$ de Conejo	72	140	0.722 $\pm$ 0.087
" - $\alpha$ de Caballo	67	140	0.651 $\pm$ 0.081
" - $\alpha$ de Bovino	65	140	0.624 $\pm$ 0.079

Cuadro 6: comparación de las cadenas  $\alpha$  de la hemoglobina de la carpa con algunas especies de mamíferos. Se muestra el número de aa en que difieren (Adaptado de Kimura<sup>117</sup>).

Los datos del cuadro 6 aparecen en el #1 del cuadro 7.

Los números 2 y 3 dan  $k_{aa} = (8.8 \pm 0.9) \times 10^{-10}$  y  $(10.9 \pm 0.9) \times 10^{-10}$ . Estos valores no son los mismos, pero están de acuerdo con la comparación de la hemoglobina de la carpa con la de los mamíferos.

Lo mismo es válido para los números 4 y 5 del cuadro 2.

Posteriormente se compara la cadena  $\beta$  de humano con las cadenas  $\alpha$  de humano, ratón, conejo, caballo y carpa (se acepta que se originaron en el pasado por duplicación). Su  $k_{aa} = (8.9 \pm 0.4) \times 10^{-10}$ , que aparece en el número 6 del cuadro 7.

Este resultado indica que los genes estructurales correspondientes a las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , después de su divergencia, acumularon aproximadamente la misma cantidad de cambios.

No.	Comparacion	K <sub>aa</sub>	2T x 10 <sup>-8</sup>	K <sub>aa</sub> x10 <sup>-19</sup>
1	α-Carpa vs α-Humano, raton, conejo, caballo y bovino	0.665±0.037	7.5	8.9 ± 0.5
2	α-Humano vs α-Caballo, bovino, cerdo, y borrego	0.141±0.014	1.6	8.8 ± 0.9
3	α-Raton vs α-Humano, caballo, bovino, cerdo, conejo y borrego	0.175±0.015	1.6	10.9 ± 0.9
4	β-Humano vs β-Caballo, cerdo, y bovine	0.190±0.016	1.6	11.9 ± 1.0
5	β-Raton vs β-Humano, conejo, caballo, cerdo y bovine	0.225±0.019	1.6	14.0 ± 1.2
6	β-Humano vs α-Humano, raton, conejo, caballo, bovino y carpa	0.779±0.038	9.0	8.9 ± 0.4
7	β-Conejo vs α-Humano, raton, conejo, caballo, bovino y carpa	0.829±0.039	9.0	9.2 ± 0.4
8	β-Humano vs Globina de lamprea	0.281±0.135	10.0	12.8 ± 1.4

Cuadro 7: Resumen de resultados de comparaciones entre las cadenas α, β, y globinas en varias especies de vertebrados (Adaptado de Kimura<sup>117</sup>)

independientemente de si las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  pertenecen al mismo organismo (humanos), o son de dos organismos bastante diferentes, como son el humano y la carpa, que se separaron hace un período de tiempo bastante largo (350 millones de años aproximadamente).

La misma constancia en la sustitución de a.a. se observa cuando se compara la cadena  $\beta$  del conejo con cadena  $\alpha$  de humano, ratones, conejo y carpa  $k_{aa} = (9.2 \pm 0.4) \times 10^{-10}$ . (Comparación 7. Cuadro 7).

Finalmente se compara la cadena  $\beta$  de la hemoglobina humana con la globina de la lamprea; si se excluyen 15 a.a. de inserciones o deleciones, tenemos:

$$\begin{aligned} n_{aa} &= 144 & T &= 500 \text{ millones de años aprox.} \\ d_{aa} &= 104 & k_{aa} &= 12.8 \pm 1.4 \times 10^{-10} \\ K_{aa} &= 1.281 \pm 0.135 \end{aligned}$$

De los datos mostrados en la tabla 2 se puede considerar que:

$$k_{aa} = K_{aa} / 2T \approx 1 \times 10^{-9} \text{ para la globina}$$

La comparación entre mioglobinas ( $n_{aa} = 153$ ) de seis mamíferos: humano, foca, tejon, caballo, ganado vacuno y cachalote, arrojan una tasa de sustitución de sitio aa/año  $k_{aa} = (1.01 \pm 0.09) \times 10^{-9}$  muy parecida a las anteriores.

De estos cálculos y muchos otros similares, la teoría neutral concluye la constancia en la tasa evolutiva para proteínas homólogas en líneas filogenéticas distintas (Figura 10). Lo extraordinario es que dependen principalmente del tiempo medido en

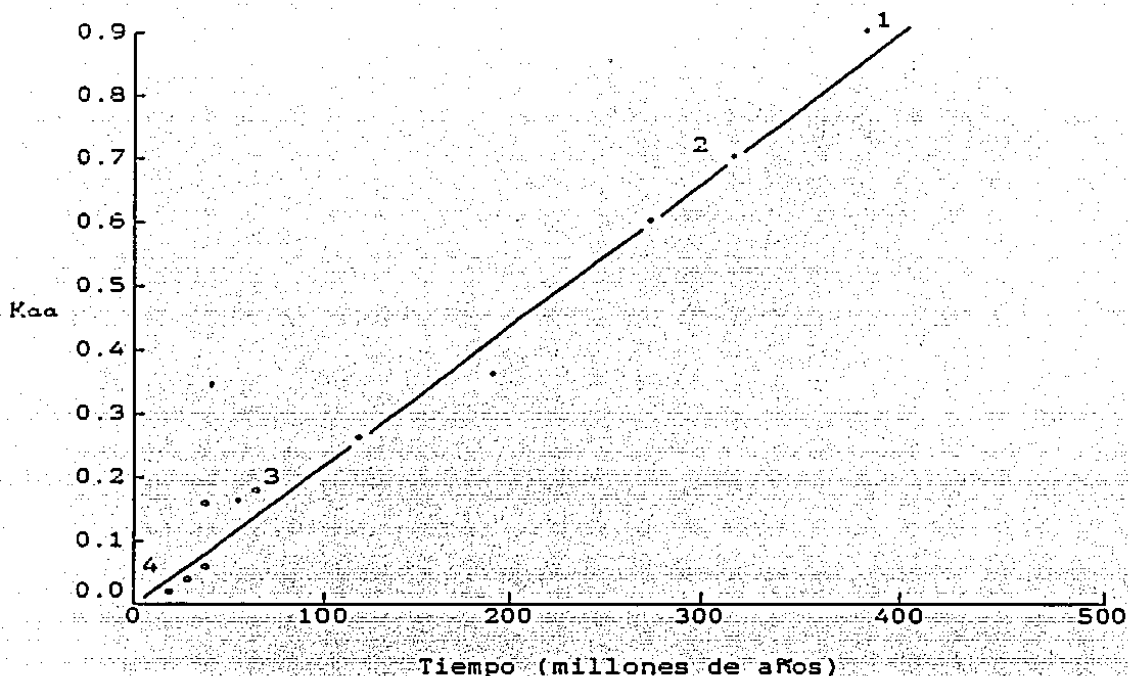


Fig. 10. Relación entre  $K_{aa}$ , el número de sustituciones de aminoácidos (ordenadas) y el tiempo de divergencia en millones de años (abscisas) (adaptado de Kimura <sup>121</sup>)

años y es casi independiente del tiempo de generación, sin mostrar ninguna influencia de las condiciones ambientales (Figura 11).

El cuadro 8 da el valor de  $K_{aa}$  para varias proteínas. La tasa superior es representada por los fibrinopeptidos ( $K = 8.3 \times 10^{-9}$ ) y las más baja por la histona H4 ( $K = 0.01 \times 10^{-9}$ ).

El valor promedio de  $K_{aa}$  para estas ocho proteínas es de  $1.905 \times 10^{-9}$ . Este valor no es muy diferente al obtenido por King y Jukes <sup>130</sup> de  $1.6 \times 10^{-9}$ .

El método anterior para calcular  $K_{aa}$  (de la ecuación  $K_{aa} =$

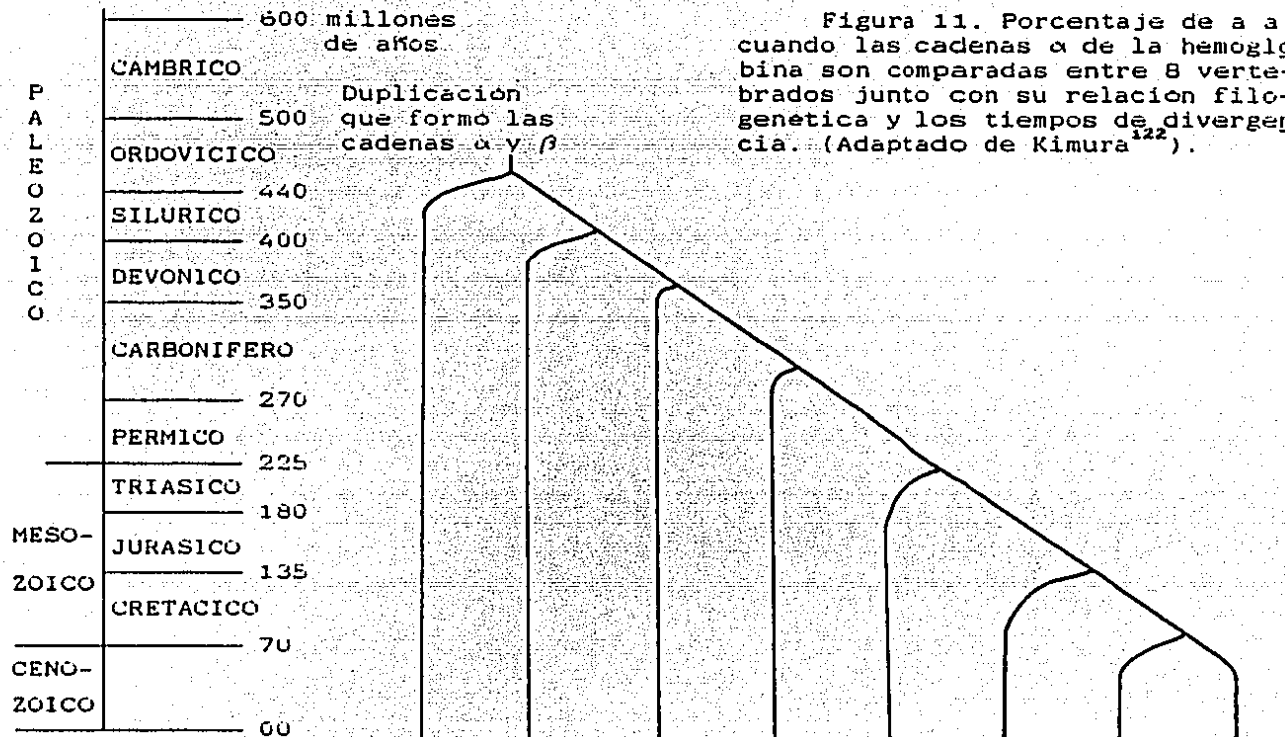


Figura 11. Porcentaje de a a cuando las cadenas  $\alpha$  de la hemoglobina son comparadas entre 8 vertebrados junto con su relacion filogenetica y los tiempos de divergenca. (Adaptado de Kimura<sup>122</sup>).

	TIBURON	CARPA	SALAMANDRA	POLLO	EQUIDNA	CANGURO	PERRO	HUMANO
TIBURON		9.4	61.4	59.7	60.4	55.4	56.8	53.2
CARPA			53.2	51.4	53.6	50.7	47.9	48.6
SALAMANDRA				44.7	50.4	47.5	46.1	44.0
POLLO					34.0	29.1	31.2	24.8
EQUIDNA						34.8	29.8	26.2
CANGURO							23.4	19.1
PERRO								16.3
HUMANO								

cadena  $\alpha$   
 Porcentaje de a a diferentes

$-\log e (1 - pd) \approx -2.3 \log_{10} (1 - pd)$ , es bueno cuando se comparan secuencias que no tengan una fracción de a.a. distintas muy grande ( $pd < 50\%$ ). Una fórmula más exacta cuando  $pd$  es grande (digamos  $pd > 0.7$ ) es (Kimura<sup>122</sup>):

$$K_{aa} = -\log (1 - pd - 1/5pd^2)$$

Proteínas	$k_{aa} \times 10^9 / yr$
Fibrinopéptidos	8.3
Ribonucleasa pancreática	2.1
Lisozima	2.0
$\alpha$ Hemoglobina	1.2
Mioglobina	0.89
Insulina	0.44
Citocromo c	0.3
Histona H4	0.01

Cuadro 8: Tasas evolutivas en términos de sustitución de aminoácidos. Estos datos están basados en su mayoría, en el orden mamalia. Están expresados en sitios por aminoácido. Se toma  $10^{-9}$  como la unidad ('pauling') (Adaptado de Kimura<sup>122</sup>).

El cuadro 9 muestra las comparaciones entre las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la hemoglobina de cuatro grupos de animales distintos, 0, 1, 2 y 3 denotan el tipo de a a diferentes que pueden ser interpretados de la tabla del código genético debido a un mínimo de 0, 1, 2 y 3 sustituciones de nucleótidos respectivamente.

## ALGUNAS CRITICAS AL ARGUMENTO DE LA CONSTANCIA DE LAS TASAS EVOLUTIVAS AL NIVEL MOLECULAR

Este punto ha sido motivo de fuertes controversias. Citaremos solo algunas de ellas.

Lewontin en su libro *The genetic basis of evolutionary change*<sup>130</sup>, manifestó que "la invocada constancia es simplemente una confusión entre un promedio y una constante".

Richmond<sup>178</sup> rechaza la teoría neutral de la evolución de manera general y específicamente impugna la interpretación hecha a la tasa de cambio de algunas proteínas, particularmente al citocromo *c* sobre una linealidad aparente con respecto al tiempo que conduce a considerar la existencia de mutantes neutros. Desde su punto de vista, señala que la selección actúa sobre el organismo como un todo más que sobre *loci* específicos. Supone que al integrar esta consideración y la selección balanceadora sobre los heterocigotos es posible explicar la elevada variabilidad genética observada a nivel molecular. Stebbins y Lewontin<sup>193</sup> dicen que:

"la tan referida 'constancia' de las tasas evolutivas sobre millones de años no es otra cosa que la ley de los grandes números".

Kimura, en su libro *The neutral theory of molecular evolution*<sup>122</sup> argumenta en contra de Lewontin que sus críticas están basadas en una mala comprensión de la evolución al nivel molecular. Estadísticamente, los accidentes presentados en la evolución molecular estarían más de acuerdo con:



"la ley de los números pequeños (la ley de Poisson), más que con la ley de los grandes números"

Cita en su apoyo a Zuckerkandl y Pauling<sup>227</sup> quienes fueron los primeros en evidenciar la constancia de la tasa evolutiva a nivel molecular cuando se refirieron a la existencia del "reloj molecular" evolutivo y desde entonces este concepto se ha mantenido vigente.

Goodman y colaboradores<sup>78</sup> mantienen que al inicio de la evolución de la globina, después de la duplicación del gen de la mioglobina en los genes de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la hemoglobina, la sustitución de mutaciones ocurrió a una tasa muy alta, que fue seguida de un posterior decrecimiento. Esto significa que las tasas evolutivas de los genes de globina después de su duplicación han tenido ritmos diferentes (rápidos y lentos) conducidos por la selección darwiniana positiva.

La réplica de Kimura a este cuestionamiento abarca dos aspectos:

i.- El tiempo considerado por Goodman y colegas<sup>78</sup> desde la divergencia de los genes de globina está equivocado, la aproximación más correcta es de 425 millones de años en lugar de los 470 utilizados por Goodman y colegas<sup>78</sup> para efectuar sus cálculos.

ii.- El método utilizado por Goodman para sus cálculos es inadecuado ya que arroja grandes errores en sus resultados.

Estos errores están arriba del 80% por lo que sus conclusiones

son inaceptables.

Para Kimura (y el neutralismo) la existencia de altas tasas evolutivas a nivel molecular, puede deberse más bien a la pérdida de constricciones más que a la adquisición de nuevas funciones y selección natural positiva.

#### ALGUNAS CARACTERISTICAS DE LA TEORIA NEUTRAL

Hay varias características que diferencian la evolución a nivel molecular de la evolución fenotípica. Kimura y Otha<sup>120</sup>, y Kimura<sup>122</sup>, proponen que de acuerdo a la información obtenida concerniente a la evolución molecular, se pueden enumerar los siguientes cinco principios básicos:

(i) "Para cada proteína, la tasa de evolución en términos de sustitución de aminoácidos es aproximadamente constante por sitio por año para varias líneas, mientras que la función y la estructura terciaria de la molécula, queda esencialmente inalterada"<sup>120</sup>

La hipótesis de la constancia de la tasa evolutiva a nivel molecular fue señalada por primera vez por Zuckerkandl y Pauling<sup>227</sup>. A partir de entonces ha sido ampliamente reforzada principalmente por Kimura<sup>116</sup>, King y Jukes<sup>130</sup> y Otha<sup>162</sup>, entre otros.

Wilson y colaboradores<sup>209</sup> intentaron probar la importancia del tiempo de generación entre organismos de especies distintas. Tomaron 12 moléculas diferentes y compararon sus tasa evolutiva en mamíferos de corta y larga generación. Sus resultados apoyan la consideración de que la tasa evolutiva depende del tiempo

absoluto, sin importar significativamente el lapso de generación.

Además de los datos obtenidos al calcular la tasa de cambio de las cadenas y de la molécula de hemoglobina entre líneas de vertebrados distintas, que indican una constancia (ya referida anteriormente) en la sustitución de un sitio de a a de alrededor de  $0.9 \times 10^{-9}$  años, también se han encontrado tasas evolutivas aproximadamente constantes en el citocromo c y en los fibrinopéptidos, aunque cada uno exhibe una tasa característica. La tasa del citocromo c es de alrededor de 1/3, mientras que la de los fibrinopéptidos es de 9 veces aproximadamente la tasa evolutiva de las hemoglobinas.

Desde el punto de vista de la teoría neutral la ecuación

$$K = v$$

nos da la tasa evolutiva en término de mutaciones neutras y si consideramos que las mutaciones también pueden ser deletéreas, tenemos<sup>119</sup>:

$$K = v f_0$$

donde:

$v$  = tasa total de mutaciones

$f_0$  = fracción de mutaciones neutras

Se supone que también pueden ocurrir mutaciones ventajosas, pero son tan raras que su frecuencia es insignificante.

En cambio desde el punto de vista neodarwinista, la selección natural opera sobre mutantes ventajosos<sup>127</sup>:

$$K = 4Nesv$$

y si además se consideran las mutaciones deletéreas tendremos<sup>122</sup>

$$K = 4N_e \bar{s}_A v_A f_A$$

donde:

$v_A$  = la tasa total de mutación

$f_A$  = la fracción de mutantes ventajosos

$\bar{s}_A$  = ventaja selectiva del mutante

Desde este punto de vista (neodarwinismo), para poder explicar las tasas evolutivas a nivel molecular es necesario que el producto  $N_e \bar{s}_A v_A f_A$  permanezca constante en líneas diversas para una proteína determinada, algo que resulta improbable. Se requiere invocar a una gran cantidad de situaciones complicadas, que contemplan cuando menos las tasas de mutaciones, interacciones génicas, tamaño de la población y condiciones ecológicas.

La teoría neutral, por su parte, evita todas estas dificultades ya que la tasa de evolución a nivel molecular ( $K$ ) depende solo de la tasa de mutaciones neutras, cuya fijación es un proceso estocástico, conocido como la deriva genica al azar.

Según Kimura<sup>122</sup>,  $f_A$  incrementa con la longitud de generación. Los organismos con ciclos largos de vida tienden a conformar poblaciones de tamaño pequeño y viceversa.

"(ii) Las moléculas, o sus partes funcionalmente menos importantes, evolucionan (en término de sustitución de mutantes) más rápido que las más importantes."<sup>129</sup>

Mencionan que la tasa evolutiva mas alta reportada es la de los fibrinopéptidos ( $9 \times 10^{-9}$  a.a./año) y la más baja la de la

histona IV ( $0.01 \times 10^{-9}$ ) y la tasa promedio es de  $1.3 \times 10^{-9}$  por a.a./año representada por la hemoglobina. Estos datos no difieren mucho a los cálculos de King y Jukes<sup>130</sup> que fueron de 1.6 a  $10^{-9}$ /año.

Las tasas evolutivas reflejan la importancia funcional de tales moléculas en la fisiología del organismo. Dicho de otro modo, las tasas evolutivas de distintas moléculas están limitadas por sus construcciones funcionales impuestas por la selección negativa.

Las diferencias en las tasas evolutivas de las distintas proteínas son relacionadas por la teoría neutral con la importancia funcional o con las limitaciones en estructura y función a que está sujeta cada molécula. Desde este punto de vista, en los fibrinopéptidos se observa una elevada tasa mutacional, debido a que se les atribuye una pequeña limitación funcional. Las hemoglobinas tienen una función más específica (en el transporte del  $O_2$ ) que la de los fibrinopéptidos, por lo cual tienen una tasa evolutiva más baja. El citocromo c que interactúa con las citocromo oxidasa y reductasa tiene más constricciones que la hemoglobina y también una menor tasa evolutiva. Siguiendo con esta lógica, las histonas (IV) que se unen al ADN son esenciales para el mantenimiento y la expresión de la información genética y presentan una elevada conservación, representada por su bajísima tasa evolutiva.

Las tasas evolutivas no son sólo, distintas entre moléculas diferentes, sino también entre partes distintas de una misma

molécula. Por ejemplo, en las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la hemoglobina, las partes superficiales de la molécula evolucionan aproximadamente 10 veces más aprisa que la parte interna, donde se encuentra el grupo hemo, encargado de unirse y transportar el  $O_2$ , el cual es casi invariable a través de toda la historia evolutiva de los vertebrados (500 millones de años).

Para la teoría neutral, las moléculas con menos limitaciones funcionales o sus partes menos importantes tendrán una mayor oportunidad de cambiar si son selectivamente neutrales (o muy ligeramente deletéreas) y será mayor la probabilidad de su fijación en la población por deriva génica.

El neodarwinismo explicaría esto suponiendo que las partes que evolucionan más aprisa son las que tienen mayor importancia funcional, y que sus cambios obedecen a la acumulación adaptativa de varias mutaciones ventajosas pequeñas.

(iii) "La sustitución de mutaciones que son menos disruptivas para la estructura y función existente de una molécula (sustituciones conservativas) ocurren más frecuentemente en la evolución que las más disruptivas."

La naturaleza conservativa de la sustitución de a.a. en una proteína durante el curso evolutivo fue notado primero por Zuckerkandl y Pauling<sup>227</sup>. También notaron que el código genético es bastante conservativo, que la sustitución de una base frecuentemente se hace por otra que simboliza un mismo a.a. (sustitución sinónima). Posteriormente la naturaleza de las

sustituciones sinónimas ha sido ampliamente documentada. (Epstein<sup>57</sup>).

Kimura y Otha<sup>129</sup> suponen que las sustituciones sinónimas en los codones del ADN que no cambian al a a se comportan como selectivamente neutrales y tendrán mayor probabilidad de ser fijadas que aquellos cambios que produzcan la sustitución de un a a por otro diferente, los cuales tendrán muchas probabilidades de ser eliminados por la selección natural negativa.

(iv) *"La eliminación selectiva de mutaciones definitivamente deletéreas y la fijación al azar de mutaciones selectivamente neutrales o muy ligeramente deletéreas, ocurren más frecuentemente en la evolución que la selección positiva de mutaciones definitivamente ventajosas."*

Esta afirmación fue hecha por vez primera por Otha<sup>131</sup> en 1973, cuando dice que su propuesta solo es una forma extendida de la teoría neutral. A diferencia del neodarwinismo que contempla en su modelo mutaciones con efectos fenotípicos bien visibles, el neutralismo centra su atención sobre mutaciones que tienen una débil presión de selección, que solo pueden ser comparadas a nivel molecular -aquí se hace una clara distinción entre los niveles genético-molecular y orgánico. Se considera que la presión de selección presenta un abanico continuo, desde un límite superior, donde todas las mutaciones visibles son letales, hasta un límite inferior donde la mayoría de las mutaciones son casi neutrales (es probable que sean debilmente deletéreas), especialmente si las

proteínas y las rutas bioquímicas están altamente estabilizadas y los factores ambientales interactúan directamente con la estructura primaria de las proteínas. Esta clase de mutaciones tendrán mayor probabilidad de distribuirse y fijarse por deriva al azar en las poblaciones pequeñas que en las grandes<sup>102</sup>.

No se niega la existencia de mutaciones ventajosas, sólo se las restringe a una minoría relativamente poco importante para la evolución molecular<sup>110, 130</sup>.

Se considera que es difícil que el cambio evolutivo relativamente rápido de la insulina en cobayos comparado con otros mamíferos sea debido a la selección darwiniana positiva como es supuesto, por King y Yukes<sup>130</sup>. En promedio, en los distintos mamíferos la tasa de cambio de la insulina es alrededor de  $0.33 \times 10^{-9}$  a/año.

En un extremo están las mutaciones sinónimas que ocurren preferencialmente en la tercera posición y la elevada tasa de sustitución de nucleótidos en el ADN no traducido a proteínas (intrones, ADN espaciador y pseudogenas).

Si se toman como ejemplo los pseudogenes (región del ADN que es completamente homóloga a un gen determinado, pero debido a cambios mutacionales, ha perdido su capacidad de transcribirse), se encuentra que sus tasas evolutivas son mucho más elevadas que las de contrapartes normales. Se diferencian también en que la sustitución de bases en la primera y segunda posición de los codones es similar a la tercera posición, lo que se interpreta como que en los pseudogenes (y todo el ADN "inerte"), las tasas de



cambio no están limitadas por la selección natural, como ocurre con los genes funcionales.

(v) "La duplicación genica debe siempre preceder a la emergencia de un gen que tenga una nueva función."

Este punto se refiere a que de dos copias de un mismo gen, una conserva sus propiedades necesarias para la supervivencia de la especie, mientras que la otra es capaz de acumular mutaciones (que serían rechazadas antes de la duplicación), hasta la eventual emergencia de nuevas funciones características de un nuevo gen o dar origen a un pseudogen.

La probabilidad de que después de la duplicación, la copia "degenerada" adquiera nuevas funciones es muy pequeña, lo más seguro es que de origen a un tipo de ADN no importante funcionalmente. El caso excepcional encontrado en la insulina de cobayo donde la tasa de sustitución es de  $5.3 \times 10^{-9}$  a a/año, que resulta extremadamente rápida comparada con el promedio de  $0.33 \times 10^{-9}$  a a/año del resto de los mamíferos estudiados (humanos, caballos, bovinos, conejos y cachalote), que según King y Yukes<sup>130</sup> se debe a la selección darwiniana positiva, es explicada por el neutralismo apoyándose en la suposición de que en la línea de los cobayos se perdieron las presiones constructivas originales de la molécula, y permitieron la acumulación de mutaciones que antes habían sido rechazadas. Para esta hipótesis se plantea que la selección natural actúa a nivel molecular principalmente sobre los

niveles de organización superior de las moléculas (estructura 2aria, 3aria y 4aria) más que la estructura primaria.

Explicitamente, Kimura y Ohta resaltan que:

"notamos también que la diferencia en función a nivel molecular no conduce necesariamente a la selección natural efectiva a nivel individual (organismo) dentro de una población."<sup>129</sup>

Suponen que a diferencia del nivel orgánico, donde la selección natural determina la tasa y dirección evolutiva, a nivel molecular este punto debe ser reexaminado, resaltando la importancia de la presión de mutación.

#### FRECUENCIA NO AL AZAR DE CODONES SINÓNIMOS

Parece ser que el uso no al azar de codones sinónimos es la regla más que la excepción<sup>39</sup> y frecuentemente se ha usado como un argumento en contra de la teoría neutral.

Richmond<sup>178</sup> contra-argumenta el razonamiento de King y Jukes<sup>130</sup>, de que los cambios en la tercera posición de un codón que codifique para el mismo aa deben ser selectivamente neutrales; exponen que para que esta condición se cumpla, los ARNt usados en la síntesis proteica para cada mutación sinónima del mismo aa deben estar con la misma frecuencia y que la síntesis de cada uno de estos ARNt, debería requerir aproximadamente cantidades similares de gasto de energía por la célula. Manifiesta que estas dos condiciones no se cumplen.

Otha y Kimura<sup>102, 108, 109</sup> han expuesto que las constricciones funcionales no se contraponen con la teoría neutral, la cual acepta el papel de la selección natural negativa en la eliminación de aquellos cambios que modifiquen drásticamente la estructura o función de la molécula.

Kimura<sup>122</sup> da como ejemplo el uso no azaroso de codones sinónimos que codifican para la leucina (Leu). Para este a a hay seis codones que son: UUA, UUG, CUU, CUC, CUA Y CUG, de los cuales CUG es usado predominantemente por genes bacterianos. Entre 25 genes de *E. coli* computados, CUG fue usado alrededor del 60% de todos los seis codones de Leu (Kimura<sup>122</sup>).

EN el caso de la levadura *Saccharomyces* la situación fue algo distinta. El codón UUG se usó con mayor frecuencia, alrededor del 80% (Kimura<sup>122</sup>).

Grantham<sup>85</sup> considera estas observaciones como prueba contra la teoría neutral<sup>116</sup> y como evidencias a favor del punto de vista de que "las fuerzas fisicoquímicas son las determinantes principales de la evolución molecular"<sup>85</sup>

En opinión de Kimura<sup>122</sup>, el uso no aleatorio de codones sinónimos resulta de las constricciones selectivas, más que de la sustitución adaptativa que Grantham da a entender.

Más puntualmente, Kimura argumenta que las frecuencias de un codón particular están determinadas en función de los ARN que lo traducen. En este caso la limitante para el uso de cada codón es la disponibilidad de su ARN respectivo.

Las fig. 12 y 13 lo ilustran claramente.

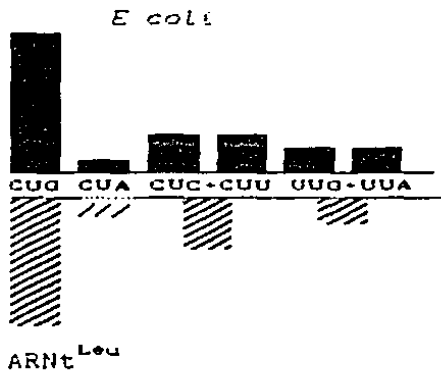


Figura 12: Ilustración de las relaciones entre las frecuencias relativas del uso de codones sinónimos para leucina (columnas sólidas de arriba) y la abundancia relativa del tipo de ARNt en *E. coli* (Adaptado de Kimura<sup>122</sup>).

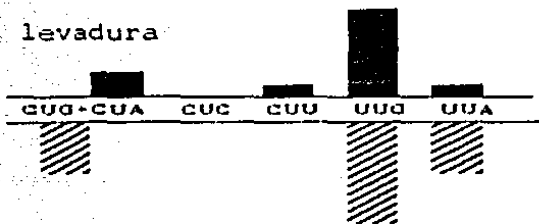


Figura 13: codones sinónimos para leucina y el tipo correspondiente de ARNt en levadura (Adaptado de Kimura<sup>122</sup>).

De lo anterior se desprende que para el neutralismo no todas las mutaciones sinónimas son estrictamente neutrales, ya que una fracción importante están sujetas a la selección natural negativa.

## MANTENIMIENTO DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA A NIVEL MOLECULAR

Desde el punto de vista de la teoría neutral, la variabilidad genética intraespecífica a nivel molecular, particularmente el polimorfismo protéico (presencia de dos o más formas diferentes de una proteína dentro de una especie), es selectivamente neutro y se mantiene en las poblaciones por la presión de mutación y su eliminación al azar. Durante este proceso, en cada generación aparecen mutaciones nuevas que se pierden o se fijan aleatoriamente, que constituyen la variabilidad genética detectada como polimorfismo. Desde este punto de vista, el polimorfismo protéico es una fase transitoria de la evolución molecular y es gobernada por sus mismas causas<sup>127</sup>. Esto está en aguda contradicción con la hipótesis seleccionista que considera que el polimorfismo representa una estrategia adaptativa para que la especie se enfrente con la heterogeneidad (espacio-temporal) del ambiente. Esta predicción no ha sido comprobada, ya que el polimorfismo encontrado en peces procedentes de hábitats térmicamente variables no es mayor que el encontrado en hábitats con regímenes térmicos estables (Selander<sup>182</sup>).

La teoría neutral predice que los loci que codifican para proteínas con fuertes constricciones funcionales, tienden a mostrar una reducida variabilidad genética<sup>122</sup>.

El modelo de alelos infinitos<sup>118, 126</sup> de la teoría neutral, que parte de la gran cantidad de pares de bases del genoma de células eucariotas ( $3 \sim 4 \times 10^9$ ), supone que el número de sitios

disponibles para una mutación es muy grande y la tasa de mutación por sitio es tan baja que cada nuevo mutante representa un estado alélico nuevo y no una forma ya preexistente<sup>118, 120</sup>.

La heterocigosis promedio está dada por la fórmula (Kimura y Crown<sup>120</sup>),

$$\bar{H}_e = \frac{4N_e V_0(E)}{4N_e V_0(E) + 1}$$

donde

$N_e$  = número efectivo de la población

$V_0(E)$  = Tasa de mutación de alelos selectivamente neutros por gen/generación detectable electroforéticamente.

Bajo esta misma consideración, la probabilidad de que la especie sea polimórfica para este locus es:

$$P_{poly} = 1 - q^v$$

donde:

$$v = 4 N_e V_0(E)$$

$$q = 0.01$$

Siendo el criterio de polimorfismo que la frecuencia del alelo menos común es superior al 1%.

Para constatar estas fórmulas con la información recopilada, Kimura<sup>122</sup> (sección 8.1) nos propone un ejemplo imaginario.

Consideremos una especie de mamíferos con una longitud de generación de un año, con un  $N_e=10^5$ . Tomemos un locus que codifique para una enzima de 333 a. a., con una tasa de mutación/sitio/generación =  $5 \times 10^{-9}$  sitio nucleótido o de  $5 \times 10^{-6}$

por locus (tasa estimada para los pseudogenes de globina en mamíferos).

Como en promedio, aproximadamente sólo 1/3 de a a reemplazados pueden ser detectados electroforéticamente, entonces la tasa de mutaciones detectables es de  $1.3 \times 10^{-6}$  para esta proteína imaginaria. Como se espera que una fracción elevada de las mutaciones sean deletéreas (9/10), las cuales no contribuyen a la evolución molecular o al polimorfismo protéico, entonces sólo 1/10 de los cambios en a a serán neutrales o muy cercanos a la neutralidad (este dato lo obtiene Kimura<sup>122</sup> al comparar la tasa de sustitución de la hemoglobina normal con la tasa del pseudogen correspondiente). Por lo tanto la tasa de mutaciones neutras por locus/generación (año)  $V_0(T) = 1.3 \times 10^{-7}$

Esto da:

$$4N_0V_0(E) = 4(5 \times 10^5 \times 1.3 \times 10^{-7})$$

$$= 0.052$$

Con la ecuación

$$\bar{H} = \frac{4N_0V_0(E)}{4N_0V_0(E)+1}$$

se obtiene  $H_0 = 0.049$  o 4.9% de heterocigocidad

y  $p = 1 - q^2 = 0.213$  o 21.3% de locus polimórficos.

Kimura<sup>122</sup> encuentra que estos resultados están muy cercanos a los valores promedios de H y P para varias especies de mamíferos

$$H = 0.0359 \pm 0.0246$$

$$P = 0.147 \pm 0.098$$

La teoría neutral mantiene que el grado de heterocigosis y polimorfismo en poblaciones naturales es tan bajo, que raramente la  $\bar{H}_o$  excede el 30% y en algunos casos incluso puede llegar a cero (Kimura<sup>122</sup>). Esta tesis del neutralismo ha recibido fuertes críticas. Dentro de las más importantes pueden citarse a la de Ayala<sup>7,8,11</sup>, Lewontin y Krakaver<sup>141</sup>, Ayala y Gilpin<sup>10</sup> y Fontdevila y Méndez<sup>62</sup>.

Según Ayala<sup>7,8</sup> *Drosophila willistoni* tiene un tamaño efectivo de población ( $N_e$ ) bastante grande, distribuida en una amplia zona geográfica de varios millones de Km<sup>2</sup>. Supuso un  $N_e=10^9$  y una tasa de mutación  $V=10^{-7}$ , tomada de Kimura y Ohta<sup>127</sup>. Criticó la teoría neutral argumentando que de acuerdo a estos valores, el número efectivo de la población ( $N_e$ ) sería:

$$N_e = 4N_e v = 401$$

y la heterocigosis predicha con la fórmula

$$\bar{H}_o = \frac{4 N_e v}{(4 N_e v + 1)}$$

alcanzaría prácticamente a ser del 100%.

En cambio la heterocigosis observada en las poblaciones naturales es solo del 18% aproximadamente, contrario a lo que predice la teoría neutral.

Ohta y Kimura<sup>170</sup> respondieron a esta crítica mencionando dos



puntos:

Primero, que la tasa de mutación de  $V=10^{-7}$  de Kimura y Ohta<sup>127</sup> se refiere a la tasa de mutaciones neutras por año, mas no por generación. Esto significa que deberían de tomarse valores más pequeños para las tasas de mutaciones neutras por generación.

Segundo: posiblemente el número  $N_e=10^9$  estaba sobrestimado y no era aplicable a la fórmula del número efectivo de alelos. Este número ( $N_e$ ) es controlado por el tamaño mínimo de la población, cuando este tamaño fluctúa de generación en generación.

$$N_e = n / \sum_{i=1}^n (1/N_i)$$

En este caso, el tamaño efectivo ( $N_e$ ) es controlado en gran medida por la fase del número pequeño. Por ejemplo, si en una población de insectos su número fluctúa de 10 a  $10^6$  después de cinco generaciones y posteriormente vuelve a su tamaño inicial,  $N_e \approx 54$ , demostrándose que el periodo de reducción poblacional juega un papel importante en reducir significativamente el  $N_e$ , comparado con el tamaño promedio actual de la población.

Murayama y Kimura<sup>156</sup> señalan que las extinciones locales y recolonización de subpoblaciones debe ser un fenómeno bastante común en especies de *Drosophila* y de esta manera su tamaño efectivo de población se reduciría drásticamente. Específicamente, si se toma la ecuación

$$N_e = N + n / 4(v+\lambda+m) + nN(v+m)/(v+\lambda+m)$$

que considera a la tasa de extinciones locales ( $\lambda$ ) como mucho mayor que la tasa de migración de individuos ( $m$ ) entre colonias. El tamaño efectivo de población ( $N_e$ ) de la especie llega a ser más pequeño que el producto del número de colonias ( $n$ ), por el tamaño efectivo de las colonias individuales ( $N$ ).

Bajo estas consideraciones, Kimura<sup>122</sup> concluye que es posible que el  $N_e$  de *Drosophila willistoni*, sea menor en dos órdenes de magnitud del calculado por Ayala<sup>7,8</sup>, es decir un  $N_e=10^7$  en lugar de  $N_e=10^9$ . De acuerdo con el razonamiento neutralista, (después de las correcciones anteriores) con  $N_e=10^7$  y  $V_e=10^{-8}$  la heterocigocidad es de  $\bar{H}_e=0.29$ . Este valor, aunque no es más pequeño que el de 0.177 observado, es mucho más pequeño que el calculado por Ayala como base para su crítica.

Según Kimura<sup>122</sup>, se pueden citar otras causas tales como números diferentes de hembras y machos que reducen el  $N_e$  usado para calcular la heterocigosis en la fórmula

$$\bar{H}_e = \frac{4N_e v}{(4N_e v + 1)}$$

que haría al valor de  $\bar{H}_e$  más pequeño que el calculado con el  $N_e$  en el momento actual.

## V.- DISCUSION Y CONCLUSIONES

### SOBRE LA EXISTENCIA DE UN RELOJ MOLECULAR EVOLUTIVO.

Una de las características más sobresalientes de la teoría neutral que trata de explicar la evolución a nivel molecular, es la constancia en las tasas de sustitución en una proteína o secuencia de ADN determinada. Este ha sido el argumento básico para proponer la existencia de un "reloj molecular evolutivo", sugerido por primera vez por Zuckerkandl y Pauling<sup>227</sup>. Desde entonces se ha venido utilizando para construir filogenias, particularmente cuando el registro fósil es incompleto o dudoso. La teoría neutral<sup>108</sup> sustenta que las tasas de reemplazamiento de a a en proteínas y en nucleótidos en el ADN, son aproximadamente constantes debido a que la mayoría de los cambios son selectivamente neutros. Si los distintos alelos que aparecen por mutación en las poblaciones son equivalentes en funcionalidad, los cambios en las frecuencias genicas son producto de los errores accidentales del muestreo de los gametos de generación en generación -deriva genica. Las tasas de sustitución alélica son estocásticamente constantes para una proteína o secuencia de ADN y ocurren con una probabilidad constante. Kimura<sup>116, 121</sup> y Kimura y Ohta<sup>128</sup> han demostrado que la probabilidad es simplemente la tasa de mutación de los alelos neutros.

Por supuesto, el reloj molecular que propone la teoría neutral no es completamente metronómico. Predice que es un reloj evolutivo

estocástico. La probabilidad de cambio es constante, aunque ocurran algunas variaciones. En periodos de tiempo muy largos, este reloj estocástico se comporta con bastante exactitud y, la unión de resultados de los análisis de varias proteínas o secuencias de ADN puede proveer un reloj de una exactitud relativamente elevada.

### CRITICAS AL RELOJ MOLECULAR

Al ser la constancia de las tasas evolutivas un pilar fundamental de la teoría neutral, ésta se ve en serias dificultades cuando dicha constancia no aparece o las irregularidades y fluctuaciones entre especies es acentuada. Un argumento muy común esgrimido en contra del neutralismo lo constituye el hecho de que la varianza en las tasas de sustitución de a a frecuentemente resulta dos o tres veces (o más) mayor que la esperada bajo la consideración de uniformidad en las tasas evolutivas<sup>112-134</sup>.

Ayala<sup>9</sup> analiza las tasas evolutivas de la superóxido dismutasa (SOD) entre ocho organismos pertenecientes a dos reinos distintos (fungi y animal), y descubre que las tasas estimadas se hacen progresivamente más bajas conforme las líneas comparadas son más remotas. Al considerarse los ocho organismos (moho, levadura, *Drosophila melanogaster*, pez espada, vaca, caballo, rata y humano) se encuentra que 55 residuos de 144 sitios comparables son los mismos (38.2%). Este alto grado de conservación sugiere que la SOD es una proteína que evoluciona muy lentamente -los hongos y los animales divergieron entre sí hace aproximadamente 1,200 millones de años.

Sin embargo, cuando se comparan entre sí los cuatro mamíferos, los cuáles han divergido de su ancestro común hace aproximadamente 75 millones de años, muestran los mismos a a en 108 de sus sitios comunes (72.5%), que indica que la SOD es una proteína con una tasa evolutiva rápida. La disparidad de las tasas evolutivas de esta enzima entre distintos linajes es más clara cuando es medida en P.A.M. -*accepted point mutations*-, es decir, la tasa de sustitución de a a en 100 residuos/100 millones de años, como puede observarse en la siguiente comparación:

Lineas comparadas	P.A.M.	Tiempo de divergencia (en millones de años)
Los cuatro mamíferos entre sí	27.8	75
Pez espada con mamíferos (o <i>Drosophila</i> )	9.1	450 a 600
Animales con hongos	5.5	12000

Cuadro 10. Comparación de tasas evolutivas en P.A.M. entre 8 especies diferentes. (Adaptado de Ayala<sup>9</sup>).

Se nota que la tasa evolutiva es más lenta conforme es mayor el tiempo de divergencia entre las líneas comparadas.

A partir de estas observaciones, Ayala<sup>9</sup> afirma que la enzima SOD no exhibe una tasa evolutiva constante, y por lo tanto, contradice la teoría neutral. Reconoce, a pesar de todo, que el

citocromo c se comporta bastante bien de acuerdo a las expectativas de un reloj molecular.

Ya se habian reportado resultados similares por Goodman y sus colegas<sup>78</sup> en estudios hechos sobre la evolución de las globinas. Interpretan la desaceleración en las tasas evolutivas como resultado de la selección natural. Suponen que cuando aparece una nueva proteína, sus posibilidades de improvisar son grandes, lo que hace que las mutaciones en el gen que codifica para esta proteína al inicio de su aparición sean ventajosas y seleccionadas a favor. Pero, conforme la proteína alcanza cierto grado de perfeccionamiento, la proporción de mutaciones que son detrimentales aumentará y serán seleccionadas en contra, para producir el modelo observado: de tasas evolutivas rápidas a tasas evolutivas lentas.

Kimura<sup>124</sup> explica esto - entre otras razones- , en función de que el decrecimiento de la tasa observada es simplemente un artefacto causado por el hecho de que se hace progresivamente más difícil rescatar la acumulación de sustituciones ocultas, conforme se hacen más lejanas las secuencias comparadas por los métodos estadísticos ordinarios, a lo cual llama "efecto aparente de saturación".

Un argumento usado comunmente en contra del reloj molecular y por ende en contra de la teoría neutral, consiste en que la varianza observada es mucho mas grande que la esperada bajo la suposición de una probabilidad constante de sustitución de a a o de nucleótidos.

Frecuentemente se utiliza el parámetro  $R$  para cuantificar la varianza de las tasas evolutivas a nivel molecular.  $R$  se define como el cociente entre la varianza y el número medio de sustituciones de un linaje<sup>122</sup>.

Hay dos interpretaciones de  $R$  muy diferentes. Kimura<sup>122</sup> considera que como  $R$  es cercano a la unidad, sugiere que las tasas evolutivas son casi constantes y los eventos de la evolución molecular pueden aproximarse a un proceso tipo Poisson ( $R = 1$ ). Esta interpretación apunta a la teoría neutral.

La otra interpretación es que la varianza en las tasas evolutivas observadas en los valores de  $R$  son muy desviadas de la unidad. El hecho de que los valores de  $R$  sean extremadamente grandes es utilizado por Gillespie<sup>72o76</sup> para proponer que la evolución molecular es episódica, con periodos explosivos breves de sustituciones, separados por lapsos largos de tiempo de estabilidad, conducidos por la selección natural.

Para sus estudios, Gillespie<sup>74</sup> parte del método conocido como filogenia estrella, en el cual las secuencias comparadas son de especies derivadas de una radiación, que ocurrió en periodos de tiempo relativamente cortos de la longitud de un linaje, utilizado por vez primera por Kimura<sup>122</sup>, donde:

$X_i$  = Número de sustituciones que han ocurrido en la línea  $i$  de  $n$  linajes que proceden de un ancestro común.

$D_{ij}$  = Número de a a diferentes entre las especies  $i$  y  $j$ .

El método será correcto si  $D_{ij} = X_i + X_j$ . Debido a sustituciones múltiples, esta igualdad no se cumple. Por lo tanto el primer paso es corregir  $D_{ij}$  para sustituciones múltiples.

Gillespie usa la corrección de Dayhoff<sup>30</sup>.

$$M = \frac{1}{n(n-1)} \sum D_{ij}$$

La media de  $X_i$  puede ser estimada por:

$$M = \frac{1}{n(n-1)} \sum D_{ij}$$

La medida esperada es:

$$E(M) = E(X_i)$$

Su varianza :

$$S^2 = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{i,j} (D_{ij} - 2M)^2$$

La  $S^2$  esperada :

$$E(S^2) = \text{Var}(X_i) - \text{Cov}(X_i, X_j)$$

Finalmente, el índice de dispersión  $R [ \text{Var}(X_i) / E(X_i) ]$  será estimada por

$$R = S^2 / M$$

En apoyo de la teoría neutral y/o del reloj evolutivo, el índice de dispersión  $R$  debe ser 1, o lo más cercano posible estadísticamente.



Gillespie<sup>74</sup> retoma la prueba de Kimura<sup>122</sup>, que supone que bajo la distribución de Poisson,  $(n-1)R$  siguen una distribución de  $X^2$  (ji cuadrada) con  $(n-1)$  grados de libertad. Basándose en este criterio, Gillespie<sup>74</sup> encuentra que de cinco proteínas examinadas, dos muestran una desviación significativa de la consideración de Poisson, y concluye que esto contradice a la teoría neutral. A partir de este razonamiento Gillespie<sup>74</sup> considera que el curso de la evolución molecular es un proceso episódico, con explosiones cortas de evolución rápida seguidas por periodos largos de calma. Tal dinámica es producida por la selección natural. Para él, si hay alguna correlación en las tasas evolutivas de linajes distintos, debe ser atribuida a ambientes similares. Asocia las sustituciones explosivas con cambios ambientales periódicos, eventos de especiación o crisis de cualquier otro tipo.

Tiempo atrás, ya Gillespie<sup>72</sup> había intentado explicar la evolución al nivel molecular en función de la selección natural. En 1984 elaboró un modelo matemático que supone que la sustitución de alelos mutantes por otros nuevos, depende de la adecuación que estos tengan ante los cambios ambientales<sup>73</sup>. Con cada cambio ambiental, ocurren pequeñas explosiones de sustituciones alélicas. En este modelo<sup>73</sup>, retoma de Wright<sup>220</sup> la visión de picos y valles que conforman la topografía adaptativa de las distintas interacciones de los diferentes genotipos. Curiosamente a diferencia de Wright<sup>220</sup>, la rapidez con que una especie puede evolucionar a través de este paisaje -pasar de un pico a otro a

través de un valle- incrementa con el tamaño de la población.

En su artículo *Variability of Evolutionary Rates of DNA*<sup>7d</sup> encuentra que los valores de R para secuencias nucleares y mitocondriales de varias clases de mamíferos son extremadamente elevadas, éstos caen en el intervalo de  $0.16 < \dot{r} < 35.5$  para los loci mitocondriales y de  $0.95 < \dot{r} < 11.90$  para los loci nucleares. Los valores de R anteriormente reportados entre otros por Kimura<sup>122</sup> y Gillespie<sup>74</sup> caían en el intervalo de  $1.0 < R < 3.4$  aproximadamente.

Otro argumento importante expuesto por Gillespie<sup>7d</sup>, surge de comparar las tasas de sustituciones en el núcleo y las mitocondrias, donde los valores de R de las sustituciones silenciosas y de reemplazamiento no están correlacionados. Por ejemplo, la  $\alpha$ -hemoglobina da un valor bajo de R para las sustituciones de reemplazamiento ( $\dot{r} = 0.94$ ) y uno elevado para las silenciosas ( $\dot{r} = 19.42$ ); en cambio, en las mitocondrias, la citocromo oxidasa-2 da un valor muy alto para las sustituciones de reemplazamiento ( $\dot{r} = 35.4$ ) y uno bajo para las silenciosas ( $\dot{r} = 1.22$ ).

Según Gillespie<sup>7d</sup>, este desacoplamiento entre las tasas de sustitución silenciosas y de reemplazamiento, presenta un serio problema para la teoría neutral. La variación en parámetros tales como el tamaño de población o el tiempo de generación, que puede conducir a una variación de las tasas evolutivas bajo el punto de vista neutral, afectaría por igual a todos los loci y a todos los

sitios dentro de un locus. Las fluctuaciones entre distintos loci podrían explicar que R varíe entre loci, pero no pueden explicar el hecho aquí presentado. Estas observaciones son críticas fuertes contra el modelo de evolución neutral.

Gillespie explica este "desacoplamiento" o falta de correlación entre las tasas de sustituciones silenciosas y de reemplazamiento del núcleo y de las mitocondrias, sobre la idea de que el ADN nuclear está envuelto en histonas, que lo hace ser más conservativo que el ADN mitocondrial que está desnudo.

Considero importante aclarar un punto básico de los argumentos de Gillespie<sup>76</sup>. Las proteínas comparadas en dichos estudios son diferentes (la  $\alpha$ -hemoglobina y la citocromo oxidasa-2, por ejemplo) y es bien sabido que las proteínas distintas evolucionan a tasas diferentes. Aunque esto no invalida el efecto crítico de las observaciones de Gillespie hacia la teoría neutral, no es menos cierto que su propia explicación basada en que las histonas del núcleo hacen más conservativo su ADN es insatisfactoria. Si el ADN nuclear fuese más conservativo debería presentar una menor tasa de sustitución con relación al ADN mitocondrial, cosa que no ocurre. Si bien es cierto que las proteínas mitocondriales y nucleares parecen evolucionar a tasas similares, los sitios silenciosos de las mitocondrias tienen una mayor tasa de sustitución que los del núcleo -Gillespie<sup>76</sup> usa como índice de comparación la fracción de sitios que cambian en la tercera posición, 0.505 para las mitocondrias y 0.317 para el núcleo.

## TEORIA NEUTRAL Y RELOJ MOLECULAR

Por su parte Kimura<sup>124</sup> suaviza su actitud y acepta que el reloj molecular no es exacto en su constancia. Considera que hay dos causas importantes que pueden explicar muy bien sin abandonar el punto de vista de la teoría neutral, aquellos casos donde haya un cambio en el ritmo de las tasas evolutivas. Estas son:

- i. - El cambio en la tasa de mutación por año ( $V_t/g$ ). Esto es atribuido al cambio en el lapso generacional.
- ii. - Alteración de las constricciones selectivas -cambios en  $f_0$ . Puede ser debido a cambios en el ambiente interno de la molécula o en sus interacciones particulares.

Kimura<sup>124</sup> trata de probar los dos puntos antes mencionados a partir de datos obtenidos de comparaciones secuenciales de  $\alpha$  a  $\alpha$  de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la hemoglobina de un grupo de mamíferos. Utiliza el estadístico R para investigar si las tasas de evolución son uniformes. R es la tasa de la varianza de los  $X_i$  observados en relación a las varianzas teóricamente esperadas bajo la consideración de uniformidad y, si los  $X_i$  siguen una distribución de Poisson.  $(L-1)R$  presentan una distribución  $\chi^2$  con  $(L-1)$  grados de libertad. En estos términos

$$R = \frac{(L+1) V_D}{(L-1) \bar{D}}$$

Donde L = número de líneas comparadas

$\bar{D}$  y  $V_D$  = los valores medios y la varianza de  $\bar{D}_{ij}$   
(Kimura <sup>122</sup>)

Para demostrar el punto (i) utiliza los datos de la tabla 1 y 2 (Kimura <sup>124</sup>).

Las sustituciones estimadas para la cadena  $\alpha$  de la hemoglobina en las seis líneas de mamíferos fue:

$$\text{Humano: } \bar{x}_1 = 8.3 \pm 2.7$$

$$\text{Ratón : } \bar{x}_2 = 11.9 \pm 2.1$$

$$\text{Conejo: } \bar{x}_3 = 16.9 \pm 3.1$$

$$\text{Perro : } \bar{x}_4 = 17.2 \pm 3.1$$

$$\text{Caballo: } \bar{x}_5 = 11.6 \pm 2.8$$

$$\text{Bovino: } \bar{x}_6 = 10.1 \pm 2.8$$

con  $n_{aa} = 141$ ;  $L=6$ , y la ecuación anterior, se obtiene  $R=1.26$ . Con este valor de R,  $X^2 = (L-1) R = 6.3$ .

En la tabla de  $X^2$ , con cinco grados de libertad se encuentra que la desviación de R de la unidad, no es estadísticamente significativa como para rechazar la hipótesis de que la cadena  $\alpha$ -hemoglobina en las seis líneas de mamíferos, tiene una tasa de sustitución constante.

En cambio cuando se estima el número de sustituciones para la cadena  $\beta$  de los mismos seis mamíferos resulta:

Humano :  $\bar{x}_1 = 6.4 \pm 2.8$

Ratón :  $\bar{x}_2 = 22.9 \pm 3.6$

Conejo :  $\bar{x}_3 = 9.9 \pm 3.0$

Perro :  $\bar{x}_4 = 11.8 \pm 3.0$

Caballo :  $\bar{x}_5 = 18.4 \pm 3.7$

Bovino :  $\bar{x}_6 = 20.3 \pm 3.5$

Con  $nca=146$ ;  $L=6$ ;  $R=3.1$  y  $X^2 = (L-1) R = 15.5$  y con cinco grados de libertad, se encuentra en la tabla de  $X^2$  que la desviación de  $R$  de la unidad (a diferencia del caso anterior), es significativo alrededor del nivel de 1% de significancia.

Mediante una simple observación puede notarse que la línea humana acumula un número menor de sustituciones de a a que el resto y, la líneas del ratón muchas más.

Si se quitan estas dos líneas extremas (humano y ratón) y se prueba la uniformidad del número de sustituciones para las cuatro líneas restantes ( $L=4$ ), se obtiene un valor de  $R=1.1$ . Muy aceptable bajo la suposición de uniformidad de las tasas evolutivas.

Si, de otra manera se hace la prueba de uniformidad para un grupo consistente de humano, ratón y perro ( $L=3$ ), se obtiene un  $R=6.6$ , bastante significativo.

Estos resultados son interpretados por Kimura<sup>124</sup> como consistentes con la hipótesis de que la tasa evolutiva en roedores es más elevada que el promedio de los mamíferos, mientras que la tasa de la línea de humanos es más baja.

Para demostrar el punto (ii) que se refiere a que la tasa de mutación para alelos neutros puede variar en algunas líneas, debido al cambio (usualmente pérdida) de constricciones selectivas y afectar la tasa evolutiva de una molécula determinada y provocar cambios en el "reloj molecular evolutivo", Kimura<sup>124</sup> cita como ejemplo el cambio excepcionalmente rápido observado en la insulina de los cobayos (*Cavia*) y sus parientes las nutrias (*Myocastor*) en relación con otros mamíferos.

A partir de los datos de la tabla 3 de Kimura<sup>124</sup> (excepto los de la nutria, debido a que está muy emparentada con el cobayo), se obtiene:

Humano	:	$\bar{x}_1 = 1.2 \pm 1.7$	
Elefante	:	$\bar{x}_2 = 1.1 \pm 1.6$	
Borrego	:	$\bar{x}_3 = 1.7 \pm 1.7$	y R=13.2
Cachalote	:	$\bar{x}_4 = 1.7 \pm 1.7$	
Conejo	:	$\bar{x}_5 = 1.5 \pm 1.7$	
Cobayo	:	$\bar{x}_6 = 20.5 \pm 3.1$	

Según Kimura<sup>124</sup>, este valor elevado de R viene del hecho de que la línea del cobayo acumuló más de diez veces la cantidad de sustituciones de a a desde que se separaron de las demás líneas. Para demostrarlo hace lo siguiente:

Si se toman tres líneas, digamos humanos, elefantes y cobayos, se obtiene L=3 y R=18.4.

Kimura<sup>124</sup> supone que las diferencias encontradas entre las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la hemoglobina de las seis líneas de mamíferos comparadas, son producidas por fluctuaciones estadísticas, ya que se piensa que en ambas cadenas existen aproximadamente las mismas constricciones selectivas. Para reducir este error, hace un promedio. Al combinar los datos, se obtiene:

Humano	: $\bar{x}_1 = 14.6 \pm 3.8$
Ratón	: $\bar{x}_2 = 34.5 \pm 4.5$
Conejo	: $\bar{x}_3 = 26.9 \pm 4.3$
Perro	: $\bar{x}_4 = 29.1 \pm 4.3$
Caballo	: $\bar{x}_5 = 30.0 \pm 4.4$
Bovino	: $\bar{x}_6 = 30.2 \pm 4.4$

Dando un valor de  $R=1.9$ ;  $X^2=(L-1)R=9.5$  (9.7 según Kimura<sup>124</sup>). Con cinco grados de libertad, la desviación de  $R$  de la unidad es significativa alrededor del 5%. Con estos resultados Kimura refuerza su conclusión de que el tiempo de generación (largo en humanos y corto en ratones) incide como factor importante sobre la velocidad de las tasas evolutivas. Esta actitud es más flexible que la sustentada durante el periodo "clásico" de la teoría neutral, cuando se negaba que éste (el tiempo de generación) fuese un factor significativo durante la evolución molecular. Otros autores<sup>22,225</sup> han reportado resultados similares, enmarcándolos dentro del modelo de evolución neutral.



Por el contrario, al excluir al cobayo ( y la nutria), la tasa de sustitución para las cinco líneas restantes -humanos, elefantes, borregos, cachalotes y conejos-, se obtiene un  $R=0.62$ , que indica una constancia elevada de las tasas evolutivas.

Kimura<sup>124</sup> concluye que ésto se debe a la pérdida de constricciones selectivas y a cambios en el ambiente molecular. Las mutaciones se acumulan en la insulina de la línea que conduce al cobayo ( y a la nutria ) a tasas muy elevadas.

Para refutar el argumento de Ayala<sup>9</sup>, de que las tasas evolutivas de la SOD se hacen progresivamente más bajas conforme son más remotas las líneas emparentadas, Kimura<sup>124</sup> toma el grupo de mamíferos -humano, rata , caballo y vaca- de la tabla IV de Ayala<sup>9</sup> para estimar R. Obtiene:

Humano	:	$\bar{x}_1 = 16.4 \pm 5.2$
Rata	:	$\bar{x}_2 = 13.0 \pm 5.0$
Caballo	:	$\bar{x}_3 = 19.2 \pm 5.4$
Vaca	:	$\bar{x}_4 = 13.0 \pm 4.9$

$R=0.59$ , sugiere una fuerte uniformidad de la SOD entre las líneas de mamíferos.

La opinión de Kimura<sup>124</sup> sobre el punto de vista planteado por Guillaspie<sup>74, 75, 76</sup>, es que le parece irrealista suponer que el número de episodios en las diferentes líneas -que habitan ambientes diferentes- sigan la misma probabilidad de distribución. A su vez

manifiesta que es muy discutible que al proceso sea dirigido por la selección natural. Argumenta que la selección natural es invocada arbitrariamente para explicar los resultados, mientras que se niegan todos los efectos de la tasa de mutación, del  $N_e$  y del coeficiente de selección (ec.  $k=4N_e s f A V r/g$ ). Por su parte asegura que desde el punto de vista neutral, las desviaciones del reloj molecular pueden explicarse suponiendo que la tasa de producción de mutaciones neutras es casi constante para una misma molécula dada entre líneas emparentadas.

Reconoce la existencia de otros factores -además de los aquí mencionados- que pueden interferir con la exactitud del reloj molecular evolutivo, tales como:

- La fijación de mutantes débilmente deletéreos durante los "cuellos de botellas" en las poblaciones (reducción de su  $N_e$ ).

- participación de mutaciones compensatorias en la evolución molecular

- fluctuaciones en el espacio neutral en el curso de la sustitución de mutantes

Puede notarse que Kimura le resta rigidez a su posición original sobre la teoría neutral, pero mantiene la idea central de que las tasas evolutivas a nivel molecular, son directamente proporcionales a las tasas de mutaciones neutras.

#### SOBRE EL EFECTO DEL TIEMPO DE GENERACION

Wu y Li <sup>225</sup> mediante técnicas de hibridación ADN-ADN de las

regiones codificadas de once genes de mamíferos, encontraron que en los roedores - ratón o rata - éstos evolucionan significativamente más rápido que en los humanos. La tasa de sustitución de nucleótidos en el linaje de roedores comparado con el linaje humano desde su divergencia es de 2.0 para las sustituciones sinónimas y 1.3 para las no sinónimas respectivamente. Los roedores también exhiben una mayor tasa de sustitución que los humanos en las regiones flanqueadoras 5' y 3' no transcritas. Wu y Li<sup>225</sup> explican las tasas elevadas de sustitución en roedores con relación a los humanos, en función de que los primeros tienen tiempos de generación cortos y tasas mayores de mutación, aunque la tasa de mutación parece depender en mayor grado del número de duplicaciones del ADN o ciclos celulares por unidad de tiempo en la línea germinal, que del número de generaciones por unidad de tiempo.

Britten<sup>22</sup> analiza los datos obtenidos mediante dos técnicas de investigación para el estudio y cuantificación de las diferencias interespecíficas de las tasas evolutivas. Halló diferencias significativas en las tasas de divergencia del ADN entre los distintos grupos taxonómicos comparados -la tasa de divergencia de *Drosophila*, roedores y erizos, de mar es cinco veces mayor que las de los primates y las aves.

A diferencia de Goodman y sus colegas<sup>78</sup>, Britten<sup>22</sup> no atribuye este retardo de las tasas evolutivas a la selección natural. Supone que las diferencias en el tiempo de generación no es la causa principal de las diferencias en las tasas de cambio del ADN.

Toma a las diferencias en el número de replicaciones del ADN en la línea germinal por año o a la tasa de mutación, como causas importantes de las diferencias en las tasas de cambio del ADN de líneas taxonómicas distintas\*, relacionadas con los cambios evolutivos de los mecanismos de reparación del ADN y los transposones como posibles factores del cambio en las tasas de mutación.

### SOBRE OTRAS CAUSAS

Takahata<sup>194</sup> plantea que las varianzas grandes pueden ser explicadas por un nuevo modelo de evolución neutral. Examina varias causas posibles que "inflan" la varianza. Acepta que mediante el procedimiento estadístico utilizado por Guilespie<sup>74</sup>, llamado "proceso puntual doblemente estocástico", resulta un cuadro evolutivo de periodos cortos de sustituciones rápidas seguido de periodos largos de calma. Pero no acepta su concepto de "reloj episódico" conducido por la selección darwiniana positiva. Takahata<sup>194</sup> da una interpretación distinta a los resultados del proceso puntual doblemente estocástico. Propone que el ritmo en las sustituciones está en función de la tasa de mutación deletérea en relación a las mutaciones que son estrictamente neutrales y del

---

\* Orula y sus colegas<sup>88</sup>, al estudiar la variación de regiones de ADN en erizos de mar, muestran que algunas fracciones del total de ADN de una sola copia son más variables que el promedio y tienen una tasa evolutiva más rápida, mientras que otras regiones son menos variables que el promedio y exhiben una tasa de cambio muy lenta. Señalan que esto apunta en el sentido de que la tasa de mutación es distinta en regiones diferentes del genoma de una especie, debido quizá a diferencias locales en los mecanismos de duplicación o reparación del ADN.

tamaño efectivo de la población. Señala que las mutaciones deletéreas pueden ser un factor más importante que las mutaciones neutras solamente cuando:

$$r_1 \gg r_0 \text{ y } N \ll 100 \exp(r_1/S)$$

$r_1$  = tasa de mutaciones deletéreas

$r_0$  = tasa de mutaciones neutras

S = presión de selección

Donde sólo las mutaciones que aparecen en la fase de cuello de botella (reducción drástica de  $N_0$ ) pueden acelerar la tasa de evolución a nivel molecular.

Aunque reconoce que este es un factor importante y que puede haber otros mas ( longitud de generación, alteraciones en los mecanismos de reparación, etc ). concluye que la varianza elevada probablemente es causada por cambios en el "espacio neutral" de las moléculas. El espacio neutral es entendido como la proporción de mutaciones neutras del total de mutantes. Su modelo asume que las tasas de sustituciones fluctúan a través de cambios en las constricciones selectivas, cuando toman lugar nuevas sustituciones, una después de otra.

Ohta matiza aún más la teoría neutral. En 1987<sup>67</sup> propone un modelo que de sus características más sobresalientes pueden señalarse:

- La heterogeneidad (genética) es menos dependiente del tamaño de la población que en la teoría neutral clásica (estrictamente neutral).

- Está de acuerdo con Fisher<sup>61</sup> quien señaló que los mutantes con efectos fuertes tienen menos probabilidad de ser ventajosos. Con la diferencia, por supuesto, de la importancia atribuida aquí a la deriva génica.

- En este modelo, a diferencia del clásico, se predice que la tasa evolutiva depende de la diversidad ambiental y del tamaño de la población. En la teoría neutral clásica, la tasa evolutiva es independiente de estos factores.

- Está de acuerdo con la teoría neutral clásica de evolución rápida en regiones de/o moléculas de poca restricción -fibrinopéptidos - y de lenta en los de restricción elevada -histona IV .

En este modelo, la probabilidad de fijación difiere en gran medida entre mutantes débilmente ventajosos y muy débilmente deletéreos .

Además de la diversidad ambiental y el tamaño de la población, otro factor que influye sobre la tasa evolutiva, según Ohta<sup>137</sup>, es la estructura molecular de la proteína o del ácido nucleico. Sugiere que algunas sustituciones débilmente deletéreas pueden ser, compensadas por otras sustituciones. Este aspecto fue estudiado por Kimura<sup>123</sup>, quien mostró que bajo ligamiento estrecho, algunos alelos considerablemente deletéreos pueden ser fijados en la población.

De acuerdo con esta teoría, las tasas evolutivas serán elevadas cuando el tamaño de la población se reduce (Wright<sup>220</sup>). Así, se espera que haya fluctuaciones en las tasas de sustitución, conforme se modifican los tamaños de poblaciones, y aquellas especies que han tenido más y/o mayores cuellos de botella que otras, tendrán también una mayor tasa evolutiva en todos sus loci.

Metodológicamente, es difícil distinguir este modelo del de los procesos episódicos propuesto por Gillespie<sup>74, 75, 76</sup>. Si la primera sustitución de mutantes ocurre por azar, mientras que el tamaño de la población permanece pequeño, podrían surgir sustituciones compensatorias que también pueden ser interpretadas como un episodio. Gillespie<sup>74, 75, 76</sup> supone que esto es debido a la selección natural positiva, mientras que Ohta<sup>167</sup> propone que al final de la primera sustitución conducida por deriva al azar, pueden promoverse sustituciones adicionales que compensen los efectos deleténeos de las otras. Esta interacción molecular puede ser también causa del aumento en la varianza observada (valores grandes de R).

Resumiendo lo hasta aquí discutido, parecería que independientemente de las modificaciones que se han dado en las teorías en pugna, el conflicto es: la evolución molecular es conducida preferentemente por la selección natural positiva, o por la deriva génica al azar de mutantes neutros o casi neutros. Planteada así la cuestión, la respuesta lógica sería tratar de cuantificar la importancia relativa de cada una de estas dos

fuerzas durante la evolución molecular. Enfocado el asunto de esta manera estaremos adoptando un punto de vista sobre el proceso evolutivo en general y la evolución molecular en particular, demasiado superficial y estrecho, que nos impide comprender que el problema presenta facetas y una profundidad que no han sido develadas por los métodos tradicionales de argumentos y contraargumentos. Para ello se hace necesario recurrir a una herramienta metodológica que es parte de una concepción más amplia y plural de la dinámica del mundo vivo, que aún está en construcción. Normalmente este punto de vista se ha esforzado en estudiar los fenómenos relacionados con la evolución a niveles superiores; digamos, a la formación de especies, géneros o familias. Esta concepción que encierra una visión jerárquica de la naturaleza viviente, se tratará de extender hacia un nivel inferior para intentar explicar lo que ocurre a nivel molecular.

#### CONCEPCION JERARQUICA DEL MUNDO VIVO

Con la intención de abrir una brecha en la intrincada red de propuestas y réplicas que se vierten en esta discusión, considero que como condición básica es imprescindible demarcar la arena donde se desenvuelven las entidades y procesos que son fuente y materia de análisis del presente trabajo. Para ello, me apoyaré y a la vez trataré de reforzar la nueva concepción jerárquica de la naturaleza viviente que hoy está emergiendo.

Eldredge<sup>54</sup>, Vrba y Eldredge<sup>108</sup>, Vrba y Gould<sup>109</sup>, Arnold y



Friscop<sup>6</sup>, Hull<sup>101, 102</sup>, entre otros, proponen que para el estudio y la comprensión del proceso evolutivo, es indispensable tomar en cuenta los distintos niveles de organización de los seres vivos. Dicho de otra manera, aceptar que las entidades que toman parte en este proceso (genes-organismos-especies), están organizados jerárquicamente.

Este planteamiento se sostiene en la premisa de que las entidades centrales que definen cada nivel de organización son individuos, los cuales poseen un comportamiento y características especiales que les permite ser protagonistas del fenómeno evolutivo. Y, sólo los individuos -aunque no necesariamente- son los únicos capaces de responder a la selección natural. Desde este punto de vista, la dinámica de cada nivel es discreta, no depende de la dinámica de los niveles adyacentes. Esto significa que cada nivel presenta cierta libertad con respecto a los demás, pero no es totalmente autónomo, ya que entre ellos se dan un gran número de interacciones particulares de naturaleza muy variada, que hay que descifrar. De esta manera, para el estudio de la evolución se requiere conocer los mecanismos de los procesos específicos de cada nivel, sin trasladar sus consecuencias mecánicamente a niveles distintos.

Esta concepción lleva implícita una crítica al modo de pensar, -y actuar- tradicional que de manera simple extrapola los mecanismos y procesos que actúan a niveles de organismos y poblaciones a planos de organización inferior y superior; como

sucede, por ejemplo, con la evolución molecular o en la macroevolución, donde se supone que el mantenimiento de la variabilidad genética en el primer caso y la especiación en el segundo son producto de la adaptación vía selección natural.

Este enfoque jerárquico de la evolución no surge de manera espontánea o repentina. Podemos encontrarlo ya, aunque de manera incipiente en Wright<sup>219, 220</sup>, Dobzansky<sup>40</sup> y Simpson<sup>185</sup>.

Lewontin<sup>138</sup> plantea que la variación, reproducción y herencia, son aspectos fundamentales de las entidades sujetas a evolución por selección natural. Las entidades consideradas por Lewontin como unidades de selección, van desde moléculas prebióticas, genes, células, pasando por organismos y poblaciones, hasta llegar a especies y *phyla*. Para Lewontin<sup>138</sup> estos niveles no están aislados de los demás, ni son totalmente autónomos. Por el contrario, existen entre ellos sutiles interrelaciones que hace falta conocer.

Ghiselin<sup>70, 71</sup> se basa en la lógica y la filosofía de la ciencia para afirmar que tanto los organismos, como las células y las especies son individuos. Considera que un individuo no necesita ser físicamente continuo.

Otro rasgo asignado por Ghiselin a los individuos es que no tienen intenciones. Se entiende por esto, que no hay propiedades suficientes para definir sus nombres.

Hull<sup>101, 102</sup> expone una visión jerárquica de las entidades y procesos evolutivos. No acepta el punto de vista tradicional que toma al gen como unidad de mutación, al organismo como la unidad de

selección y a la especie como unidad de evolución. Considera este aspecto como más complicado. Reconoce que los cambios genéticos pueden ir desde la alteración de un nucleótido, hasta la pérdida o ganancia de cromosomas -y juegos de cromosomas- enteros. Para él, la selección puede ocurrir en un amplio rango, de niveles (Lewontin 1970<sup>198</sup>), desde moléculas hasta especies. Acepta la propuesta de Ghiselin<sup>70, 71</sup> que toma a la especie como individuo en lugar de clase o agregado de cosas similares. Entiende al individuo paradigmático; que debido a nuestro tamaño y período de duración, se nos aparecen como unidades discretas, con una localización espacio-temporal bien definida y como tal únicos<sup>36</sup>.

Es Hull quien postula que no todos los individuos funcionan como unidades de selección, pero solamente éstos pueden ser seleccionados<sup>102</sup>.

#### ALGUNAS PROPIEDADES BASICAS PARA QUE UNA ENTIDAD SE COMPORTE COMO INDIVIDUO

1.- Tienen una delimitación espacio temporal, con un claro inicio, desarrollo y fin en el tiempo. Con origen, historia y un final bien definidos (Hull<sup>101, 102</sup>, Eldredge<sup>54</sup>).

2.- Una característica importante en la distinción entre los individuos de los grupos y clases lo constituye la propiedad cohesiva de sus partes (Hull<sup>101, 102</sup>, Eldredge<sup>54</sup>). Lo primero que se argumenta cuando una entidad no puede ser seleccionada, es que carece de esta propiedad.

Dawkins<sup>36, 37</sup> asegura que el genoma en su totalidad no funciona como unidad de selección, porque se desintegra durante la meiosis.

Mayr<sup>148</sup> por el contrario mantiene que:

"Los genes no son las unidades de la evolución, ni son como tal, los blancos de la selección. En su lugar los genes están enlazados juntos en complejos adaptativos balanceados"

En otros términos, los genes para Mayr, van ligados estructuralmente dentro de los cromosomas y todos en conjunto se distribuyen durante la meiosis y el genoma actúa como un todo.

Ya Simpson<sup>187</sup> había expuesto que en principio, las moléculas duplicativas se diferencian entre si por la tasa o eficacia para la duplicación, pero la unidad de selección no es la molécula duplicativa sino el sistema como un todo. Los cambios evolutivos se registran a nivel genotípico o informacional, pero quien sufre el efecto de la selección es el fenotipo -del organismo- y quien evoluciona es la población, no el individuo -organismo para Simpson.

A niveles por encima de organismos, digamos poblaciones y especies, Dawkins<sup>36</sup> los considera como:

"nubes en el cielo o tolvanera en el desierto"

Mientras que para Eldredge y Gould<sup>55</sup>, todos estos son sistemas homeostáticos "maravillosamente bien amortiguados para resistir y mantener la estabilidad en la fase de influencias perturbadoras".

Las opiniones sobre este punto indican su importancia para caracterizar a una entidad como individuo.

### 3. Cohesividad interna de sus partes

El principal elemento que mantiene la unidad interna de las partes que conforman un individuo, es su organización y no la similitud entre ellas<sup>102</sup>. Pero no cualquier tipo de organización interna puede hacer que una unidad funcione como individuo. Por ejemplo: la organización característica de los átomos de oro -o cualquier otro elemento- que le dan su limitación espacio temporal, no bastan para hacer del oro un individuo. Es necesario que la organización además de estructural sea funcional. Por el término funcional, Hull<sup>102</sup> entiende la capacidad que tiene todo individuo, como unidad de selección de replicarse e interactuar con el ambiente.

4.- Capacidad de "hacer más" de sí mismos y de interactuar con el ambiente. Dawkins<sup>37</sup> utilizó por primera vez el término de replicador para conceptualizar de manera general a las entidades que funcionan como unidades de selección. La replicación por sí misma es insuficiente para que se presente la evolución por selección natural. Es necesario, además, que ciertas entidades interactúen con su ambiente -interactores para Hull<sup>102</sup>- de tal forma que haya una desviación en su distribución en generaciones posteriores.

En Dawkins<sup>37</sup>, un replicador cumple con ambas funciones: produce copias de sí mismo e influye en su propia supervivencia y la supervivencia de sus descendientes.

Hull<sup>102</sup> sostiene que estas dos propiedades inherentes están

separadas en niveles distintos de organización. Los replicadores no solo producen entidades similares, sino también entidades que interactúan con sus ambientes.

Eldredge<sup>54</sup> propone el concepto de "hacer más" elementos de sí mismos, en lugar del término de "replicador" de Dawkins<sup>37</sup>, para señalar que los codones hacen más codones, los genes hacen más genes, los organismos más organismos, etc.

5.- Vrba y Gould<sup>100</sup> añaden a la lista, el que todo individuo tiene caracteres agregados, que resultan de las propiedades inherentes de sus partes y caracteres emergentes que resultan de la organización de subpartes. Exponen que los individuos pueden ser sujetos a la selección de algún nivel por los caracteres que ellos poseen, sólo si estos caracteres son emergentes y heredables.

## INDIVIDUOS A NIVEL MOLECULAR

Como buenos candidatos de individuos a nivel molecular tenemos:

- Codón.
- Exón.
- Secuencias no codificadoras (intrón, regiones espaciadoras y pseudogenes).
- Cistrón.
- Elementos genéticos trasponibles (secuencias de inserción, trasposones y pásmidos).
- Cromosomas.
- Genoma.
- Sistema genético.

## INTERACCION ENTRE NIVELES

Una teoría biológica general no es simplemente un conjunto de descripciones correspondientes a cada uno de los niveles. Si bien es cierto que deben conocerse los hechos de cada nivel, también es cierto que esto no es suficiente. Dentro de las fronteras de un mismo nivel, el lenguaje crece en precisión y alcanza una mayor formalización, pero a su vez, tiende a hacerse incompatible con el lenguaje de los niveles próximos inmediatos. Por lo tanto, para abarcar el fenómeno en su totalidad, es necesario además de conocer, en detalle y con profundidad lo que ocurre en cada nivel, establecer distintas interacciones que se dan entre sí. De este modo, la jerarquía expande las causas potenciales del

nacimiento-muerte diferencial ("sorting") de dos maneras importantes. La primera se refiere a que el nacimiento-muerte diferencial puede ocurrir activamente entre los individuos de todos los niveles. La segunda considera que los niveles interactúan. Los eventos de un nivel propagan sus efectos a otros niveles. Las causas fluyen de un nivel inferior a otro superior y viceversa. Esto puede exponerse de la forma siguiente:

1.- Interacción carácter-ambiente en el nivel focal: uso convencional de la selección.

Normalmente se acostumbra estudiar desde este ángulo el nacimiento y muerte diferencial de las entidades biológicas y sus causas se buscan en el mismo nivel. Como ejemplos conocidos se pueden citar:

-A nivel inferior, tenemos la teoría sobre selección de elementos no codificadores, como "ADN egoista", planteada por Doolittle y Sapienza<sup>42</sup> y Orgel y Crick<sup>100</sup>, que contempla la multiplicación de secuencias genómicas que no tienen expresión fenotípica, cuya única función es aparentemente su propia supervivencia.

Doolittle y Sapienza<sup>42</sup> se refieren a este fenómeno como "selección no fenotípica", para dar a entender que entre las secuencias mutantes se presenta una selección a nivel de ADN.

-A nivel de organismo. Nivel clásico donde se han hecho la mayor parte de los estudios sobre la selección natural.

-A nivel de especie. Teoría propuesta por Stanley<sup>100</sup> para explicar la evolución de los taxa superiores



En esta teoría la selección natural actúa sobre las especies de una manera similar a como lo hace sobre los organismos en las poblaciones. A este nivel las especies son análogas a los organismos. La especiación es considerada un evento aleatorio lo mismo que las mutaciones, por lo cual, sostiene que la macroevolución está desacoplada de la microevolución.

2.- Interacción carácter-ambiente a niveles superiores. Causas con efectos descendentes de nacimientos y muertes diferenciales a nivel focal.

Aquí los agentes causales ocurren en niveles superiores y sus efectos alcanzan los niveles inferiores y provocan una distribución diferencial de las entidades del nivel focal.

La relación descendente puede darse de dos maneras distintas:

- Algunos procesos de nacimientos y muertes diferenciales entre individuos a nivel superior inevitablemente, producirá reproducción diferencial entre entidades de niveles inferiores. Por ejemplo: las tasas diferenciales en la reproducción de cromosomas, como en segregación distorsionada, pueden causar cambios en la variación en el número de copias de algún gen.

- Las propiedades estructurales emergentes de un individuo de nivel superior pueden causar reproducción diferencial de las entidades o partes que lo conforman. Por ejemplo: en algún caso, el tamaño y separación de las poblaciones, conduce a la fijación de mutantes en contra de la selección natural.

3.- Interacción carácter-ambiente a niveles inferiores. Causas

con efectos ascendentes en la reproducción diferencial a nivel focal.

El principio de causación ascendente en el cual "la reproducción diferencial no es selección" fue discutido por Vrba<sup>196.197</sup> bajo el término "hipótesis de efecto" en macroevolución.

Vrba<sup>196.197</sup> sugiere que los efectos pueden extenderse hacia arriba, y cruzar interfases jerárquicas. Bajo la selección orgánica pueden producirse modelos de diversificación de especies así como también, tendencias a largo plazo en la divergencia.

La multiplicación diferencial de las especies, o sus distintas tasas de especiación y extinción, son explicadas por Vrba<sup>196.197</sup> como un efecto de la selección orgánica en el sentido darwiniano. Lo importante de esta propuesta es que la selección sobre la adecuación del organismo puede ser una fuerza que "incidentalmente"

conduzca las tasas de especiación. "Incidentalmente" porque la selección no ocurre para promover especiación.

Un ejemplo documentado donde los sucesos se presentan en un nivel inferior y sus efectos se hacen sentir a niveles superiores, son las llamadas mutaciones "homeóticas", que transforman ciertas regiones específicas del cuerpo de la mosca *Drosophila* en otras durante su desarrollo embrionario. Los genes con efectos homeóticos estudiados en *Drosophila melanogaster* se distribuyen en dos grupos: el complejo Bitorax que agrupa varios loci génicos que controlan durante el desarrollo ontogénico la mayoría de los segmentos del

cuerpo-torácico posteriores y abdominales<sup>13d</sup> y el complejo Antennapedia que abarca una secuencia de ADN larga, con intrones y exones<sup>op</sup>.

Se sabe que moscas *Drosophila* homocigotas para  $bx^3$  y  $pbx$ , dos alelos mutantes del complejo Bitorax tienen cuatro alas en vez de dos y carecen de los dos alterios. En lugar de los alterios se forman alas<sup>135</sup>. El complejo antennapedia comprende genes que determinan las estructuras adultas de la cabeza y de los segmentos torácicos anteriores. El mutante Nasobemia perteneciente a este grupo tiene dos patas en la cabeza en vez de antenas<sup>08</sup>.

Se ha propuesto que estos mecanismos moleculares extienden sus efectos más allá del fenotipo organizmico. Se sugiere que las mutaciones en genes del complejo antennapedia pudieron ser la causa del origen de los artrópodos a partir de los anélidos\*. Han sido considerados también como algunos de los mecanismos moleculares que ayudan a explicar la teoría propuesta e impulsada por Gould y Eldredge<sup>55, 63</sup> -ampliamente debatida- que se conoce como "equilibrio puntuado" o "equilibrio intermitente", la cual sostiene que los cambios durante la microevolución son insuficientes y de naturaleza distinta a los que dan lugar a la macroevolución. De acuerdo a esta teoría el proceso de formación de nuevas especies y taxa mayores, a diferencia de la idea clásica neo-darwinista, no es un proceso

---

\* Para una mayor información ver a D. J. Futuyma, 1979, Evolutionary Biology, Ciencias, Por una educación popular, Cap. XIV, The origin of evolutionary Novelities, Pags. 396-416.

gradual, sino que se presentan períodos explosivos de especiación relativamente breves -en la escala geológica-, seguidos de largos estados de calma.

Un ejemplo que ilustra con claridad la interacción entre varios niveles, lo constituye el trabajo de Lewontin<sup>197</sup> publicado en 1962, sobre el comportamiento del gen *t* en *Mus musculus*.

La población de gametos producidos por el heterocigoto contiene alrededor del 85% de gametos con el gen *t*. A este nivel puede decirse que hay reproducción diferencial a nivel gamético en favor del gen *t*. Pero los machos homocigotos (*tt*) son estériles y la frecuencia del *t* es reducida por la selección a nivel de organismo.

Estas dos fuerzas ejercen presiones selectivas en direcciones opuestas en cada nivel -gamético y organismico- y podrían establecerse con una frecuencia de equilibrio de 0.70. Sin embargo, en una colonia grande la frecuencia observada fue de 0.36. Al usar programas de simulación por computadora, Lewontin<sup>197</sup> encontró que la diferencia puede ser explicada si la población grande es subdividida en demos pequeños -de alrededor de dos machos y cuatro hembras- donde actuaría además de la selección natural, la deriva génica. Por deriva génica algunos demos pierden el alelo *t* y persisten; otros en cambio, pueden fijar el alelo *t* y tener puros machos estériles. Tales demos estarán destinados a desaparecer y darán un cuadro similar al propuesto por Wright<sup>220, 224</sup>. La desaparición de los demos con elevada frecuencia del alelo *t* reduce su frecuencia en la población como un todo.

En este caso, encontramos que los agentes causales pertenecen a tres niveles: el gen, el organismo y el demo. Sus efectos se entrecruzan. La reproducción diferencial a nivel de organismo -machos tt- se ve afectada por el nivel inferior de segregación distorsionada del gameto t, y por el tamaño y la estructura de la población a nivel superior, y da lugar a una fuerza no determinista -deriva génica- que contribuirá a conformar las características genéticas de la población total o especie.

### LO DETERMINISTA Y LO ALEATORIO

Es evidente que no se trata aquí de resolver la vieja cuestión filosófica del azar-determinismo. Se pretende simplemente señalar que desde una concepción jerárquica del proceso evolutivo se asignan connotaciones distintas al significado determinista o aleatorio de los agentes causales. El término "azar" puede ser usado en más de un sentido para descifrar los fenómenos evolutivos. Pongamos un ejemplo conocido:

Comunmente se hace el señalamiento de que las mutaciones son eventos "al azar" y constituyen la materia prima de la evolución. Se sabe que al considerarse los niveles físico-químicos del gen, las mutaciones no son al azar. Obedecen a una serie de causas que son independientes de la selección sobre los organismos, pero mantienen sus propiedades de origen, distribución, inserción y expresión en el fenotipo. Por supuesto que todos entendemos que lo "aleatorio" de las mutaciones se refiere a que su ocurrencia es

independiente de los requerimientos adaptativos del fenotipo. Pero, desde el punto de vista de las jerarquías esto no es suficiente. Gould y Vrba<sup>84</sup> acuñaron el término "exaptación" para denominar las características que aparecieron por una razón y fueron captadas fortuitamente por la selección natural para otras funciones. Originalmente el término exaptación se restringía a características que aparecieron en un nivel y más tarde fueron coaptadas para funciones diferentes del mismo nivel. Por ejemplo: las plumas que aparecieron por termorregulación en las aves y que después fueron utilizadas para el vuelo son una exaptación a nivel de organismo. Bajo la perspectiva de las jerarquías<sup>100</sup>, la extensión de las exaptaciones se amplían, debido a que la causación ascendente y descendente pueden conducir a nuevas exaptaciones.

Desde este punto de vista, las mutaciones que aparecen por sus propias razones en su nivel particular y posteriormente afectan al fenotipo de una manera que la selección favorece a los organismos que las portan, son exaptaciones a nivel de organismo. Dicho de otra forma, lo aleatorio o determinista a nivel focal puede tener otro carácter si se toma en consideración que los efectos de un agente causal cualesquiera pueden cruzar las fronteras interfásicas de los niveles que conforman el sistema jerárquico.

Veamos un ejemplo distinto: la teoría conocida como "selección de especies"<sup>100</sup> se diferencia de la Síntesis Moderna en que sostiene que la micro y la macroevolución son dos procesos que están desacoplados. Para la Síntesis, la micro y la

macroevolución son dos procesos similares donde la microevolución extendida por largos periodos de tiempo produce la macroevolución. En cambio para la teoría de la selección de especies la microevolución y la macroevolución son dos procesos distintos. El primero no puede explicar el último. Aquí, los eventos de especiación no son originados directamente por la selección que actúa a nivel de organismo. Esto se explica si se considera que la selección natural darwiniana opera sobre las adaptaciones que promueven sucesos relacionados con la reproducción y/o supervivencia de los organismos más no para producir mecanismos de aislamiento reproductivo que conducirán a la especiación. Desde este ángulo, si se contempla a la macroevolución como nivel focal, la formación de nuevas especies es un proceso aleatorio, originado indirectamente por la selección natural que actúa de manera determinista a nivel inferior de organismo que expande sus efectos hacia arriba a nivel de especie.

#### NIVEL MOLECULAR

Apoyándonos en la concepción jerárquica del proceso evolutivo, se está en condiciones de comprender lo que epistemológicamente está ocurriendo a nivel molecular y de evaluar cuáles son sus repercusiones en la teoría evolutiva en su conjunto.

Ya Hunkapiller y sus colegas<sup>103</sup>, lo mismo que Campbell<sup>24</sup> en 1982 se esforzaron por elaborar un cuadro que mostrara que el universo molecular está organizado también jerárquicamente. Para

ellos<sup>103</sup>, las entidades individuales van desde los exones que se barajan para codificar proteínas con multidominios funcionales, hasta diversas baterías de genes que participan en el control del desarrollo ontogenético del organismo y originan un rápido y extensivo cambio en el genotipo.

Resulta evidente que la cantidad de información que hasta nuestros días se ha acumulado sobre el terreno molecular es imposible de explicarse únicamente a partir de la deriva génica y/o selección natural.

En discusiones vertidas recientemente en torno a la teoría neutral y al papel que juega la selección natural, se demuestra que hace falta una visión más plural, menos restringida, que incorpore toda la gama de eventos y sucesos que a nivel molecular están ocurriendo, para dar con una explicación sin las limitaciones propias de las tradicionales, que hasta hoy han predominado.

Por ejemplo: en 1987 Greenough y Harvey<sup>86</sup>, basándose en los datos de Hudson y sus colegas<sup>100</sup> señalan que los niveles de polimorfismo, encontrados en el locus ADH (alcohol deshidrogenasa) y sus regiones flanqueadoras 5' en *Drosophila* son inconsistentes con la teoría neutral. Las comparaciones interespecíficas entre *Drosophila melanogaster* y su especie hermana *Drosophila sechellia* revelaron niveles de divergencia muy similares en el locus ADH y la región flanqueadora 5'. Sin embargo, se encontró que el polimorfismo silencioso del locus ADH es alrededor de cuatro veces mayor que en la región flanqueadora 5'. De acuerdo a la teoría



neutral se supone que la región flanqueadora y los sitios silenciosos son relativamente inconstreñidos. Es de esperar por tanto, que ambos resultados -en polimorfismos- sean aproximadamente los mismos, cosa que no ocurre.

Se encontró también que la región flanqueadora 3' muestra sólo una tercera parte del polimorfismo hallado en el locus ADH. Además, de los tres exones que codifican esta secuencia, uno solo contiene casi todos los cambios en a.a. que distinguen a las regiones comparadas. Greenough y Harvey<sup>85</sup> concluyen que este exceso de polimorfismo en el locus ADH en relación a las regiones flanqueadoras solo puede ser mantenido por la selección darwiniana.

Kreitman y Aguadé<sup>132</sup> ya habían señalado en 1986 que las diferencias en los niveles de divergencia intraespecífica entre las regiones flanqueadoras y el locus ADH son inesperadas de acuerdo al modelo de evolución neutral. Consideran como explicación tentativa de este polimorfismo a la selección balanceadora.

Se ha expuesto también en varias ocasiones la existencia de la coevolución a nivel molecular, sobre la observación de que el complejo de la polimerasa I de una especie no puede transcribir al ADNr de otra<sup>5, 47</sup>. Kohorn y Rae<sup>131</sup> demostraron incompatibilidad interespecífica entre el complejo de polimerasa I de *Drosophila melanogaster* y el ADNr de *Drosophila virilis*, *in vitro*. Dover y Flavel<sup>47</sup> consideran que el inicio de esta incompatibilidad no puede ser explicado solo por deriva génica.

Estas observaciones -y otras más que puedan surgir- no ocultan

los hechos en pro de la teoría neutral, de donde se extrae como conclusión que a nivel molecular existen toda una constelación de entidades y sucesos de naturaleza multivariada que conforman un universo particular.

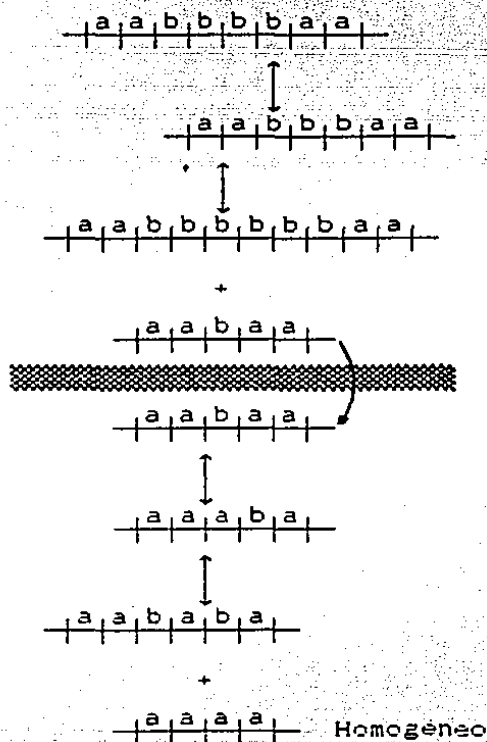
Por eso, se requiere de una teoría más amplia, que libere a los los agentes causales de los límites de la deriva génica y la selección natural. O en todo caso, que la discusión no se reduzca solo al aspecto cuantitativo que de manera simplista reduce el problema a tratar de medir la importancia relativa de la selección-deriva, excluyendo de antemano a otras fuerzas deterministas o estocásticas procedentes de este o de otros niveles jerárquicos adyacentes.

#### CONDUCCION MOLECULAR Y EVOLUCION CONCERTADA

En 1982, Dover<sup>43</sup> expuso -de manera brillante- que el punto de vista que contempla al ADN como una entidad pasiva impide ver a otros mecanismos distintos del duo tradicional selección-deriva que conducen a la fijación de mutantes dentro y entre especies. Dover<sup>43, 44</sup> propone un proceso adicional conocido como "conducción molecular" ("molecular drive") que recoge el comportamiento dinámico interno del genoma -de eucariotas-. originado por la presencia de elementos transponibles, conversión génica, entrecruzamiento desigual y pérdida o ganancia de pequeñas unidades repetidas -"slippage"-, que operan frecuentemente de manera simultánea dentro de una región de ADN, siendo potencialmente capaces de acelerar,

retardar o mantener constantes las tasas de diferenciación de ADN entre poblaciones. (Figs. 14, 15, 16 y 17)

A. Entrecruzamiento desigual



B. Conversión génica

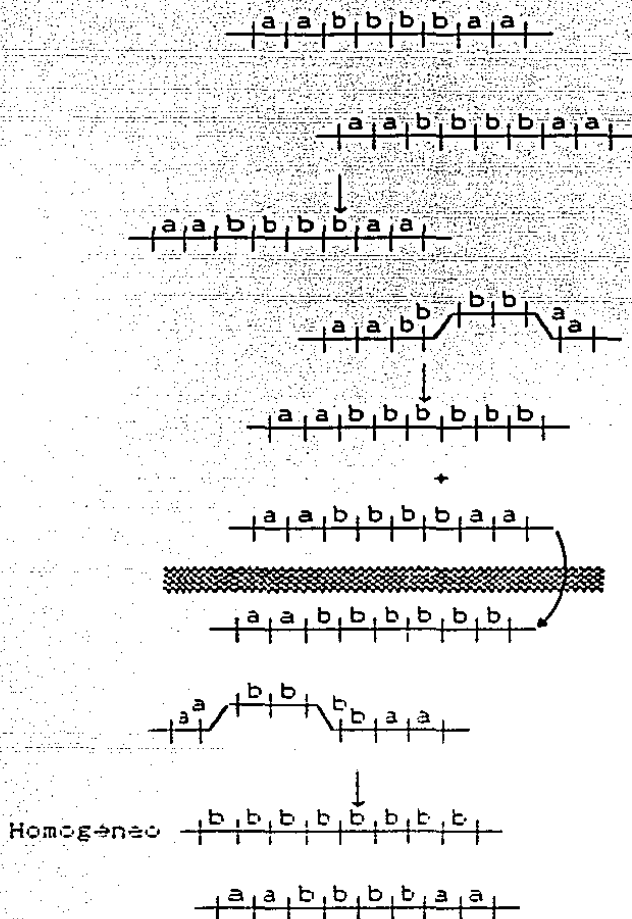


Figura 14: Eventos meióticos en dos generaciones (separadas por la barra), ilustrando los efectos del entrecruzamiento desigual (A) y conversión génica (B) en una familia que incluye dos secuencias variantes, a y b. Los cromosomas en la población difieren en la distribución de a y b. Se altera un cromosoma en la primera generación, seguido de una segunda recombinação (flecha curva) cuando una segunda recombinação o evento de conversión génica homogeneiza la familia génica (adaptado de Arheim).

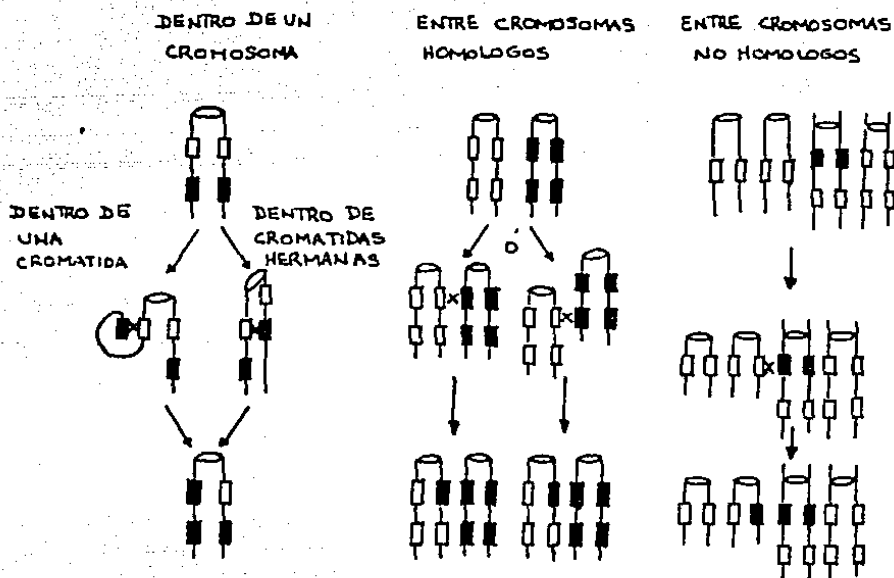


Figura 15: Posibles modos de conversión génica. Las cajas en cada cromátida representan secuencias que son suficientemente similares como para aparearse; las cajas oscuras y blancas representan secuencias nucleótidas variantes; las cruces representan eventos de conversión génica. En la conversión génica no desviada, una blanca podría ser convertida a oscura tan frecuente como a la inversa; en la conversión génica desviada, la conversión a una secuencia (por ejemplo de blanca es convertida a negra, como es mostrada aquí) es más frecuente. Estos eventos ocurren tanto en meiosis como en células somáticas (ilustración adaptada de Futuyama 1985 ed. por "Ciencias por una educación popular")

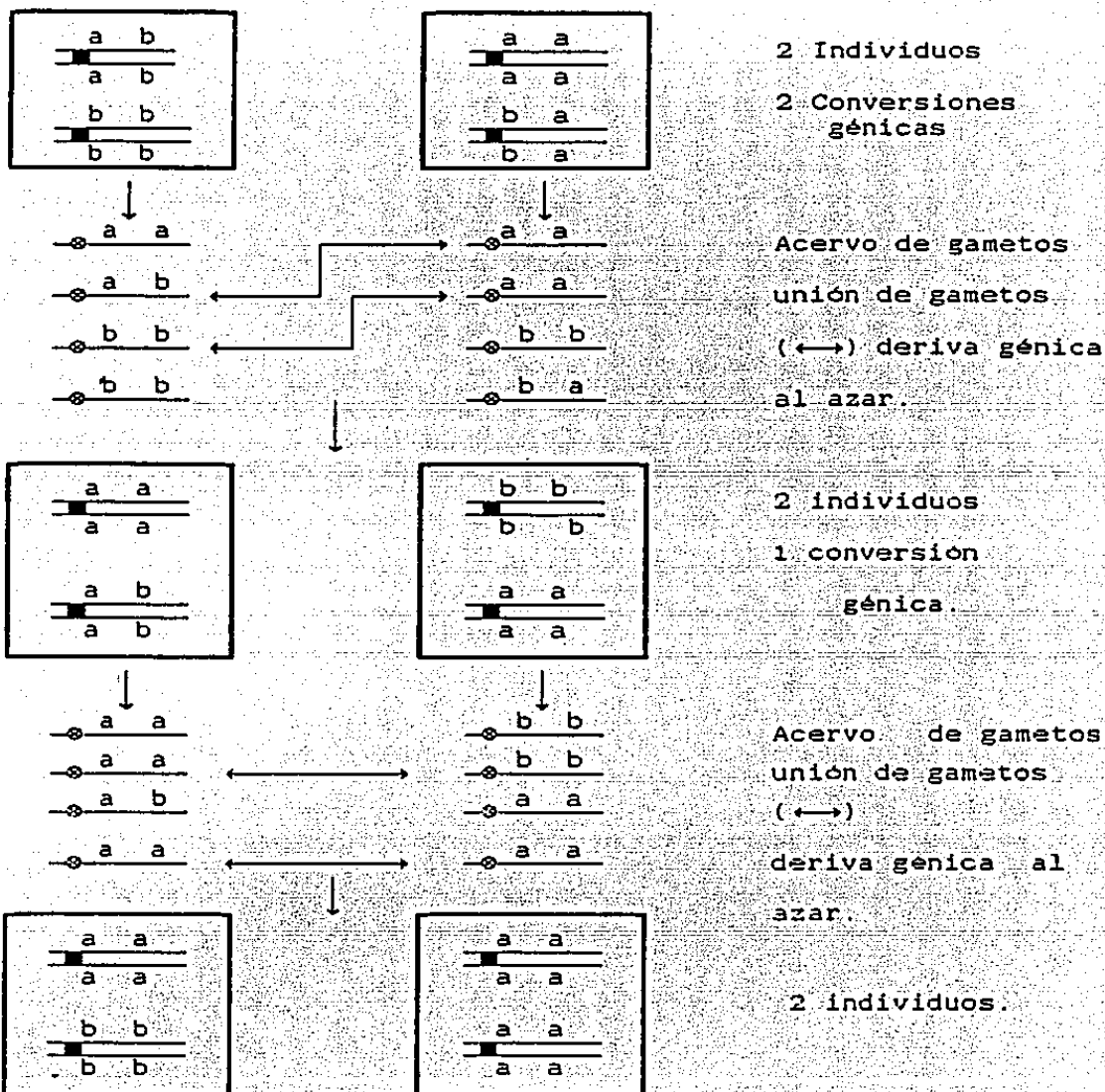


Figura 16: Efectos de la conversión génica intracromosómica y la deriva génica al azar. Esta ilustración muestra que la identidad promedio de las copias en el mismo cromosoma incrementan (hacia una identidad completa), pero la población tiene diferentes ordenamientos (adaptado de Futuyma 1985 ed. "Ciencias por una educación popular").

Con el concepto de "evolución concertada" Otha y Dover<sup>171</sup> y Arnheim<sup>5</sup> describen la observación general que indica la existencia

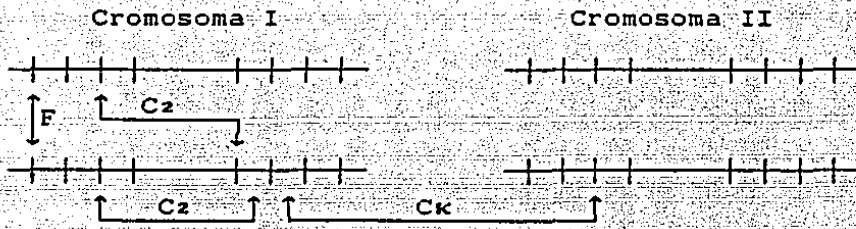


Figura 17: Digrama que muestra el coeficiente de identidad.  $f$  es el coeficiente de identidad para genes alelos;  $c_1$  para genes no alelos sobre el mismo cromosoma;  $c_2$  para genes no alelos en cromosomas homólogos y  $c_k$  para genes en cromosomas no homólogos (conducción molecular y genética de poblaciones).

de ciclos continuos de reemplazamiento de familias multigénicas (por ejemplo los genes de inmunoglobulinas<sup>163</sup>, la familia Alu en primates<sup>164</sup> o el complejo mayor de histoincompatibilidad entre humanos y ratón<sup>165</sup>), por nuevos genes mutantes, independientemente de su número, distribución cromosómica y función. Se ha observado que tales familias multigénicas muestran una elevada homogeneidad dentro y entre individuos de la misma especie y una gran heterogeneidad entre individuos de especies diferentes (figura 18).

La "conducción molecular" es un proceso genético que intenta

explicar los patrones observados en las tasas de divergencia del ADN -evolución concertada- basado en mecanismos de intercambio no recíproco de cromosomas, sin excluir las consideraciones de la deriva génica y la selección natural. Es consecuencia de pérdidas y ganancias continuas de ADN que causan pequeños y persistentes patrones de segregación no mendeliana, que en su momento pueden promover, la dispersión de variantes de ADN durante largos períodos de tiempo a través de una población sexual<sup>43, 171</sup>. Estos mecanismos originan continuas fluctuaciones entre miembros de una familia

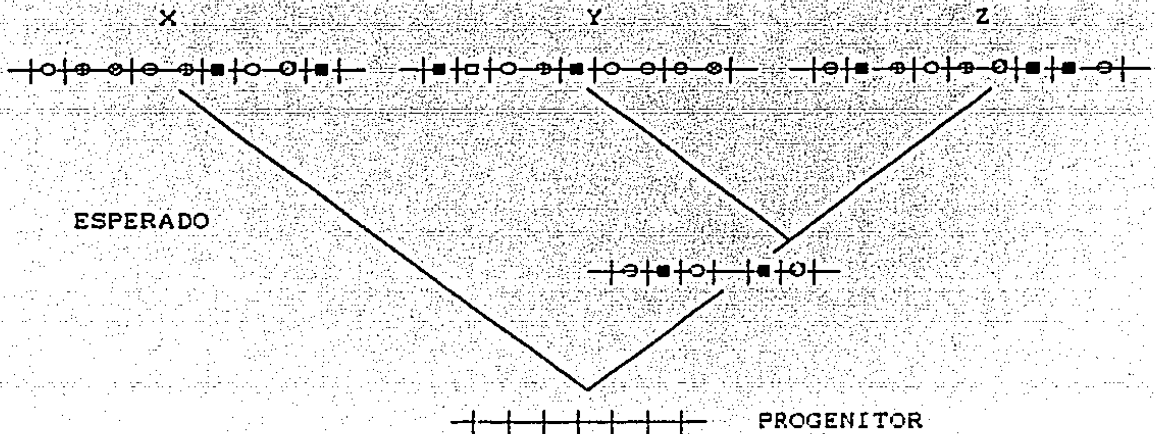


Figura 18: Representación esquemática de los patrones de variación esperada y observada en una familia de secuencias formada por las especies X, Y y Z. Si cada uno de los miembros es libre de evolucionar independientemente, entonces el coeficiente de identidad entre dos miembros escogidos al azar dentro de una especie se espera que sea el mismo que para dos miembros escogidos entre especies. El patrón observado revela un alto grado de homogeneidad dentro de una especie y diversidad entre especies. Este patrón observado es conocido como "evolución concertada" dirigida por mecanismos genéticos llamados "conducción molecular" (adaptado de Dover<sup>43</sup>).

durante el tiempo de vida de un organismo, promoviendo la dispersión de uno u otro variante génico a través de una familia -homogeneización- y, eventualmente a través de toda la población -fijación-.

La genética de tales familias multigénicas es diferente de la genética mendeliana de genes de una sola copia y de los sistemas poligenéticos, en que sus miembros no son unidades de mutación, segregación y evolución completamente independientes.

Mediante modelos matemáticos Ohta y Dover<sup>171</sup> demuestran que el cambio y la composición genética de una población con respecto a una familia multigénica, dirigido por la fuerzas internas de la conducción molecular, es análogo al efecto de la selección externa sobre un carácter poligénico -un cambio gradual en la media de la población mientras mantiene una pequeña varianza en muchas generaciones. Existe, sin embargo, una distinción muy importante entre los dos sistemas: en ausencia de selección, cada locus individual de un sistema poligenético evoluciona independientemente. Algunos alelos pueden alcanzar algún valor de equilibrio, fijarse o perderse por deriva génica. En cambio los loci de una familia multigénica no evolucionan de manera independiente, en el sentido de que, si un solo variante alélico llega eventualmente a ser fijado, será dispersado en todos los loci del genotipo. Por lo tanto, en contraste con un sistema poligenético, una familia multigénica puede cambiar como un todo. Modifica la composición de un número extremo de  $n$  genes  $A$  por



individuo a otro numero extremo de  $n$  genes  $a$  por individuo en todos los loci. Dicho de otro modo, toda la familia multigénica se comporta como una unidad evolutiva que evoluciona "en concierto". Por lo tanto, puede afirmarse que la conducción molecular es un proceso distinto e independiente, propio de este nivel, que extiende sus efectos hacia otros niveles superiores. Exponiéndolo desde el punto de vista jerárquico tendremos:

I Nivel. Población de secuencias. A este nivel los mecanismos de reemplazo -"turnover"- del material genético pueden ser un proceso con efectos distintos al dño deriva-selección. Por ejemplo: la conversión génica que significa una segregación desigual de los cuatro productos meióticos como resultado de una mala reparación, ocurre entre genes ordenados en tandem, dispersados sobre la misma cromátida, sobre cromosomas homólogos o sobre cromosomas no homólogos; puede no mostrar desviación, es decir, un gen  $A$  se convierte en  $a$  y viceversa con la misma probabilidad -proceso estocástico distinto a la deriva. Por el contrario, puede darse el caso de que la conversión sea desviada o "direccional": digamos que la probabilidad de que un gen  $A \rightarrow a$  es distinta a la de  $a \rightarrow A$  -proceso distinto de la selección-

II Nivel. Lo constituye la población de cromosomas. En un grupo de individuos con reproducción sexual será  $2nN_e$ . Estos son considerados como un acervo o población de cromosomas con una distribución al azar durante la meiosis y una fusión al azar de los

gametos.

III Nivel. Lo conforma la población de organismos diploides. Sus características son el tamaño y estructura de la población.

IV Nivel. Nivel de especie. Si se considera una familia de genes o secuencias no codificadoras que afectan el desarrollo ontogenético de algún organismo. Si la tasa de homogeneización es alta, al maximizarse la cohesividad genotípica y fenotípica dentro de una población pueden maximizarse también las discontinuidades entre poblaciones. Si estas discontinuidades afectan el sistema reproductivo, pueden desarrollarse mecanismos de incompatibilidad o aislamiento reproductivo y formar nuevas especies de un modo accidental (Dover<sup>43</sup>) en períodos de tiempo relativamente cortos.

Bajo la concepción jerárquica, un mismo mecanismo puede tener efectos distintos o aparentemente encontrados cuando expande su acción a través de las fronteras interfásica de niveles adyacentes. Por ejemplo. La conservación y divergencia de secuencias pueden ser, ambas, producto de los mismos mecanismos de reemplazamiento desviados. (Fig. 19).

Dos de los mecanismos que pueden ser desviados en términos de que una variable particular tiene mayores probabilidades de ser amplificada sobre el resto, son la transposición y la conversión génica. Aunque las bases moleculares que favorecen a una secuencia sobre otra son aún desconocidas (Dover<sup>44</sup>). La misma desviación en favor de un variante dado puede estar implicada tanto en la divergencia como en la conservación de secuencias entre especies. "representando dos lados de la misma moneda"<sup>44</sup>.

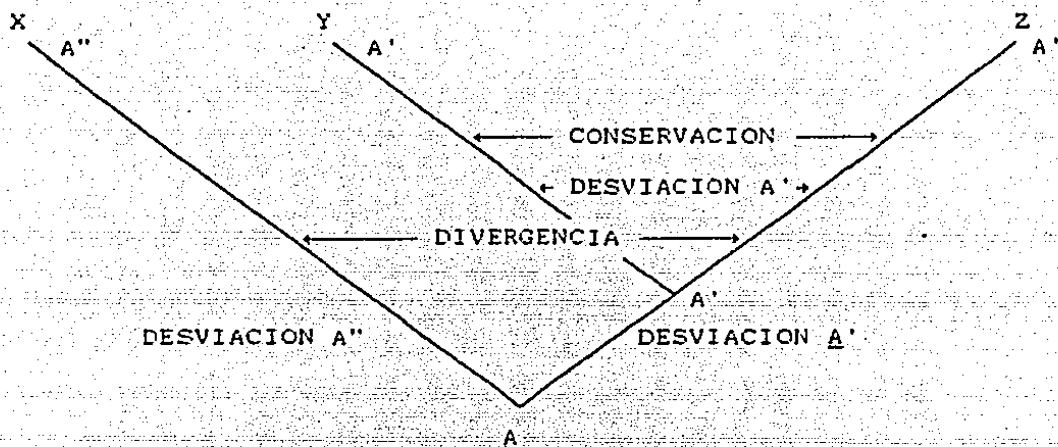


Fig. 19: Explicación en el texto (Adaptado de Dover<sup>44</sup>)

En la fig. 19 una desviación inicial -por ejemplo, desviación en la conversión- en favor de A' en el linaje que conduce a las especies Y y Z y de A'' en el linaje que conduce a X puede acelerar la tasa de divergencia entre dichos linajes. En cambio, la misma conversión desviada (A'), operando subsecuentemente a la bifurcación de las líneas Y y Z, conduce a que las especies de Y y Z retarden su tasa de divergencia debido a que muchos nuevos variantes serían convertidos a la forma A'. La divergencia o conservación producto de la desviación a nivel molecular depende del punto filogenético de comparación y puede ser válido para genes de una copia -dos alelos- o para una familia multigénica (A<sub>n</sub>)<sup>T</sup> Dover<sup>44</sup>.

Los aspectos cuantitativos de la conducción molecular para los primeras tres niveles han sido estudiados ampliamente por medio de los métodos de la genética de poblaciones, entre otros por: Ohta<sup>163, 166</sup>; Ohta y Dover<sup>171</sup>; Charlesworth y Charlesworth<sup>20</sup>; Nagylasky<sup>158</sup> y Brookfield<sup>28</sup>. La importancia de la conducción molecular como un posible mecanismo de especiación fue propuesta por vez primera por Dover<sup>49</sup>, Rose y Doolittle<sup>180</sup> al pasar revista a todos los posibles mecanismos que a nivel molecular pueden ser capaces de incidir significativamente en la producción de aislamiento reproductivo y de conducir a la especiación, hacen hincapié en la "evolución concertada" como uno de ellos. Hay que decir que Gould<sup>70, 80, 81</sup>, Gould y Eldredge<sup>83</sup>, Eldredge y Gould<sup>55</sup> y Stanley<sup>101</sup> ya habían elaborado modelos de especiación de la clase señalada por Dover<sup>49</sup>, quienes asumen que los principales cambios evolutivos requieren algo más que la acumulación gradual de mutaciones que afectan genes individuales.

#### TEORIA NEUTRAL, EVOLUCION CONCERTADA Y CONCEPCION JERARQUICA

Con esta serie de elementos, retomaremos el hilo de la discusión a partir de las críticas vertidas por Greenough y Harvey<sup>86</sup> y Kreitman y Aguadé<sup>192</sup> hacia la teoría neutral, sobre la base que el exceso de polimorfismo encontrado en el locus Adh en relación a sus regiones flanqueadoras es una prueba en pro de la teoría neutral.

Considero que si bien es cierto que el argumento tiene validez contra la teoría neutral, no debe de antemano concluirse que la única explicación alternativa sea la selección natural. Es factible explicar el polimorfismo en el locus Adh en función del criterio que considera al ADN como una molécula activa, hipervariable, en estado de flujo como consecuencia de varios mecanismos de rearreglo (conducción molecular) que causan pérdidas o ganancias continuas de cantidades de tamaños variables de ADN, tal y como lo propone Dover<sup>45,46</sup>. De esta forma, la conducción molecular es interpretada como "un tercer medio adicional, no solo alternativo para los grandes cambios en las poblaciones"<sup>46</sup>. Greenough y Harvey<sup>87</sup> rechazan esta propuesta. Para ellos el slippage, entrecruzamiento desigual y las transposiciones son contemplados sólo como mecanismos de mutaciones que no pueden explicar los datos del locus Adh. Consideran que estos mecanismos -igual que las mutaciones- no pueden incrementar la divergencia entre especies sin incrementar también el polimorfismo dentro de las especies. La conversión no desviada es vista por ellos únicamente como un mecanismo de deriva y, la conversión desviada, como selección natural a nivel del gen, la cual lo mismo que otras fuerzas selectivas puede incrementar o disminuir el polimorfismo y/o la divergencia.

En pocas palabras, para Greenough y Harvey<sup>87</sup> los efectos de la conducción molecular pueden ser comprendidos en el contexto de la mutación, selección natural y deriva génica. Niegan que sea una

fuerza distinta. Su actitud es una muestra clara de la rigidez de la teoría sintética clásica, que mantiene (¡aun!) la idea de que todos los mecanismos genéticos que participan en el proceso evolutivo ya son conocidos, restando solo por investigar la importancia relativa de cada uno de ellos y sus diferentes interacciones.

Indudablemente el concepto de conducción molecular basado en la dinámica intrínseca del genoma contribuye bastante a la comprensión del universo molecular. Ya Fisher<sup>61</sup> y en mayor grado Wright<sup>210, 220</sup>, Dobzhansky<sup>40</sup> y Simpson<sup>185</sup>, intuyendo una dinámica propia del genotipo han enfatizado la importancia de las interacciones genicas en la conformación del fenotipo del organismo que será sujeto a la selección. Precisamente Wright<sup>229</sup> señala que la falta de entender el significado de estas interacciones fue lo que condujo a Mayr<sup>145</sup> en 1959 a identificar a la genética de poblaciones con la famosa frase del "saco de frijoles", que toma a los genes igual que unidades inertes sujetas a los caprichos de la deriva y la selección, las cuales provocan cambios evolutivos que se traducen en modificación de las frecuencias génicas de las poblaciones.

Considero que la dificultad para aceptar a las diferentes entidades que coexisten a nivel molecular e integrarlas en un universo particular, buscando sus interrelaciones con los niveles superiores, estriba en que se ha carecido de un marco teórico que acuerpe y canalice todos los datos hasta hoy disponibles. Es por

ello que convalido y propongo como herramienta conceptual y método de estudio el modelo que reconoce una estructuración jerárquica de los seres vivos, no sin antes hacer una aclaración importante: este punto de vista no encierra una concepción cosificada o estratificada de los niveles jerárquicos. Estos no son vistos, de ningún modo, como sólidos cajones vinculados entre sí por sus límites fronterizos o por algunos conductos misteriosos. Esta propuesta tampoco intenta decirnos cómo es el mundo viviente. Como herramienta teórica solo trata de delimitar el espacio, la dinámica y las interrelaciones lógicas que se dan entre las entidades y procesos que configuran la evolución biológica.

#### TEORIAS Y CONCEPCION JERARQUICA

Esta misma concepción jerárquica es factible de aplicarse también al terreno epistemológico, resultando una ordenación de las distintas teorías que han intentado elaborar una explicación de lo que ocurre a nivel molecular, que puede ser expuesta de la siguiente manera:

##### 1.- Teoría del gen (y ADN) egoísta.

Aquí caben todas las propuestas que consideran al ADN no codificador incapaz de llevar a cabo alguna función fenotípica importante, excepto la de promover su propia replicación (Doolittle y Sapienza<sup>42</sup> y Orgel y Crick<sup>160</sup>) y aquella que supone al gen como unidad de selección (Dawkins<sup>86, 87</sup>).

## 2.- Teoría neutral.

Considera la fijación de mutantes selectivamente neutros por efectos de la deriva génica al azar (Kimura<sup>121</sup>).

## 3.- Evolución concertada.

Teoría que retoma la dinámica intrínseca del genoma para explicar la homogeneidad y divergencia en las familias multigénicas y en genes de una sola copia. Sostiene que sus efectos pueden extenderse hacia arriba, con posibilidades de producir nuevas especies (Dover<sup>43</sup>).

## 4.- Teorías que comprenden al sistema genético como un todo.

Aquí tenemos la propuesta de Darlington<sup>93</sup> que contempla a la forma y número de cromosomas, su organización y comportamiento, como factores importantes del sistema genético que evoluciona como un todo; las "revoluciones genéticas" de Mayr<sup>144</sup> que significan un cambio de la cohesividad en el ambiente genético -originado por fuertes interacciones epistáticas- que se produce durante los eventos de especiación; la importancia de los loci monomórficos en Altukhov<sup>3,4</sup> que definen la cohesividad genotípica de las especies, hasta los sistemas "abierto" y "cerrado" propuestas por Carson<sup>25</sup>, quien plantea que hay una gran cantidad de los loci sobre los cuales normalmente está operando la selección -sistema abierto-, mientras que otros mantienen fuertes relaciones epistáticas que hacen que se preserven unidos estrechamente, formando el sistema "cerrado". Durante los eventos de especiación el sistema cerrado se rompe, la selección se relaja hasta que se



forman nuevos bloques de interacciones que se mantendrán y le darán aislamiento reproductivo y cohesividad genotípica a las nuevas especies.

Aun cuando todas estas teorías se refieren al universo molecular, los conflictos que surgen de sus contradicciones aparentes se eliminan si partimos de que por lo general, se preocupan en explicar eventos ubicados en planos distintos del mismo nivel. La primera y la segunda ocupan un plano inferior, en cuanto a que sus efectos ascendentes son escasos o nulos. En cambio, las últimas dos están en el límite superior, en función de que tratan de explicar fenómenos de niveles superiores, de manera particular, la aparición de nuevas especies.

#### CONSIDERACIONES FINALES

Refiriéndonos a la teoría neutral, cuando Kimura<sup>122</sup> subraya en 1983 que su teoría espera una constancia de las tasas evolutivas únicamente a nivel molecular y acepta que en las características orgánicas la regla común es lo contrario, reconoce que entre estos dos niveles -molecular y orgánico- hay diferencias cualitativas importantes. Sin embargo, la teoría neutral en sus inicios o en su forma clásica (capítulo IV), aísla demasiado su nivel de los niveles superiores, actitud que se cambia al reconocer que otros mecanismos, tales como el tiempo de generación o el tamaño de la población pueden ejercer efectos causales descendentes y modificar los resultados esperados (Kimura<sup>124</sup> y Ohta<sup>167</sup>).

La gran aportación del neutralismo a la teoría evolutiva no es su preocupación en remarcar que se refiere al nivel molecular, sino su actitud de negarse a trasladar mecánicamente a su nivel, el papel asignado a la selección natural en los niveles superiores, cuestionando una de las bases de la teoría sintética moderna, obligándola a profundizar y reinterpretar los estudios sobre la variabilidad genética en las poblaciones naturales y revisar los conceptos de adaptación y selección natural darwinista.

Otro aspecto importante del neutralismo consiste en que comúnmente ha sido interpretado como un modelo capaz de producir cambios graduales, que van desde las poblaciones hasta las especies, mediante la acumulación paulatina de pequeñas mutaciones selectivamente neutras, principalmente en aquellos genes que han sufrido una duplicación (Kimura<sup>122</sup>). Mediante una duplicación génica se tienen dos copias del mismo gen: una cumple con la función tradicional, mientras que la otra es capaz de acumular libremente mutaciones que bien pueden conducirla a su degeneración -pseudogenes-, o a la adquisición (paulatina) de una nueva función (Kimura<sup>122</sup>). Sin embargo, la interpretación opuesta, en el sentido de que también es compatible con cambios drásticos -a nivel molecular-es igualmente válida (Bennet<sup>20</sup>). Si tomamos en cuenta que para la teoría neutral la selección negativa -purificadora- juega un papel fundamental, esta tenderá a mantener las partes esenciales de las moléculas y de sus regiones codificadoras en el ADN invariables, de manera semejante a los loci monomórficos de

Altukhov<sup>3.4</sup> y el sistema cerrado de Carson<sup>25</sup>, por lo cual estas partes sólo podrán variar a partir de cambios cualitativos drásticos, adquiriéndose de manera súbita a nivel molecular, una nueva función.

Por último y como conclusión final, puede decirse que el papel atribuido a la selección natural se ha modificado considerablemente. A nivel superior, ya no es vista como el agente todopoderoso que modela y dirige el rumbo de la evolución. A nivel molecular no es la única fuerza determinista que tiene lugar. Pero, a pesar de todo, no se debe llegar al extremo de decir que sus efectos sean despreciables. Las evidencias que apuntan hacia una coevolución molecular<sup>5.47</sup> y el modelo de cambios episódicos propuesto por Gillespie<sup>74.75.76</sup> - el cual además es compatible con la propuesta de evolución concertada<sup>44</sup> y con la teoría del equilibrio interrumpido<sup>55.82</sup> - nos indican con claridad que el proceso evolutivo es un fenómeno multicausal, donde la concepción jerárquica sobre la organización de la materia viva y de sus correspondientes modelos teóricos que a ella se refieren, constituye un método de aproximación legítimo en la búsqueda de una explicación integral de este tema tan apasionante, que es la evolución biológica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 ALLEN, G. E. (1968). Thomas Hunt Morgan and the problem of natural selection. *Journal of the History of Biology* 1: 113-139.
- 2 \_\_\_\_\_ (1983). *La Ciencia de la Vida en el Siglo XX*. Conacyt Fondo de Cultura Economica No.342 pp:129-130.
- 3 ALTUKHOV, Y.P. (1982). Biochemical populations genetics and speciation. *Evolution* 36:1163-1181.
- 4 \_\_\_\_\_ (1985). Two kinds of genetic variability and the problem of speciation. *Evolution* 39:223-226.
- 5 ARNHEIM, N. (1983). Concerted evolution of multigen families. En *Evolution of genes and proteins*. Neil M. y Kohen R. K. eds. Sinauer Associates Inc. Sunderland, Massachessets. U.S.A. pp.38-61.
- 6 ARNOLD, A. J. y FRISTRUP, K. (1982). The theory of evolution by natural selection: a hierarchical 'expansion. *Paleobiology* 8: 113-129.
- 7 AYALA, J.F. (1972). Darwinian Versus non-Darwinian evolution in natural populations of *Drosophila*. En *Proceeding of the Sixth Berkeley Symp. Math Stat Prob. Vol.5*, ed. por L.M. Le cam, J. Neyman y E.L. Scott.

pp.211-236.

- 8 \_\_\_\_\_ (1974). Biological Evolution: Natural Selection o  
Random Walk? *American Scientist*. 62: 692-701.
- 9 \_\_\_\_\_ (1986). On the virtues and fitfalls of the  
molecular clock. *J. of Heredity*. 77: 226-235.
- 10 \_\_\_\_\_ y GILPIN, M.E. (1974). Gene frequency Comparisons  
Between Taxa: Support for the Natural Selection of  
Protein Polymorphism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*  
71(12): 4847-4849.
- 11 \_\_\_\_\_ , POWELL, J.R., TRACEY, M.L., MOURAO, C.A. y  
PEREZ-SALAS, S. (1972). Enzyme variability in the  
*Drosophila willistoni* group IV. Genetic Variation  
in natural populations of *Drosophila willistoni*.  
*Genetics* 70:113-139.
- 12 BATESON, W. (1886). The ancestry of the chordates. *Quarterly  
Journal of Microscopical Science* 26:535-571.  
Segun W.B. Provine (1971). *The Origins of Theoretical  
Population Genetics*. pp.37-39.
- 13 \_\_\_\_\_ (1889). On some variations of *Cardium edule*  
apparently correlated to the conditions of life.  
*Philosophical Transactions of the Royal Society*. B  
180, reprintred in *Scientific Papers of William  
Bateson*.  
R.C. Punnet, Ed. (1928) Cambridge University Press.  
Vol 2:1-34.

- Segun W.B. Provine (1971) *The origins of theoretical populations Genetics.*
- 14 \_\_\_\_\_ (1894). *Materials for the Study of Variation.* Macmillan, London. Segun W.B. Provine (1971). *The Origins of Theoretical Population Genetics.*
- 15 \_\_\_\_\_ (1902). *Mendel's Principles of Heredity- A-Defense.* Cambridge: Cambridge University Press. Segun L. Darden 1977. William Bateson and the Promise of Mendelism. *Journal of the History of Biology* 10(1):87-106.
- 16 \_\_\_\_\_ (1903). The present state of knowledge of colour-heredity in rats and mice. *Proceeding of the Zoological Society of London* 2. reprinted in *Scientific Papers* 2:76-108. Segun W.B. Provine 1971 *The Origin of Theoretical Population Genetics.*
- 17 \_\_\_\_\_ (1909). *Mendel's Principles of Heredity.* Cambridge: Cambridge University Press. Segun S. Wright<sup>1</sup> P.374.
- 18 \_\_\_\_\_ (1922). Evolutionary Farth and the modern doubts. *Science* 55:55-61.
- 19 \_\_\_\_\_ y PUNNETT, R.R. (1905-9). *Experimental Studies in the Physiology of Heredity.* En J.A. Peters. 1959. *Classic Papers in Genetics.* Prentice-Hall.
- 20 BENNET, R.G. (1987) *Problemas actuales en la teoria de la evolucion.* Tesis de Licenciatura. Fac. Ciencias. U.N.A.M.

- 21 BOLK, L. (1926a). On the problem of anthropogenesis. *Proc Section Sciences Kon Akad Wetens Amersdam*. 29:465-475.
- \_\_\_\_\_ (1926b). La recapitulation ontogenetique comme phenomene harmonique. *Arch Anat Hist Embryol* 5:85-96.
- \_\_\_\_\_ (1926c). *Das problem der Menschwerdung*. Gustav Fischer, Jena, pp.44.
- \_\_\_\_\_ (1929). Origin of racial characteristic in man. *Am. J. Phys. Anthropol.* 13: 1-28. Segun S.J. Gould 1977 *Ontogeny and Phylogeny* pp.356-362.
- 22 BRITTEN, R.J. (1986). Rates of DNA sequence evolution differ between taxonomic group. *Science*. 231:1393-1398.
- 23 BROOKFIELD, J.F.Y. (1986). A model for DNA sequence evolution within transposable element families. *Genetics*. 112:394-407.
- 24 CAMPBELL, J.H. (1982). Autonomy in evolution. En: *Perspectives in evolution*. Milkman R. ed. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Massachusetts, pp.190-201.
- 25 CARSON, H.L. (1975). The genetics of speciation at the diploid level. *Amer. Natur.* 109:83-92.
- 26 CASTLE, W.E. (1921). An improved method of estimating the number of genetics factors concerned in cases of blending inheritance. *Science* 54:223.

- 27 \_\_\_\_\_ (1922). Genetic studies of rabbits and rats. *Carnegie Inst. Washington. Publ. No. 320:1-55.* Segun Wright 1968 *Evolution and genetic of populations.*
- 28 \_\_\_\_\_ and PHILIPS, J.E. (1914). Prebald rats and selection. *Carnegie Inst. Washington. Publ. No. 195.* Segun Wright 1968. *Evolution and genetic of populations.*
- 29 CHARLESWORTH, B. y CHARLESWORTH, D. (1983). The population dynamics of transposable elements. *Genet. Res.* 42:1-27.
- 30 CHETVERIKOV, S.S. (1905). Volni Zhzni (Waves of life). *Dnevnik zootdeleniia*, III, no.6. Citado por Dubinin y Romashov 1932. *Geneticheskoe stroenie* pp.70. Segun Mark B.A. 1970, *Toward a Synthesis* . . .
- 31 \_\_\_\_\_ (1926). O nekotorykh momentakh evoliutsionnogo protsessa s točki zreniia sovremennoi genetiki *Zhurnal Eksperimental'noi Biologii* 2:3-54. Traducción al inglés por Molina Berker (1961) en: *Proc Amer. Phil. Soc.* 105:167-195, J.M. Lerner ed. Segun Mark B. Adams, 1968, en: The phounding of population genetics. *Contributins of the Chetverikov School 1924-1934. Journal of the History of Biology* 1(1):23-39.
- 32 COPE, E.D. (1887). *The Origin of the Fittest: Essay in*



*Evolution*. New York: Macmillan. Reprinted in 1974.  
*Primary Factors of Organic Evolution*. New York:  
Arno Press, segun P.S. Bowler 1985 *El Eclipse del  
Darwinismo*. pp.76-77.

- 33 DARLINGTON, C.D. (1939). *The evolution of the genetic system*.  
Cambridge University Press. En Darlington C.D.  
1980. *The evolution of the Genetic System:  
Contributions of cytology to evolutionary theory*.  
pp.71-80. Mayr, E. y Provine, B. Eds. Harvard  
University Press.
- 34 DARWIN, C. (1859). *El origen de las especies*. Ed. Porrúa  
México(1982).
- 35 \_\_\_\_\_ (1868). *The Variation of Plants and Animals under  
Domestication*. Vol.2. New York: Orange Judd. Segun  
W.B. Provine 1971. *The origins of Theoretical...*  
pp.20-23.
- 36 DAWKINS, R. (1976). *The selfish gene*. Oxford University Press.  
New York.
- 37 \_\_\_\_\_ (1982). *The extended phenotype: The gene as the  
unit of selection*. En Freeman W.H. Ed. Oxford and  
San Francisco.
- 38 DAYHOFF, M.O. (1972). *Atlas of Protein Sequence and Structure*.  
Vol. 5, Washington, D.C.: National Biomedical  
Research Fundation.
- 39 \_\_\_\_\_ Ed. (1982). *Atlas of Protein Sequence and*

Structure. National Biomedical Research Foundation,  
Washington, D.C. Vol.5, Suppl.3.

40 DOBZHANSKY, T. (1937). *Genetics and the origin of Species*.  
Third Edition (1951) Columbia University Press.

41 \_\_\_\_\_ T. (1975). *Genética del proceso evolutivo*.  
Editorial Contemporeneo, México, D.F. págs. En  
Inglés (1970) *Genetics of the Evolutionary Process*.  
Columbia University Press, New York.

42 DOOLITTLE, W.F. y SAPIENZA C. (1980). Selfish Genes. the  
fenotipe paradigma and genome evolution. *Nature*  
284:601-603.

43 DOVER, G.A. (1982). Molecular drive: a cohesive mode of species  
evolution. *Nature* 199:111-117.

44 \_\_\_\_\_ (1987). DNA turnover and the molecular clock. *J.*  
*Mol. Evol.* 26:47-58.

45 \_\_\_\_\_ (1988a). Three into two won't go. *Nature* 331 4:  
121-122.

46 \_\_\_\_\_ (1988b). Evolution of the tirdh kind. *Nature*  
332:402.

47 \_\_\_\_\_ y FLAVEL, R.B. (1984). Molecular coevolution: DNA  
divergence and maintenance of function. *Cell*  
38:623-624.

48 DUBININ, N.P. (1931). Genetiko-automaticheskije protsessy i ikh  
znachenie dlja mekhanizma organicheskoi evoliutsii  
*Exsperimentalnoi Biologii* 7:476. Según Mark. B.A.  
"Towards a Synthesis..."

- 49 DUBININ, N.P. y ROMASHOV, D.D. (1932). Geneticheskoe stroenie vida i ego evoliutssia: 1. Genetiko-avtomaticheskie protsessy i problema ekogenotipov. *Biologicheskii zhurnal* 1(5-6):52-95. Segun Mark, B.A. 1970. "Towards a synthesis..."
- 50 EAST, E.M. (1910). A mendelian interpretation of variation that is apparently continuous. *Amer Nat* 44:65-82. Segun S. Wright. 1968 *Evolution and genetics of population* vol 1.
- 51 \_\_\_\_\_ (1916). Studies on size inheritance in *Nicotiana* *Genetics* 1:164-176.
- 52 \_\_\_\_\_ and HAYES, H.K. (1911). Inheritance in maize. *Conn Agr Exp Sta. Bull.* 167:142. Segun S. Wright 1968 *Evolution and genetics of population* Vol. 1
- 53 EIMER, G.H.T. (1890). *Organic Evolution as the Result of the Inheritance of Acquired Characters According to the Laws of Organic Growth*. Trans. J.T. Cunningham, London:Macmillian. Segun P.J. Bowler 1985. *El Eclipse del Darwinismo*. pp. 169-173.
- 54 ELDREDGE, N. (1985). *The unfinished syntesis -biological hierarquies and modern evolutionary thought-*. Oxford University Press.
- 55 \_\_\_\_\_ y GOULD, S.J. (1972) *Punctuated equilibria: an alternative to philetic gradualism*. En *model in Paleobiology* (T.J.M. Shopf Ed). San Francisc.

Freeman, Cooper y Company: San  
Francisco, California, U.S.A.

- 56 EMERSON, R.A. and EAST, E. M. (1913). The inheritance of quantitative characters in maize. *Bull Agr Exp Sta. Nebraska* 2:118.
- 57 EPSTEIN, C.J. (1967). Non-randomness of amino-acid changes in the evolution of homologous proteins. *Nature* 215:355-359.
- 58 FISHER, R.A. (1918). The correlation between relatives on the supposition of mendelian inheritance. *Transaction of the Royal Society of Edinburgh*. 52:399-433.
- 59 \_\_\_\_\_ (1922). On the dominance ratio. *Proceeding of the Royal Society of Edinburgh*. 42:321-341.
- 60 \_\_\_\_\_ (1928). The Possible Modification of the Response of the Origin of Dominance *Amer. Nat.* 62:11 y 571.
- 61 \_\_\_\_\_ (1930a). *The genetical theory of Natural Selection*. Oxford University Press. Revised and enlarged version published en 1958 by Dover Publications, Inc. New York, U.S.A.
- \_\_\_\_\_ (1930b). The evolution of Dominance in Certain Polymorphic Species. *Amer Nat* 64:385.
- 62 FONTDEVILA, A. y MENDEZ, J. (1975). Maintenance of Allozyme Polymorphism in experimental populations of *Drosophila*. *Nature* 255:149-151.
- 63 GALTON, F. (1869). *Hereditary Genius*. Reprint of 1892 edition.

- New York: Meridian Books 1962 segun W.B. Provine  
1971. *The origins of theoretical.*
- 64 \_\_\_\_\_ (1889). *Natural Inheritance.* London: Macmillan  
segun W.B. Provine. 1971. *The origins of  
theoretical...*
- 65 \_\_\_\_\_ (1894). Discontinuity in evolution. *Mind* 3:362-372.  
Segun W.B. Provine 1971. *The Origins of Theoretical  
Population Genetics.*
- 66 GARSTANG, W. (1922). The Theory of recapitulation: a critical  
restatement of the biogenetic law. *J. Linn. Soc.  
Zool.* 35:81-101. segun G. Beer 1962. *A Century of  
Darwin.* Edited by S.A. Barnett, H. Educational Book  
LTD, London. En español: *Un Siglo Despues* <sup>(a)</sup> *de  
Darwin.* 1982. 5a. Ed. Alianza Editoria; S.A. Tomo  
1.
- 67 \_\_\_\_\_ (1928). The morphology of the Tunicata. and its  
bearing on the phylogeny of the Chordata. *Quart. J.  
Microscop. Sc.* 72:51-187. Segun S.J. Gould 1977.
- 68 GEHRING, W.J. (1985a). Base Molecular del desarrollo. *Inu. y  
Ciencia* (Ed. en español de Sc. Am.). Numero 11  
pag. 112-134.
- 69 \_\_\_\_\_ (1985b). The homeo box: a key to the understanding  
of development?. *Cell* 40:3-5.
- 70 GHISELIN, M.T. (1966). On the psychologism in the logic of  
taxonomic controversies. *Syst. Zool.* 15:207-215.

- 71 GHISELIN, M.T. (1975). A radical solution to the species problem. *Syst. Zool.* 23:536-544.
- 72 GILLESPIE, J.H. (1977). Sampling theory for alleles in a random environment. *Nature* 266:443-445.
- 73 \_\_\_\_\_ (1984a). Molecular evolution over the mutational landscape. *Evolution* 38:1116-1129.
- 74 \_\_\_\_\_ (1984b). The molecular clock may be an episodic clock. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:8009-8013.
- 75 \_\_\_\_\_ (1986a). Natural selection and molecular clock. *Mol. Biol. Evol.* 3:138-155.
- 76 \_\_\_\_\_ (1986b). Variability of evolutionary rates of DNA. *Genetics*. 113:1007-1091.
- 77 GOLDSCHMIDT, . (1942). *The material basis of evolution*. Trad. por C.N. Reyles 1943. *La base material de la evolución*. Espasa-Calpe Argentina, S.A. Buenos Aires, Mexco. Ver también G.E.Allen 1974, Opposition to the Mendelian-chromosome theory: the physiological and development genetics of Richard Goldschmidt. *Journal of the History of Biology* 7:49-92.
- 78 GOODMAN, M., MOORE W. y MATSUDA, G. (1975) Darwinian evolution in the genealogy of haemoglobin. *Nature* 253:603-608.
- 79 GOULD, S.J. (1977). *Ontogeny and Phylogeny*. The Belknap Press of Harvard University Press. Cambridge Massachusetts, U.S.A. London England.

- 80 \_\_\_\_\_ (1980). Is a new and general theory of evolution emerging?. *Paleobiology* 6:119-130.
- 81 GOULD, S.J. (1982). Darwinism and expansion of evolutionary theory. *Science* 216:380-387.
- 82 \_\_\_\_\_ (1983). *Desde Darwin. Reflexiones sobre historia natural.* Hermann Blume Eds.
- 83 \_\_\_\_\_ y ELDREDGE, N. (1977). Punctuated equilibria: the tempo and mode of evolution reconsired. *Paleobiology* 3:115-151.
- 84 \_\_\_\_\_ y VRBA, E.S. (1982). Exaptation a missing term in the science form. *Paleobiology* 8:4-15.
- 85 GRANTHAM, R. (1974). Aminoacid difference formula to help explain protein evolution. *Science* 185:862-4.
- 86 GREENOUGH, J.A. Y HARVEY, P.H. (1987). Too much neutral polymorfism. *Nature*. 329:585-586.
- 87 \_\_\_\_\_ y HARVEY, P.H. (1988). Réplica. *Nature* 331:121-122.
- 88 GRULA, et. al. (1982). Sea Urchin DNA secuencia variation and reduced interespecies differences of the less variable DNA secuencias. *Evolution* 36:665-676.
- 89 HAACKE, W. (1893). *Gestaltung und Vererbung. Ein Entwickelungsmechanik der organismen.* Leipzig:Wergel Segun S.B. Bowler 1985. *El Eclipse del Darwinismo.*
- 90 HAECKEL, (1879). *The evolution of man: a popular exposition of the principal point of human ontogeny and phylogeny.* New York: Apleton. 5th ed. London: Watts

1907. Según P.J. Bowler 1985. *El Eclipse del Darwinismo*. pp.81-82.

91 HALDANE, J.B.S. (1919). The probable errors of calculated linkage values, and the most accurate method of determining gametic from certain zygotic series. *Journal of Genetics* 8:291-297.

92 \_\_\_\_\_ (1924-1932). A mathematical theory of natural and artificial selection. (Part 1, part 2, .... part 9). *Transactions and Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*.

93 \_\_\_\_\_ (1929). The species problem in the light of genetics. *Nature* 124:514-516.

94 \_\_\_\_\_ (1930). A note on Fisher's theory of the origin of dominance, and on a correlation between dominance and linkage. *American Naturalist* 64:87-90.

95 \_\_\_\_\_ (1932). *The causes of evolution*. London Longman and Green Eds.

96 \_\_\_\_\_ (1957b). The cost of natural selection. *J Genet* 55:511-24.

97 HARDY, G.H. (1908). Mendelian Proportions in a mixed population. *Science* 28:49-50.

98 HARRIS, H. (1966). Enzyme polymorphism in man. *Proc. Roy. Soc. London. Ser. B.* 164:298-310.

99 HAYES, H.K., EAST, E.M. and BEINHART, E.G. (1913). Tobacco breeding in Connecticut. *Conn. Agr. Exp. Sta. Bull.* 176:5-68.



- 100 HUDSON, R.R., KREIMAN, M.E. y AGUADE, M. (1987). A test of neutral molecular evolution based on nucleotide data. *Genetics* 116:153-159.
- 101 HULL, D.L. (1975). Are species really individuals? *Syst. Zool.* 25:174-191.
- 102 \_\_\_\_\_ (1980). Individuality and selection. *An. Rev. Ecol. Syst.* 11:311-332.
- 103 HUNKAPILLER, T., HUANG, H., HOOD, L. y CAMPBELL, J.H. (1982). The impact of modern genetics on evolutionary theory. En: *Perspectives on evolution*. Milkman R. Ed. Sinauer Associates, Inc. Massachusetts. pp 164-189.
- 104 HUXLEY, A. (1939). *After many a summer dies the swan*. Penguin Books, London. Segun S.J. Gould 1977 *Ontogeny and Phylogeny*. pp353-361.
- 105 HUXLEY, T.H. (1850). T.H. Huxley to C. Darwin, 23 Nov. 1850. In L. Huxley 1900. *Life and letters of Thomas Henry Huxley*. New York:D. Appleton 1:189. Segun W.B. Provine 1971 *The origins of theoretical population genetics*. The University of Chicago Press. pp.12.
- 106 \_\_\_\_\_ (1894). T.H. Huxley to Bateson, 20 February 1894. In L. Huxley 1900. *Life and letters of Thomas Henry Huxley* 2:394. Segun W.B. Provine 1974: *The origins of theoretical population genetics*.
- 107 HUXLEY, J. (1932). *Problems of relative growth*. Mac Veagh,

- London. Según S.J. Gould 1977: *Ontogeny and phylogeny*. pp. 219 y 239.
- 108 HUXLEY, J. (1942). *Evolution the Modern Synthesis*. Harper and Brother Publishers. New York and London.
- 109 JENKINS, F. (1867). Origin of species. *North British Review* 46:277-318. Según S. Wright 1968. *Evolution and the genetic of populations*. Vol. 1.
- 110 JOHANNSEN, W. (1903). *Über Erbllichkeit in Population and in Reinen Linien*. Jena Gustav Fisher. Según S. Wright 1968. *Evolution and the genetic of populations*. Vol.1. *Genetic and Biometric Foundations*. The University of Chicago Press. pp.375.
- 111 \_\_\_\_\_ (1909). *Elemente der exakten Erblchkeitslehre*. Jena: Gustav Fisher. Según S. Wright 1968. *Evolution and the Genetic of Populations*. Vol.1. pp.375.
- 112 JUKES, T.H. y HOLMIS, R. (1972). Evolutionary clock: non constancy of rate in diferent species. *Science* 177:530-532.
- 113 KELVIN (1868). *On Geological Time*. Reeditado en *Popular Lectures and Addresses*. Vol.2. *Geology and General Physics*. London. Macmillan, 1984. Según Peter, J.B. 1985. *El Eclipse del Darwinismo*. pp 32-33.
- 114 KIMURA, M. (1960a). Optimum mutation rate and degree of dominance as determined by the principle of minium

- genetic load. *J. Genet* 57:21-34.
- 115 \_\_\_\_\_ (1964). Diffusion models in population genetics. *J. Appl. Probab.* 1:177-232.
- 116 \_\_\_\_\_ (1968). Evolutionary rate at the molecular level. *Nature* 217:624-626.
- 117 \_\_\_\_\_ (1969a). The rate of molecular evolution considered from standpoint of population genetics. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 63: 1181-1188.
- 118 \_\_\_\_\_ (1969b). The number of heterozygous nucleotide sites maintained in a finite population due to steady flux of mutations. *Genetics* 61:893-903.
- 119 \_\_\_\_\_ (1977). Preponderance of synonymous changes as evidence for the neutral theory of molecular evolution. *Nature* 267:275-276.
- 120 \_\_\_\_\_ (1979). The neutral theory of molecular evolution. *Scientific American*, 241(5):94-104.
- 121 \_\_\_\_\_ (1982). The neutral theory as a basis for understanding the mechanism of evolution and variation at the molecular level. In *molecular evolution, protein polymorphism and the neutral theory*. (Ed por Kimura). Tokyo, New York. pp/3-56.
- 122 \_\_\_\_\_ (1983). *The neutral theory of molecular evolution*. Cambridge University Press London.
- 123 \_\_\_\_\_ (1985). Diffusion models in population genetics with special reference to fixation time of

molecular mutants under mutational pressure. In *population genetics and molecular evolution*. (Otha T. y Aokik, Eds) Japan Scientific Society Press. Tokyo/springer. Berlin pp.13-39.

- 124 \_\_\_\_\_ (1987). Molecular evolutionary clock and the neutral theory. *J. Mol. Evol.* 26: 2433.
- 125 \_\_\_\_\_ y CROW, J.F. (1964). The number of alleles that can be maintained in a finite population. *Genetics* 49:725-738.
- 126 \_\_\_\_\_ y CROW, J.F. (1969). Natural selection and gene substitution. *Genet. Res.* 13:127-141.
- 127 \_\_\_\_\_ y Otha, T. (1971a). Protein polymorphism as a phase of Molecular Evolution. *Nature* 229:467-469.
- 128 \_\_\_\_\_ y Otha, T. (1971b). On the rate of molecular evolution. *J. Mol. Evol.* 1:1-7.
- 129 \_\_\_\_\_ y Otha, T. (1974). On some principles governing molecular evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 71(7):2848-52.
- 130 KING, J.L. y Jukes, T.H. (1969). Non Darwinian Evolution. *Science* 164:788-798.
- 131 KOHORN, B.D. y RAE, P.M.M. (1982). Accurate transcription of truncated ribosomal DNA template in a Drosophila Cell-free System. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 79:1501-1505.
- 132 KREITMAN, M.E., AGUADE, M. (1986). Excess polymorphism at the

ADN locus in Drosophila melanogaster. *Genetics*.  
114:93-110.

- 133 LAMARCK, J.B. (1809). *Philosophie Zoologique*. Paris, Francia.  
Traducción al inglés en 1914 por H. Elliot. London  
Macmillan. Titulada *Zoological Philosophie*.  
Reimpresión en 1963 por Hafner. New York.
- 134 LANGLEY, C.H. y FITCH, W.M. (1974). An examination of the  
constancy of the rate of molecular evolution. *J.*  
*Mol. Evol.* 3:161-177.
- 135 LEWIS, E.B. (1963). Genes and developmental pathway. *Amer.*  
*Zool.* 3:33-56.
- 136 \_\_\_\_\_ (1978). A gene complex controlling segmentation in  
Drosophila. *Nature* 276:565-570.
- 137 LEWONTIN, R.C. (1962). Interdem e selection controlling a  
polymorphism in the house mouse. *Amer. Natur.*  
96:65-78.
- 138 \_\_\_\_\_ (1970). The units of selection. *Ann. Rev. Ecol.*  
*Syst.* 1:1-18.
- 139 \_\_\_\_\_ (1974). *The genetic basis of evolutionary change*.  
Columbia University Press. pag.229.
- 140 \_\_\_\_\_ y HUBBY, J.L. (1966). A molecular approach to the  
study of genetic heterozygosity in natural  
populations 11... Amount of variation and degree of  
heterozygosity in natural populations of Drosophila  
pseudoscura. *Genetics* 54:595-606.

- 141 \_\_\_\_\_ y KRAKAVER J. (1973). Distribution of gene frequency as a test of the theory of selective neutrality of polymorphism. *Genetics* 74:175-195.
- 142 MAYNARD, SMITH, J. (1968). "Haldane's Dilema". and the rate of evolution. *Nature* 219:114-116.
- 143 \_\_\_\_\_ (1970). *Amer. Nat.* 104:231.
- 144 MAYR, E. (1954). Change of the genetic environment and evolution. En J. Huxley, A.C. Hardyand E.B. Ford eds., *Evolution as a process*. pp.157-180. Macmillan, New York.
- 145 \_\_\_\_\_ (1959). Where are we?. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 24:1-14.
- 146 \_\_\_\_\_ (1963). *Animal Species and Evolution*. Cambridge Mass. Belknap Press of the Harvard University Press.
- 147 \_\_\_\_\_ (1980). Prologue: Some thoughts on the history of the evolutionary synthesis. In E. Mayr and W.B. Provine, eds. *The Evolutionary Synthesis*. Cambridge; Harvard University Press pp.1-48.
- 148 \_\_\_\_\_ (1985). The unit of genotype. *Biol. Zent.* 94:377-378.
- 149 MENDEL, G. (1866). Versuche Tber Pflanzen-Hibriden. *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brtnn.* 4:3-47. Reprint *J. Hered* 42(1951) 3-47. English traslation by E.R. Sherwood, in *The Origins*

*of Genetics: A Mendel Source Book.* ed. Curt Stern and Eva R. Sherwood 1966. San Francisco and London: Freeman, pp. 1-48.

150 MORGAN, T.H. (1903). *Evolution and Adaptations.* Macmillan New York. Segun Allen G.E. 1968. Thomas Hunt Morgan and the Problem of Natural Selection. *J. Hist. Biol.* 1:113-139 ver también a P.J. Bowler 1985. *El Eclipse del Darwinismo.*

151 \_\_\_\_\_ (1909). For Darwin. *Popular Science Monthly* 74:367-380. Segun W.B. Provine 1971. *The origins of Theoretical Population Genetics.*

152 MORGAN, T.H. (1916). *A critique of the Theory of Evolution.* Princeton: Princeton University Press. Segun Allen, G.E. 1968. Thomas Hunt Morgan.... Ver también a P.J. Bowler 1935. *El Eclipse del Darwinismo.*

153 \_\_\_\_\_ (1919). *The Physical Basis of Heredity.* Philadelphia: J.B. Lippincott.

154 \_\_\_\_\_ (1926). *The Theory of the Gene.* Yale University Press.

155 \_\_\_\_\_, STURTEVANT, A.H., MULLER, M.J. and BRIDGES, C.B. (1915) *The mechanism of mendelian heredity.* New York: Henry Holt and Co.

156 MURAYAMA, T y KIMURA, M. (1980). Genetic variability and effective population size when local extinction and recolonization of subpopulations are frequent. *Proc.*

Natl. Acad. Sci. 77:610-14.

- 157 NAGELI, C. (1865). Entstehung des begriffs der naturhistorischen Art. Segun Peter... J.B. 1985. *El Eclipse del Darwinismo*. Labor Universitaria. pp.33.
- 158 NAGYLASKY, T. (1984). Evolution of multigen families under intercromosomal gene conversion. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:3796-3800.
- 159 NILSSON-EHLE, II. (1909). Kreuzungsuntersuchungen an hafer und weizen. *Lunds. Univ. Åarsku. Ser. 2.* 5(2):1-122.
- 160 ORGEL, L.E. y CRICK, F.C.H. (1980). Selfish ADN: the ultimate parasite. *Nature* 284:604-607.
- 161 OHTA, T. (1973). Slightly deleterious mutant substitutions in evolution. *Nature* 246:96-98.
- 162 \_\_\_\_\_ (1974). Mutational pressure as the main cause of molecular evolution and polymorphism. *Nature* 252:351-354.
- 163 \_\_\_\_\_ (1982). Allelic and no nonallelic homology of a supergen family. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 79:3251-3254.
- 164 \_\_\_\_\_ (1983). Time until fixation of a mutant belonging to a multigene family. *Genet. Re.* 41:47-55.
- 165 \_\_\_\_\_ (1984a). Some models of gene conversion for treating the evolution of multigene families. *Genetics.* 106:517-528.
- 166 \_\_\_\_\_ (1984b). A model duplicative transposition and gene



- conversion for repetitive DNA families. *Genetics*.  
110:513-524.
- 167 \_\_\_\_\_ (1987). Very slightly deleterious mutations and the  
molecular clock. *J. Mol. Evol.* 26:1-6.
- 168 OHTA, T. y KIMURA, M. (1971a). On the constancy of the  
evolutionary rate of cistrons. *J. Mol. Evol.*  
1:16-25.
- 169 \_\_\_\_\_ (1971) Functional Organization of Genetic Material  
as a Product of Molecular Evolution. *Nature*  
233:118-119.
- 170 \_\_\_\_\_ (1973). A model of mutation appropriate to estimate  
the number of electrophoretically detectable alleles  
in a finite population. *Gen. Res. Camb.* 22:201-204.
- 171 OHTA, T. y DOVER, G.A. (1984). The cohesive populations  
genetics of molecular drive. *Genetics* 108:501-521.
- 172 PACKARD, A.S. (1985). *The Standar Natural History*. Según P.S.  
Bowler 1985. *El Eclipse del Darwinismo*.
- 173 PEARSON, K. (1892). *The Gramar of Science*. London Walter Scott.
- \_\_\_\_\_ (1898) Mathematical contributions to the Theory of  
Evolution. On the Law of Ancestral Heredity. *Proc.*  
*Roy. Soc. Lond.* 62:306-412.
- \_\_\_\_\_ (1904). Mathematical contributions to the Theory of  
evolution XII. On the general theory of alternative  
inheritance, with special reference to Mendel's

Law. Phil. Trans. Roy. Lond. (A), 203:36-53.

Segun A.G. Cock 1973. William Bateson, Mendelism and Biometry. *Journal of the History of Biology* 6(1):1-36.

174 \_\_\_\_\_ (1914-1930). *The life, letters and labours of Francis Galton*. Vol.3:86. Cambridge: Cambridge University press. Segun W.B. Provine 1971. *The origins of theoretical populations genetics*. pp.34.

175 PLATE, L. (1900). *Über Bedeutung des Darwin'schen Selection Prinzips und Probleme der Artbildung*. Leipzig p.187. Segun P.J. Peter 1985. *El Eclipse del Darwinismo*. pp. 161.

176 PRAKASH, S.R.C., LEWONTIN, R.C. and HUBBY, J.L. (1969). A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. IV Patterns of genetics variation in central, marginal and isolated populations of Drosophila pseudoscura. *Genetics* 61:841-853.

177 PROVINE, W.B. (1971). *The Origins of Theoretical Populations Genetics*. The University of Chicago Press. Chicago and London. Cap.2, pp.26 y 29.

178 RICHMOND, R.C. (1970). Non Darwinian Evolution: A critique. *Nature* 225:1025-1028.

179 ROMASHOV, D.D. (1931). Ob usloviakh "ravnovesia" v populatsii. *Zhurnal Eksperimental'noi Biologii*

- 7(4):442-454. Segun Mark, B.A. 1970. "Towards a Synthesis..."
- 180 ROSE, M.R. y DOOLITTLE, W.F. 1983. Molecular biological mechanisms of speciation. *Science*. 220:157-162.
- 181 SCHINDEWOLF, O.H. 1936. *Paläontologie. Entwicklungslehre un Genetik: Kritik und Synthesen* Berlin: Bohnträger.
- Segun P.J. Bowler 1985. *El Eclipse del Darwinismo*.
- 182 SELANDER, R.K. (1980). Variacion Genética en Poblaciones Naturales. Cap. II pp.21-46. *Evolution Molecular* dirigido por Ayala, F.J. Ed. Omega, S.A. Barcelona.
- 183 SEREBROVSKY, A.S. (1928). An analysis of the inheritance of quantitative transgressive characters. *Zeit. Abst. Vererb.* 48:229-243.
- 184 SHULL, G.H. (1908). The composition of a field o maize. *Rept. of Amer. Breed. Assoc.* 4:296-301.
- 185 SIMPSON, G.G. (1944) *Tempo and Mode in Evolution*. Columbia University Press 237 pags.
- 186 \_\_\_\_\_ (1953). *The Major Features of Evolution*. Columbia University Press. New York and London. Cuarta Reimpresión 1965. Columbia University, U.S.A. 433 pags.
- 187 \_\_\_\_\_ (1964). Organism and molecules in evolution. *Science* 146:1535-1538.
- 188 SLATKIN, M. (1985). Genetics differentiation of transposable

- elements under mutation and unbraced gene conversion. *Genetics*. 110:145-158.
- 189 SPENCER, H. (1864). *Principles of Biology* 2 Vols. London: Williams and Norgate Segyn P.J. Bowler 1985. *El Eclipse del Darwinismo*.
- 190 STANLEY, S.M. (1975). A theory of evolution above the species level. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 72:646-650.
- 191 \_\_\_\_\_ (1979). *Macroevolution: pattern and process*. W.H. Freeman and Co.: San Francisco.
- 192 STEBBINS, G.L. (1978). *Procesos de la Evolucion Organica*. Ediciones Castillo, S.A. Madrid, España. 189 pages. En Ingles (1971) *Processes of Organic Evolution*. Ed. por Prentice Hall, Inc. U.S.A.
- 193 \_\_\_\_\_ and LEWONTIN, R.C. (1972). Comparative evolution at the levels of molecules, organisms and populations. *Proc. of the Sixth Berkeley Symp. on Math. Stat. and Prob.* Vol. V: *Darwinian, Neodarwinian and Non Darwinian Evolution*. Ed. L.M., J. Meyman and E.L. Scott. pp.23-42. University Of California Press.
- 194 TAKAHATA, N. (1987). On the overdispersed molecular clock. *Genetics* 116:169-179.
- 195 TIMOFFEEF-RESSOVSKY, N.W. (1934-5). Uber den einfluss des genotypischen milieus und aussenbedingungen auf realisation des genotips. *Nachr. (Biologie) Ges.*

- elements under mutation and unbraced gene conversion. *Genetics*. 110:145-158.
- 189 SPENCER, H. (1864). *Principles of Biology* 2 Vols. London: Williams and Norgate Segyn P.J. Bowler 1985. *El Eclipse del Darwinismo*.
- 190 STANLEY, S.M. (1975). A theory of evolution above the species level. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 72:646-650.
- 191 \_\_\_\_\_ (1979). *Macroevolution: pattern and process*. W.H. Freeman and Co.; San Francisco.
- 192 STEBBINS, G.L. (1978). *Procesos de la Evolución Orgánica*. Ediciones Castillo, S.A. Madrid, España. 189 pages. En Inglés (1971) *Processes of Organic Evolution*. Ed. por Prentice Hall, Inc. U.S.A.
- 193 \_\_\_\_\_ and LEWONTIN, R.C. (1972). Comparative evolution at the levels of molecules, organisms and populations. *Proc. of the Sixth Berkeley Symp. on Math. Stat. and Prob. Vol. V: Darwinian, Neodarwinian and Non Darwinian Evolution*. Ed. L.M. eCam; J. Meyman and E.L. Scott. pp.23-42. University Of California Press.
- 194 TAKAHATA, N. (1987). On the overdispersed molecular clock. *Genetics* 116:169-179.
- 195 TIMOFEEF-RESSOVSKY, N.W. (1934-5). Über den einfluss des genotypischen milieus und aussenbedingungen auf realisation des genotips. *Nachr (Biologie) Ges.*

Wiss. Goettingen. Math. Physik. Kl. N.F. Fachgruppe  
IV, Vol.1. Segun Mark, B.A. 1968. "The phounding of  
population genetics...".

- 196 VRBA, E.S. (1980). Evolution, species and fossils: how does  
life evolve?. *S. Afr. J. Sci.* 76:61-84.
- 197 \_\_\_\_\_ (1983). Macroevolutionary trends: new perspectives  
on the roles of adaptation and incidental effect.  
*Science* 22:387-389.
- 198 \_\_\_\_\_ y ELDREDGE, N. (1984). Individuals, Hierarchies and  
processes: toward a more complete evolution theory.  
*Paleobiology* 10:146-171.
- 199 \_\_\_\_\_ y GOULD, S.T. (1986). The hierarchical expansion of  
sorting and selection: sorting and selection can  
not be equated. *Paleobiology* 12:217-228.
- 200 VRIES, H. (1869). Intracellular Pangenesis. Trans. by Stuart  
Gager. Chacago: Open Court 1910. Segun W.B. Provine  
*The Origins of Theoretical Population Genetics*. The  
University of Chicago Press. pp.64-67.
- 201 VRIES, H. (1906). *Species and varieties: Their Origin by*  
*Mutation*. Segun Allen, G.E. 1968. Thomas Hunt Morgan  
and the Problem of Natural Selection. *J. Hist.*  
*Biol.* 1:113-139. Ver también a P.J. Bowler. 1985.  
*El Eclipse del Darwinismo*.
- 202 \_\_\_\_\_ (1910). *The Mutation Theory: Experiments and*  
*observations on the origin of species in the*

vegetable kingdom. Trans J.B. Famer and A.D. Darbyshire. 2 Vol. London: Kegan Paul, Trench, Trubner. Segun P.J. Bowler 1985. *El Eclipse del Darwinismo.*

- 203 \_\_\_\_\_ (1906). *Species and Varieties: Their Origin by mutation.* Mac-Dougal. Ed. Rev. ed. Chicago: Open Court.
- 204 WEISMANN, A. (1891). *Essays upon Heredity and Kindred Biological Problems.* E.B. Poulton, S. Schönland and A.E. Shipley eds. Oxford. Oxford University Press. 1:433-461.
- 205 \_\_\_\_\_ (1893b). *The Germ Plasm: A Theory of Heredity.* Trans. W. Newton Parker and Harriet Rönfedit. London: Scott. Segun P.J. Bowler 1985. *El Eclipse del Darwinismo.*
- 206 WELDOM, W. R. F. (1902). On the ambiguity of Mendel's Categories. *Biometrika* 2:45-55. Segun Provine 1971. *The Origins of Theoretical Populations Genetics.*
- 207 \_\_\_\_\_ (1903). Mr. Bateson's revisions of Mendel's theory of heredity. *Biometrika* 2:286-298. Segun W.B. Provine, 1971. *The Origins of Theoretical Populations Genetics.*
- 208 \_\_\_\_\_ (1890). The variations occurring in certain decapod crustacea. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, 47:445-453.

- \_\_\_\_\_ (1894). The study of animal variation. *Nature* 50:25-26. Segun A.G. Cock, 1973. William Bateson. Mendelism and Biometry. *Journal of the History of Biology* 6(1):1-36.
- 209 WILSON, A.C., CARLSON, S.S. and WHITE, T.J. (1977). Biochemical evolution. *Annu. Rev. Biochem.* 46:573-639.
- 210 WEINBERG, W. H. (1908). Über den nachweis der vererbung beim menschen. *Jahreshelfts Ver. vaterl. Wurttemberg* 64:329-82.
- 211 WRIGHT, S. (1918). On the Nature of Size Factors. *Genetics* 3:367-374.
- 212 \_\_\_\_\_ (1921a). Correlation and causation. *Journal of Agricultural Research.* 20:557-585.
- 213 \_\_\_\_\_ (1921b). Systems of mating. *Genetics* 6:111-78.
- 214 \_\_\_\_\_ (1922b). The effects of inbreeding and crossbreeding on guinea pigs: III. Crosses between highly inbred families. *Bulletin 1121. Washington, D.C.: U.S. Department of Agriculture.* pp.1-60.
- 215 \_\_\_\_\_ (1925). The factors of the albino series of guinea pigs and theirs effects on black and yelow pigmentation. *Genetics* 10:223-260.
- 216 \_\_\_\_\_ (1929a). "Fisher's Theory of Dominance". *Am. Nat.* 63:274.
- \_\_\_\_\_ (1934a). "Physiological and Evolutionary Theories of Dominance" *Amer. Nat.* 68:24.



- 217 \_\_\_\_\_ (1929b). Evolution in Mendelian Populations  
*Anatomical Record*. 44:287.
- 218 \_\_\_\_\_ (1930). The genetical theory of natural selection.  
A review. *Journal of Heredity* 21:349-356.
- 219 \_\_\_\_\_ (1931). Evolution in Mendelian Populations  
*Genetics*. 16:97-159.
- 220 \_\_\_\_\_ (1932). The roles of mutation, inbreeding,  
cross-breeding and selection in evolution. *Proc.*  
*Sixth Intern. Congr. G.* 1:356-366.
- 221 \_\_\_\_\_ (1940b). "Breeding Structure of Populations in  
Relation to Speciation". *Amer. Nat.* 74:232.
- 222 \_\_\_\_\_ (1968). *Evolution and the genetics of populations.*  
*Vol. I. Genetics and biometric foundations.* Chicago:  
University of Chicago Press.
- 223 \_\_\_\_\_ (1980). Genetic and organismic selection. *Evolution*  
34:825-843.
- 224 \_\_\_\_\_ (1982). Character change, speciation, and the  
higher taxa. *Evolution* 36:427-443.
- 225 WU, C-I y LI, W-H. (1985). Evidence for higher rates of  
nucleotide substitutions in rodents than in man.  
*Proc. Natl. Acad. Sci.* 82:1741-1745.
- 226 YULE, G.U. (1902). Mendel's laws and their probable relations  
to intra-racial heredity. *New Phytologist*  
1:193-207, 222-238. (Segun W.B. Provine.  
1971 *The Origins of Theoretical Populations Genetics*

227 ZUCKERKANDL, E. y PAULING, L. (1965). Evolutionary divergence and convergence in proteins. En *Evolving genes and proteins* (ed. por Bryson V. y Vogel, H.J.), Academic Press, New York pp.97-166.