

## ENSAYO\*

# LA GENETICA DE POBLACIONES

Por Antonio Prevosti



La variabilidad es una característica de las poblaciones de todas las especies de seres vivos; los individuos que las integran difieren en sus dimensiones, morfología, fisiología, caracteres bioquímicos, comportamiento, etc. Estas diferencias son en parte hereditarias, dependientes de la información genética contenida en el genotipo de los individuos, y en parte se deben a la diversidad de los ambientes que actúan sobre ellos a lo largo de la vida. De la interacción entre estos factores genéticos y ambientales resultan los caracteres individuales, su fenotipo.



**ANTONIO PREVOSTI PELEGRIN** nació en Barcelona en 1919. Trabajó inicialmente en Antropología Física y después se especializó en Genética de Poblaciones. Es Profesor de Investigación Supernumerario del C.S.I.C. y Catedrático de Genética de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona.

\* BAJO la rúbrica de «Ensayos» el Boletín Informativo de la Fundación Juan March publica cada mes una colaboración original y exclusiva de un especialista sobre un aspecto de un tema general. Anteriormente fueron objeto de estos ensayos temas relativos a la Ciencia, el Lenguaje, el Arte, la Historia y la Prensa. El tema desarrollado actualmente es la Biología.

En Boletines anteriores se han publicado: *Control electrónico del cerebro*, por José M. Rodríguez Delgado, Director del Departamento de Fisiología de la Universidad Autónoma de Madrid; *Bioquímica de la nutrición*, por Francisco Grande Covián, Director del Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición «Don Juan Carlos I-Fundación Cuenca Villoro»; *Las fronteras de la Ecología*, por Ramón Margalef, Profesor de Ecología de la Universidad de Barcelona; *Alteraciones del desarrollo cerebral*, por Federico Mayor Zaragoza, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid; *La bioconversión de la energía solar y la crisis energética y alimentaria*, por Manuel Losada, Catedrático de Bioquímica de la Universidad de Sevilla; *Aspectos biológicos del abuso de drogas*, por Josep Laporte, Catedrático de Terapéutica y Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona; *Evolución Darwinismo*, por Francisco J. Ayala, Profesor de Genética de la Universidad de California en Davis; *La genética del cáncer y los virus*, por María Luisa Durán-Reynals, Profesora de Patología del Albert Einstein College de Nueva York; y *El origen de la vida*, por Juan Oró, Profesor de Bioquímica de la Universidad de Houston.

La descripción de esta variabilidad, el análisis de los factores que la condicionan, tanto en lo que se refiere a su origen como a su conservación, el significado que tiene para las poblaciones y organismos que la presentan, cómo se distribuye en el espacio y cómo cambia en el tiempo, constituyen el campo de interés de la Genética de Poblaciones. Por tanto, esta disciplina tiene especial importancia para los estudios evolutivos; uno de sus principales objetivos es el estudio de los mecanismos de la evolución. Igualmente, es la base de la mejora animal y vegetal, ya que ésta dirige la evolución de las especies domésticas, mejorando sus propiedades útiles para el hombre. La Genética de Poblaciones humana, tanto en sus aspectos puramente descriptivos como en relación con la evolución de las poblaciones, tiene considerable trascendencia para muchas cuestiones sanitarias y sociológicas.

### **El concepto de población en la Genética de Poblaciones**

La población es un sistema de complejidad intermedia dentro de la jerarquía de sistemas en que se desarrollan los fenómenos biológicos. Las unidades de orden inmediatamente inferior son los individuos y las de orden inmediatamente superior las especies. Como todos los sistemas, las poblaciones tienen propiedades peculiares de su nivel de integración, aunque están condicionadas por las de sus componentes y, si se integran en sistemas de orden superior, pueden depender también de las propiedades de éstos. En realidad, hay una interrelación entre las propiedades de los sistemas y las de los elementos que los componen. Como el origen de los sistemas biológicos es evolutivo, estas interrelaciones resultan de una retroacción que se va produciendo entre las características de los sistemas y las de sus elementos en el curso del proceso de recopilación de información que es la evolución. Así, las propiedades de las poblaciones influyen sobre las de los sistemas de orden superior en que están integradas (las especies y los ecosistemas), pero las de éstos, por retroacción, condicionan también la futura evolución de las poblaciones.

En las especies de reproducción sexual cruzada podemos definir la población como un conjunto de individuos que comparten un acervo genético común. En estas poblaciones los individuos normales reciben un genoma de cada progenitor, siendo un genoma una dotación completa de

genes portadora de un representante de cada una de las diferentes clases de genes de la especie. Si hay panmixia, o sea que cualquier individuo tiene igual probabilidad de cruzarse con cualquier otro de su población, puede concebirse el genotipo de cada individuo como el resultado de una combinación de dos genomas extraídos al azar del conjunto de los existentes en la población.

A consecuencia de la reproducción cruzada y de los procesos de recombinación que tienen lugar durante la meiosis, en sucesivas generaciones los genes se van combinando y recombinando, dando lugar a combinaciones individuales que tienen una probabilidad despreciable de repetirse. De cada clase de genes existen numerosas variantes (alelos en términos genéticos), por ello el número de genomas distintos posibles es muy grande y el de pares de genomas, o sea de genotipos individuales, es este número muy grande elevado al cuadrado. Considerando una especie que tuviera 10.000 clases de genes, lo cual constituye una estimación más bien baja, y que cada clase tuviera sólo 2 alelos, el número de genotipos posibles en la población sería del orden de  $2^{20000}$ . Así, en toda la historia de una población, sólo llega a realizarse una fracción mínima de los individuos genéticamente diferentes que potencialmente podrían producirse a partir de su acervo genético.

Si en la población no hay panmixia los distintos genotipos posibles no son igualmente probables, pero la anterior definición de población es válida. En cambio, si la reproducción no es sexual o si siéndolo sólo es por autofecundación, los individuos de la población no comparten un acervo común de genes. En este caso la población es un conjunto de individuos de la misma especie (1) sujetos a la acción de factores evolutivos comunes; es decir, individuos sujetos al mismo conjunto de factores ambientales y que pueden competir entre sí por espacio y alimento, por vivir en una área geográfica común.

Desde el punto de vista de la evolución las poblaciones son las unidades evolutivas elementales, que se integran en unidades evolutivas de orden superior como las especies y los ecosistemas. La Genética de Poblaciones, por estu-

---

(1) Debe observarse que en las especies que sólo tienen reproducción asexual el concepto de especie tampoco es tan preciso como en las especies con reproducción sexual.

diar la evolución a su nivel inferior, es una ciencia evolutiva analítica. No obstante, las propiedades de la población sólo pueden entenderse en relación con el ambiente en que está situada y, además, como un sistema complejo que resulta de la integración de unidades de orden inferior, los individuos. Por tanto, la comprensión de las propiedades de las poblaciones como sistemas, requiere también un estudio sintético. Esta situación es típica en todas las ciencias que estudian sistemas de nivel intermedio: tienen que combinar el análisis y la síntesis, para cumplir plenamente sus objetivos.

El aspecto sintético de la Genética de Poblaciones, se pone de manifiesto considerando que las propiedades individuales pueden tener un significado muy distinto para los individuos y para el sistema en que están integrados. Así, la existencia en una población humana del alelo Hb<sup>S</sup> del gene que codifica la formación de las cadenas B de las hemoglobinas, significa para algunos individuos (los homocigotos) padecer una enfermedad a menudo mortal, la anemia falcémica. Para otros individuos (los heterocigotos Hb<sup>A</sup> Hb<sup>S</sup>) representa ser resistentes a la infección malarica por el *Plasmodium falciparum*. Para la población, significa poder subsistir en un ambiente en el que se desarrollan los mosquitos del género *Anopheles*, transmisores del *Plasmodium falciparum*.

### **Factores determinantes de las propiedades genéticas de las poblaciones**

La composición del acervo genético de una población, su variación a lo largo del tiempo, cómo los genes que lo constituyen se distribuyen en los individuos y están organizados en el genoma, es decir, en general las propiedades genéticas de las poblaciones, dependen de cinco factores: su estructura reproductora, la mutación, la migración, la selección natural y la deriva genética.

La composición del acervo genético de las poblaciones se describe en términos de frecuencias génicas; es decir, en términos de la frecuencia con que se presentan los distintos alelos de cada gene. Las diferencias genéticas entre poblaciones se miden también en términos de diferencias entre dichas frecuencias y la evolución de las poblaciones en términos de los cambios que experimentan

a lo largo del tiempo. Dichas frecuencias constituyen, por tanto, el principal dato que utiliza la Genética de Poblaciones.

Normalmente los genes se transmiten sin cambios de una generación a otra. En esto se basa la estabilidad de las propiedades genéticas de las poblaciones y de las especies. Mas esta estabilidad no es absoluta. Con una tasa pequeña, que se estima del orden de  $10^{-5}$  a  $10^{-8}$  por generación, los genes cambian pasando a formas alélicas que pueden condicionar propiedades diferentes en sus portadores. Estos cambios son las mutaciones. Las nuevas formas alélicas así originadas también se transmiten con gran estabilidad y también pueden mutar, volviendo a su forma primitiva o pasando a otra forma alélica. Las mutaciones son recurrentes, es decir, cada tipo de cambio se repite. Además, estas repeticiones se producen con una frecuencia determinada. La frecuencia de mutación es un factor importante para las propiedades genéticas de las poblaciones. En las poblaciones grandes, dependen principalmente de él las frecuencias de los genes no sometidos a la acción de la selección. Cuando actúan otros factores, la mutación, debido a su baja tasa, influye poco en las frecuencias génicas de las poblaciones.

Las mutaciones a que se refiere el párrafo anterior son las llamadas génicas, debidas a cambios en la información de los genes individuales, que consisten en el caso más sencillo en la substitución de un par de nucleótidos del ADN por otro. Además de estas mutaciones, que como se ha dicho son recurrentes, existen otras cuya probabilidad de que se repitan es prácticamente nula. Son las mutaciones que afectan a la estructura y al número de cromosomas.

El segundo factor que determina cambios en el acervo genético de las poblaciones es la migración. Una parte de los individuos que se reproducen en una población, transmitiendo sus genes al acervo genético de la generación siguiente, pueden haber nacido en otra población. En tal caso hay migración de esta segunda población a la primera. Si los acervos genéticos de las dos poblaciones difieren, la migración tendrá por consecuencia la introducción de cambios en la población receptora.

Un tercer factor es la selección. Es posible que distintos individuos de una población tengan diferente probabilidad de dejar descendientes, debido a sus distintas propiedades

genéticas. En tal caso, los genes portados por los individuos que dejan más descendientes irán aumentando de frecuencia en las sucesivas generaciones, a expensas de los portados por los que dejan menos descendientes. Este proceso de reproducción diferencial de individuos con genotipos diferentes, es la selección natural. Tiene por consecuencia un cambio direccional en las frecuencias génicas, en tanto que sigan actuando los factores que la determinan. Estos factores pueden ser internos o externos respecto a los individuos. Los externos son los ambientales. En determinados ambientes, los individuos con ciertas propiedades genéticas tienen mayor probabilidad de dejar descendientes, lo que se expresa diciendo que están adaptados a dicho ambiente. La adaptación al ambiente es una propiedad compleja. Depende de la probabilidad que tienen los individuos de desarrollarse normalmente, de sobrevivir, de elaborar gametos funcionales, de encontrar pareja, de que sus gametos lleguen a la fecundación, etc. en el ambiente correspondiente. Por otra parte, estas propiedades también dependen de factores internos. La información contenida en el genotipo debe ser adecuada para dirigir el desarrollo de un organismo funcional. Además, la contenida en cada gene es necesario que esté coadaptada con la de los demás.

La selección se mide en términos relativos, es decir, como una relación entre la probabilidad de dejar descendientes por los individuos cuyo genotipo se considera y la de los individuos con otro genotipo, tomada como referencia. A este cociente se le llama valor adaptativo. Frecuentemente, se toma como referencia el genotipo que tiene mayor probabilidad de dejar descendientes, entre los existentes en la población. Entonces, el genotipo más eficaz tiene un valor adaptativo igual a 1 y todos los demás lo tienen inferior a la unidad; lo que falta al valor adaptativo de un genotipo para valer 1 es el coeficiente de selección a que está sometido. Decir que un genotipo está sometido a un coeficiente de selección igual a 0,1 significa que sus portadores dejan un descendiente menos, o sea nueve, por cada diez que dejan los individuos portadores del genotipo más favorecido por la selección.

El cuarto factor que determina cambios en las frecuencias de los genes en las poblaciones es la deriva genética. Como su nombre indica se trata de un factor aleatorio, que determina oscilaciones en las frecuencias génicas.

cas; puede predecirse la magnitud de dichas oscilaciones, pero no su sentido, que varía al azar de una generación a la siguiente. La deriva tiene especial importancia en las poblaciones pequeñas, pues se debe a que el número de genes que pasan de una generación a la siguiente es limitado y está sujeto, por tanto, a los efectos del muestreo. Cuanto menor sea una población, más pequeña será la muestra de genes que pasan de una generación a la siguiente. Por tanto, la proporción real que se encuentre en dicha muestra más fácilmente se apartará de su probabilidad de transmisión y mayor será la deriva genética. Este factor perturba, aleatoriamente, los efectos esperados de los otros tres. Introduce un cierto indeterminismo en la evolución de las poblaciones.

Mientras que los cuatro factores citados determinan cambios en la frecuencia de los genes en las poblaciones, la estructura reproductora influye principalmente en las combinaciones de los genes en los individuos, es decir, en los genotipos. La reproducción puede ser panmítica, es decir, la probabilidad de cruzarse puede ser igual para cualquier parte de individuos de una población. Si hay panmixia, la probabilidad de producirse los genotipos dependerá exclusivamente de las frecuencias génicas. La combinación de genes de cada genotipo se producirá con una probabilidad igual al producto de las frecuencias (probabilidades) de los genes que lo integran.

Las principales desviaciones respecto a la panmixia son los cruzamientos consanguíneos y los cruzamientos selectivos. Un cruzamiento es consanguíneo si los individuos que se cruzan están emparentados, es decir, tienen algún antepasado común. En la práctica sólo si este antepasado corresponde a una generación relativamente próxima consideramos que hay consanguinidad. Los individuos emparentados tienen mayor parecido genético que dos individuos cualesquiera, ya que tienen genes iguales recibidos de sus antepasados comunes. Esto explica la principal consecuencia de los cruzamientos consanguíneos, la mayor frecuencia de la homocigosis a expensas de la heterocigosis en la descendencia, que pueden recibir los genes iguales de los progenitores consanguíneos. En los cruzamientos selectivos positivos los individuos que se cruzan también se parecen genéticamente entre sí, más que dos individuos cualesquiera, pero en este caso la semejanza genética se debe a una tendencia a cruzarse entre sí individuos pa-

recidos por algún carácter que tenga base genética; por ejemplo, en el hombre pueden tender a cruzarse los individuos más altos entre sí y los más bajos entre sí. En estos cruzamientos, también habrá incremento de la homocigosis en la descendencia, pero sólo en los caracteres por los que es selectivo el cruzamiento. En los cruzamientos selectivos negativos se aparean con mayor probabilidad individuos que difieren genéticamente. En este caso, en la descendencia hay un exceso de heterocigotos a expensas de los homocigotos, respecto a lo que se esperaría si existiera panmixia. Los cruzamientos selectivos y consanguíneos no determinan, directamente, cambios en el acervo genético de las poblaciones; pero indirectamente, al variar las frecuencias de los genotipos, ofrecen diferentes posibilidades de acción a otros factores, principalmente a la selección.

### **La utilización de modelos matemáticos en Genética de Poblaciones**

R. A. Fisher publicó en 1930 su clásico libro «Teoría genética de la Selección Natural». En el planteamiento del libro considera que la Biología ha llegado a un estado de madurez comparable al que, en la Física, partiendo de principios bien establecidos, ha hecho posible el desarrollo de la Física Teórica, cuyos conocimientos preceden, en muchos aspectos, a los obtenidos experimentalmente. Así, partiendo del conocimiento de los mecanismos mendelianos de la herencia, de la existencia de las mutaciones y de algunos principios fundamentales como el de la selección natural, piensa que es posible desarrollar una Biología y, en especial, una Genética Teóricas. Este libro, junto con los trabajos contemporáneos de Haldane y de Sewall Wright, fue el punto de partida de la elaboración de modelos matemáticos en Genética de Poblaciones.

Un objetivo de toda ciencia es llegar a expresar en términos cuantitativos los fenómenos que estudia. Alcanzar esta meta indica haber llegado a la precisión de conocimientos que requiere el rigor científico y permite utilizarlos predictivamente. Además, la formulación matemática de los fenómenos facilita el establecimiento de relaciones entre ellos, que abran nuevos horizontes en el conocimiento. Esto es lo que se ha hecho en Física y lo que Fisher intenta hacer en la Genética. No obstante, ésta no

es exactamente la idea con que se utilizan en la actualidad las formulaciones matemáticas en Genética de Poblaciones y en otras Ciencias Biológicas, como por ejemplo la Ecología. En estas ciencias, la elaboración de modelos matemáticos se utiliza como un instrumento de investigación, para obtener conocimientos sobre fenómenos que se conocen poco. Estos modelos plantean alternativas posibles para interpretar situaciones concretas. A menudo dichas situaciones se interpretan especulando a base de simples razonamientos cualitativos y al plantear la cuestión en términos cuantitativos, se descubren consecuencias de la interpretación especulativa que no eran obvias. A un nivel muy sencillo, el cálculo de la frecuencia de heterocigotos en una población en la cual suponemos panmixia y conocemos la frecuencia de los homocigotos recesivos, puede ponerse como ejemplo de lo que queremos decir.

El albinismo es un carácter genético recesivo, cuya frecuencia aproximada en nuestra población es de 1 entre 20.000. La utilización de la ley de Hardy-Weinberg sobre las frecuencias genotípicas en las poblaciones panmíticas, permite deducir que, cuando la frecuencia de los homocigotos es la indicada, uno de cada 70 individuos normales debe ser heterocigoto, o sea portador de un gene para el albinismo. Sin hacer los cálculos basados en la distribución genotípica de Hardy-Weinberg, no parece que un gen determinante de un carácter tan poco frecuente puedan transmitirlo tantos individuos de la población. Evidentemente, esto es cierto si la población es panmítica en relación con el albinismo, lo cual hay buenas razones para pensar que sea así. Si no hubiera panmixia la conclusión sería falsa y la certeza absoluta de que hay panmixia no se obtiene con la elaboración o utilización de modelos matemáticos, sino recopilando datos de observación sobre la reproducción en la población. A un nivel de situaciones más complejas, sobre las que se tienen conocimientos más inciertos, los resultados que se obtienen al aplicar un modelo tienen un valor exploratorio, pero no nos aportan un conocimiento de la realidad. Sólo la experimentación y la observación son decisivas para llegar a este conocimiento.

Los modelos matemáticos también pueden servir para contraponerlos a interpretaciones especulativas, más o menos vigentes, demostrando que son posibles otras interpretaciones. En Genética de Poblaciones es muy frecuente que sea posible elaborar varios modelos alternativos que

se ajusten a los mismos datos. Esta situación es característica de los campos científicos que estudian fenómenos complejos y tienen conocimientos insuficientes sobre alguno de los factores que intervienen en ellos. En estos casos, es muy frecuente que combinaciones distintas de factores puedan explicar los mismos datos experimentales o de observación. La solución correcta sólo puede obtenerse con observaciones más completas y precisas. En Genética de Poblaciones se utilizan dos clases de modelos, según se considere o no el efecto de la deriva. En los modelos deterministas se considera el efecto de la mutación, migración, selección y modo de reproducción, pero se prescinde de la deriva. Estrictamente, esto sólo es válido para poblaciones infinitas, pero en muchos aspectos también lo es para poblaciones grandes. Según estos modelos, si los factores que actúan sobre las poblaciones no varían, se llega a una situación de equilibrio en la que se mantienen constantes las frecuencias de los genes.

Uno de los más importantes, entre estos equilibrios, es el equilibrio mutación-selección, en virtud del cual los genes deletéreos, letales o causantes de taras hereditarias se mantienen en las poblaciones con frecuencias pequeñas. Se alcanza cuando el número de genes deletéreos de una clase, que aparecen de nuevo por mutación en cada generación, es igual al de los que son eliminados por la selección natural. Explica que se mantengan en las poblaciones humanas genes deletéreos, como los causantes del albinismo, la polidactilia, el daltonismo, la hemofilia, el enanismo condrodistrófico, la idiocia fenilpirúvica y las numerosas enfermedades y malformaciones hereditarias existentes.

También es importante el equilibrio debido a la superioridad de los heterocigotos. En este caso, los individuos heterocigotos están más favorecidos por la selección natural que los homocigotos y dejan, por tanto, más descendientes. En esta situación, las frecuencias génicas de equilibrio dependen de la relación entre los coeficientes de selección a que están sometidas las dos clases de homocigotos. Frecuentemente, dicho equilibrio corresponde a frecuencias relativamente altas de los dos alelos cuyos heterocigotos son superiores. Por tanto, a consecuencia de este equilibrio se produce, frecuentemente, polimorfismo genético, o sea coexistencia en la población de distintos tipos genéticos, todos ellos con frecuencias relativamente

altas. La coexistencia, en muchas poblaciones africanas, del gene  $Hb^A$  que condiciona la hemoglobina normal A con el  $Hb^S$  que determina la hemoglobina S, es uno de los casos más típicos de polimorfismo debido a superioridad de los heterocigotos. Estas poblaciones habitan en áreas en las que hay paludismo debido al *Plasmodium falciparum*. La selección natural actúa contra los homocigotos, pues los portadores de dos genes  $Hb^A$  son sensibles al paludismo y los homocigotos con dos genes  $Hb^S$  padecen la anemia falciforme, que suele ser mortal durante la primera infancia. En cambio, los heterocigotos portadores de un gene  $Hb^A$  y otro  $Hb^S$ , son más resistentes al paludismo y no padecen la anemia falciforme, por lo que tienen más probabilidad de sobrevivir y, por consiguiente, de dejar descendientes. Como estos individuos son portadores de los dos alelos  $Hb^A$  y  $Hb^S$ , en su descendencia aparecerán siempre nuevos homocigotos de ambos tipos, conservándose el polimorfismo genético en la población.

La superioridad de los heterocigotos no es el único mecanismo que puede dar lugar a polimorfismo. Los coeficientes de selección variables en el tiempo y en el espacio, en este último caso combinados con migración, también pueden producirlo. En estos casos pueden también elaborarse modelos matemáticos demostrativos de que puede llegarse a un equilibrio.

Otro caso es el equilibrio mutación-mutación. En éste, dos o más clases de alelos mutan unos a otros, llegándose a un equilibrio cuando el número de alelos de una clase, nuevos por mutación, es igual al de los que se pierden de dicha clase por pasar a las otras, también por mutación. En el equilibrio, los valores de las frecuencias génicas dependen de las frecuencias de mutación de los alelos. Para que pueda alcanzarse este equilibrio es necesario que los diversos alelos tengan igual valor selectivo, es decir, que la selección no favorezca a ninguno de ellos. Debido a esta equivalencia selectiva, se califica de neutra a la variabilidad mantenida por este tipo de polimorfismo. Uno de los puntos actualmente más controvertidos de la Genética de Poblaciones es si realmente existe variabilidad genética neutra.

También se presentan polimorfismos transitorios, cuando una población está pasando de un estado de equilibrio a otro, por cambios en alguno de los factores que

controlan sus propiedades genéticas. El melanismo industrial en los lepidópteros presenta claros ejemplos de esta situación. Numerosas especies de color claro y críptico, por confundirse con el substrato en que reposan, principalmente troncos de árboles, ha perdido esta propiedad en las áreas fuertemente industrializadas. Los residuos oscuros contenidos en los humos de las industrias, han oscurecido los soportes de las mariposas, dejando de ser críptica su coloración clara y pasando a serlo coloraciones oscuras que antes eran muy poco frecuentes porque los individuos que las presentaban eran muy visibles y las aves depredadoras se los comían. Al invertirse la situación en las áreas industrializadas, las formas claras han ido siendo sustituidas por las oscuras, llegando a ser tan raras como eran antes éstas. Durante el período de sustitución se ha producido un polimorfismo transitorio. Actualmente, en áreas en donde se han tomado medidas contra la polución, como en varias regiones de Inglaterra, las poblaciones de estos lepidópteros están de nuevo en una fase de polimorfismo transitorio; las formas claras vuelven a aumentar a expensas de las oscuras.

Cuando las poblaciones son pequeñas, la deriva genética altera los equilibrios condicionados por los factores deterministas. Entonces son necesarios los modelos indeterministas. Según éstos, las poblaciones no llegan a frecuencias de equilibrio estables. Las frecuencias génicas van variando de generación en generación, con una probabilidad determinada de presentar cada uno de los distintos valores posibles. En estos modelos, lo estable es la distribución de probabilidades de los valores posibles de las frecuencias génicas. Por consiguiente, si se estudian distintas poblaciones sometidas a condiciones semejantes, sus frecuencias génicas se distribuirán de acuerdo con dicha distribución de probabilidades. Igualmente, si se estudia la misma población en generaciones sucesivas, sus frecuencias génicas irán variando, también de acuerdo con la distribución de probabilidades anterior.

En general, estos modelos matemáticos se basan en principios genéticos bien establecidos, como los de la herencia mendeliana, la teoría cromosómica de la herencia, el conocimiento de la meiosis en los organismos superiores, las propiedades químicas del material hereditario, etc. Por consiguiente, en tanto que la metodología matemática utilizada sea correcta los modelos también lo son. No

obstante, para que tengan un valor predictivo y puedan ser utilizados en situaciones reales concretas es necesario, además, disponer de estimaciones adecuadas de los parámetros que intervienen en ellos, empezando por una estimación correcta de la variabilidad genética de la población. Disponer de éstas no es fácil y, en general, casi nunca disponemos de ellas. Los casos como el de la hemoglobina S en las poblaciones humanas africanas o el melanismo industrial de los lepidópteros, en que puede aplicarse un modelo con una aproximación razonable, son raros. Pocas veces puede llegarse a una decisión, con suficiente verosimilitud sobre qué modelo es correcto aplicar. Así ocurre, por ejemplo, en los polimorfismos de grupos sanguíneos del hombre y de los animales domésticos, a pesar de que alguno, como el del sistema ABO en el hombre, se conoce desde hace muchos años y se poseen sobre él abundantes datos referentes a numerosísimas poblaciones. La variabilidad en la coloración de la concha en los caracoles del género *Cepaea* y el polimorfismo cromosómico por inversiones, en especies de *Drosophila*, son otros dos casos semejantes, entre los muchos que cabría citar.

### **La obtención de datos experimentales o de observación en Genética de Poblaciones**

Para poder estudiar una población desde el punto de vista de la Genética de Poblaciones, lo primero que es necesario conocer es su variabilidad genética. Este conocimiento tiene tres facetas importantes. Primero, es preciso disponer de buenas estimaciones de la magnitud de dicha variabilidad. Segundo, se requiere información sobre cómo dicha variabilidad se distribuye y se estructura en el genotipo. Tercero, debe conocerse el significado fisiológico de las variantes genéticas presentes.

Actualmente, ninguno de los tres aspectos se conoce bien. Desde hace más de cincuenta años sabemos que en las poblaciones existe mucha variabilidad genética. Los resultados de los experimentos de selección artificial, en caracteres cuantitativos, indican que es enorme el potencial de variabilidad genética que puede utilizarse para obtener diferencias hereditarias en las poblaciones. El enorme número de razas y variedades obtenidas en los animales domésticos y en las plantas cultivadas por los mejoradores, así como la gran variedad de caracteres morfológicos y fi-

siológicos que presentan dichas variedades, son un exponente de dicho potencial. No obstante, esto no suministra una estimación precisa de la variabilidad genética.

Probablemente, el primer intento de obtener dicha estimación son los trabajos de Harris y de Lewontin y Hubby, aparecidos ambos en 1966. Harris estudió datos sobre la variabilidad genética en enzimas, en el hombre. Lewontin y Hubby hicieron lo mismo en proteínas, también principalmente enzimas, en *Drosophila pseudoobscura*. En estos trabajos y en los numerosos que han seguido, sobre un considerable número de especies y poblaciones, se ha utilizado la electroforesis como técnica para detectar la variabilidad de las proteínas estudiadas. Se ha llegado a la conclusión general de que la variabilidad genética es considerable. Las estimaciones obtenidas indican que del 25 al 50 por 100 de los genes que controlan las proteínas estudiadas, tienen por lo menos dos alelos con frecuencias suficientemente altas para poder ser calificadas de polimórficas, y que son heterocigotos entre un 6 y un 25 por 100 de los genes de los individuos de las especies con sexos separados.

Ya en los trabajos de Harris y de Lewontin y Hubby se indicaba que las estimaciones obtenidas lo eran por defecto, pues las técnicas de electroforesis utilizadas no eran eficaces para distinguir todas las variantes de las proteínas, producidas por substituciones de aminoácidos. Concretamente, Lewontin y Hubby consideran que, por esta causa, es probable que se les escape la mitad de la variabilidad. No obstante, los trabajos actuales demuestran que la fracción realmente detectada es muy inferior a lo que se pensaba. En muchos casos, las bandas que aparecen en los geles utilizados en el análisis electroforético convencional no corresponden a un solo tipo de proteína, controlada por un solo alelo, sino a grupos de proteínas que tienen igual movilidad y están controladas por un grupo correspondiente de alelos. A estos grupos de proteínas controlados por diferentes alelos de un mismo gen y de igual movilidad electroforética, se les ha llamado electromorfos. En 1973 Bernstein y otros analizaron las xantindeshidrogenasas de 11 especies de *Drosophila* del grupo *virilis* y demostraron que, al probar su desnaturalización por el calor, el número de alelos diferentes correspondía al de los electromorfos multiplicado por 2,91. También utilizando la desnaturalización por el calor, en especies del mismo grupo

de *Drosophila*, Singh y otros encontraron que el número de variantes genéticas de las octanoldeshidrogenasas queda multiplicado por un factor de 2,6. Más recientemente, se ha comprobado que, variando las condiciones en que se realiza la electroforesis, también se detecta un número de alelos mayor. Mc Powell y Prakash (1976), cambiando las concentraciones de acrilamida, substituyendo la acrilamida por almidón o viceversa, variando el pH de los tampones utilizados, etc., han comprobado que los electromorfos obtenidos con una técnica pueden descomponerse en varios al utilizar otros procedimientos. Así, en el sistema de las esterasas de *Drosophila pseudoobscura*, el electromorfo más frecuente con las técnicas convencionales, E<sup>1.00</sup>, se descompone en 3. También variando las concentraciones de acrilamida y los tampones, Coyne (1976) detectó 33 electromorfos de la xantindeshidrogenasa de *Drosophila persimilis*, de la que antes sólo se habían detectado 5. Combinando estos mismos procedimientos con la desnaturalización por el calor, Singh y otros (1976) detectaron en *D. pseudoobscura* 37 variantes de la misma enzima a partir de 6 electromorfos previamente identificados. Estos resultados indican que no se dispone todavía de una buena estimación cuantitativa de la variabilidad en las poblaciones.

El segundo aspecto de la variabilidad que interesa conocer es cómo se distribuye y estructura en el genotipo de los individuos. Para algunos caracteres de mecanismo hereditario bien establecido, se conocen las frecuencias genotípicas en la población. Así es en los grupos sanguíneos, las hemoglobinas anormales, el melanismo industrial, el polimorfismo por el color de la concha en algunas especies de caracoles y en algunos otros casos; pero, en general, esto no es factible. A veces no se conoce bien el mecanismo hereditario, como en muchos caracteres humanos, como la forma de cruzar las manos o de cruzar los brazos y la capacidad de enrollar o no la lengua. En otros casos, como en la variabilidad a nivel molecular, según se ha dicho antes, ni siquiera se dispone de un método seguro para detectar los diferentes alelos presentes. El análisis de la estructura del genotipo y de la distribución de los genotipos en los individuos carece de sentido si no se han resuelto previamente las anteriores cuestiones.

Conocer el efecto fisiológico que tienen los alelos de cada *locus* es fundamental para valorar su significado bio-

lógico; no obstante, son pocos los casos en que se conoce bien. Para determinar el significado evolutivo de un alelo existen dos caminos. Uno es averiguar su significado fisiológico y de éste deducir la eficacia biológica del carácter que condiciona. La otra vía es estadística. Consiste en determinar la eficacia biológica o el coeficiente de selección a que están sometidos los individuos portadores del alelo, determinando experimentalmente en qué proporción los descendientes de estos individuos contribuyen a la generación siguiente. Este último suele ser el método utilizado en el enfoque experimental de la Genética de Poblaciones, a pesar de las enormes dificultades prácticas que presenta. En especial, cuando los coeficientes de selección son pequeños, sus estimaciones actualmente posibles están sometidas a errores demasiado grandes para poder considerarlas significativas. A pesar de ello hay buenas razones para pensar que, en muchos casos, son precisamente estos coeficientes pequeños los que actúan en la evolución de las poblaciones.

Para la utilización de los modelos matemáticos de la Genética de Poblaciones, además de conocer la variabilidad genética, es necesario disponer de estimaciones de otros datos. Algunos de éstos son genéticos, como los tipos de interacción que presentan entre sí los diferentes alelos de un gene cuando se encuentran juntos en un individuo (dominancia, herencia intermedia, superdominancia) y los alelos de distintos genes (aditividad, epistasia). Otros datos se refieren a parámetros relacionados con la biología de su población, por ejemplo su estructura reproductora, su número eficaz de individuos (1) —con la serie de datos que la posibilidad de estimación de dicho número requiere—, los coeficientes de mutación y migración, etc. Salvo en algunos casos concretos, las estimaciones actuales de estos parámetros están sujetos a errores considerables.

Puede concluirse, por tanto, que la Genética de Poblaciones experimental es todavía una ciencia muy joven, ya

---

(1) El número eficaz de individuos de una población es un parámetro que se utiliza en los modelos indeterministas. Depende del número de individuos reproductores de la población; pero el número de éstos varía de generación en generación, puede ser diferente en cada sexo, la contribución de cada individuo reproductor a la generación siguiente suele tener una probabilidad diferente, etc. El número eficaz de individuos de la población se obtiene a partir del de individuos reproductores, corregido por el efecto de los anteriores factores.

que está en una fase de recolección de datos y, en ciertos aspectos, en una fase previa, pues a menudo el principal problema que se plantea es cómo obtener eficazmente dichos datos.

### **La polémica entre neutralistas y seleccionistas en la Genética de Poblaciones actual**

Aunque no se disponga de buenas estimaciones cuantitativas de la variabilidad genética, desde hace tiempo está claro que es considerable. Por ello, un problema que ha atraído especialmente el interés de los genéticos de poblaciones es explicar la presencia de esta variabilidad. Como la frecuencia de mutación es muy baja, no puede admitirse que dicha variabilidad sea de origen reciente y es necesario pensar que se acumula y conserva en las poblaciones. Para explicar dicha conservación se plantean dos posibilidades. Primero, puede ser que la mayor parte de las variantes genéticas sean selectivamente equivalentes, es decir que la eficacia biológica de sus portadores sea igual. En tal caso, las nuevas variantes genéticas aparecidas por mutación tenderían a conservarse hasta que, por azar (por deriva genética), se eliminaran; y la frecuencia de las variantes que aparecen por mutación recurrente estaría determinada por el equilibrio mutación-mutación y por las alteraciones producidas en el mismo por la deriva.

Segundo, si las variantes genéticas determinan diferencias en la eficacia biológica, la selección natural actuará tendiendo a eliminar a las menos eficaces. Por ello, la frecuencia de éstas, parece que debería quedar limitada a las aparecidas de nuevo por mutación recurrente, estableciéndose un equilibrio mutación-selección, con frecuencias muy bajas de estas variantes menos eficaces. Si esto fuese así, se conservaría muy poca variabilidad. No obstante, esto no es necesariamente así. Puede ser que se conserven variantes poco eficaces con frecuencias altas, a pesar de estar sometidas a la selección, si hay superioridad de los heterocigotos. También puede ser así, por ejemplo, si los coeficientes de selección son variables.

En la actualidad, no existen razones sólidas para aceptar una de estas dos alternativas y rechazar la otra. La realidad es que faltan datos. Como se ha indicado, incluso carecemos de buenas estimaciones de la cantidad de variabilidad genética existente en las poblaciones. A pesar de ello,

desde hace tiempo se ha entablado una polémica entre los genéticos de poblaciones que sostienen que la variabilidad es predominantemente neutra o que está mantenida por la selección. En los años 50 se planteó la polémica sobre el lastre genético (1). Un grupo de teóricos, entre los cuales destacan el americano Crow y el japonés Kimura, sostenían que las poblaciones no pueden soportar demasiada variabilidad mantenida por superioridad de los heterocigotos, pues se produciría un lastre genético excesivo, debido a la segregación de homocigotos menos eficaces. Deducen de esto que si se detecta variabilidad abundante (en realidad ponen en duda que esto sea así), ésta tiene que ser neutra. Por otra parte, un grupo de experimentalistas, entre ellos el ruso-americano Dobzhansky, basándose en algunos datos experimentales, sostenían que las variantes genéticas presentes en las poblaciones, siempre o casi siempre, difieren en su valor adaptativo y que son frecuentes los casos de superioridad de los heterocigotos.

Al obtenerse en 1966 las primeras estimaciones sobre la variabilidad genética al nivel molecular, la polémica toma un nuevo giro. Crow, Kimura y sus seguidores no pueden ya dudar de que existe mucha variabilidad genética, por lo que desarrollan la teoría del neutralismo, según la cual la variabilidad molecular es neutra o casi. En cambio, los seleccionistas le atribuyen un significado adaptativo. Ambos grupos aducen razones en su favor. Los neutralistas se basan, principalmente, en algunas características observadas en la variabilidad molecular y en la elaboración de modelos teóricos. Los seleccionistas, en interpretaciones cualitativas de las características de la variabilidad molecular detectada en las poblaciones, y en unos pocos casos en que parece demostrarse experimentalmente el significado adaptativo de diferencias moleculares. Además, algunos teóricos han elaborado modelos matemáticos, compatibles con la teoría seleccionista. La realidad es que falta infor-

---

(1) El lastre genético puede definirse como la cantidad en que la eficacia biológica media de una población disminuye, por causas genéticas, respecto a la del genotipo de máxima eficacia presente en la población. Matemáticamente puede expresarse por  $\frac{W_{\max} - \bar{W}}{W_{\max}}$ , en donde  $W_{\max}$  es la eficacia del mejor genotipo presente y  $\bar{W}$  la eficacia media de la población.

mación sobre los tres aspectos antes citados de la variabilidad en las poblaciones y toda decisión es prematura. Tanto los modelos matemáticos desarrollados dentro de ambas corrientes de opinión como las interpretaciones cualitativas de los experimentalistas tienen un enorme interés exploratorio, y son actualmente uno de los principales estímulos en el trabajo en Genética de Poblaciones; pero representan un progreso bastante restringido, y sobre todo muy inseguro, hacia un conocimiento de la realidad, incluso a nivel meramente operacional.

### **Holismo y reduccionismo en Genética de Poblaciones**

La Genética de Poblaciones es una ciencia que estudia sistemas de una complejidad considerable. Como se ha dicho al tratar del concepto de población, para entender dichos sistemas es necesario conocer las propiedades de sus elementos; pero esto no significa que puedan reducirse las propiedades del sistema a las de dichos elementos, como se pretendería en un enfoque reduccionista. En los sistemas complejos se manifiestan propiedades peculiares, propias del nivel de complejidad superior. Para comprender estas propiedades es indispensable, pero no suficiente, conocer los elementos constituyentes. Es necesario, además, conocer cómo están estructurados dichos elementos en el sistema; pues de las relaciones entre los elementos surgen las nuevas propiedades a nivel del sistema. El estudio puramente fisicoquímico de los ácidos nucleicos, sin considerarlos parte integrante de un organismo y relacionarlos con las proteínas cuya síntesis dirigen, nunca habría conducido al concepto de gen, ni a la idea de que los ácidos nucleicos son portadores de información. El análisis de las propiedades fisicoquímicas de las proteínas controladas por los genes, sin estudiarlas integradas en las células y en los organismos, no habría permitido llegar a los conceptos fundamentales de la Genética, que aparecen al estudiar las relaciones entre los efectos de los genes de un individuo, tales como los de dominancia y recesividad, codominancia, epistasia, homocigosis, heterocigosis. Igualmente, el conocimiento de las propiedades genéticas individuales no permite deducir muchas características que aparecen al considerar que los individuos son miembros de una población con una estructura reproductora, de un tamaño determinado, que se encuentra en unas condiciones ambientales, etc.

No tiene sentido aplicar a un individuo aislado los conceptos de consanguinidad, deriva genética, selección natural, etc. que son la base de la Genética de Poblaciones. Son conceptos que surgen de las relaciones entre los individuos de una población. El genotipo de un individuo es favorecido por la selección natural si condiciona una probabilidad de dejar descendencia, mayor que los demás genotipos. La consanguinidad y la deriva son consecuencia de la estructura reproductora y del número de individuos de la población.

Por otra parte, aunque las propiedades de los sistemas no puedan reducirse a las de sus elementos, esto no significa que la aplicación del método analítico no sea necesaria en las ciencias que estudian sistemas complejos. Las propiedades que surgen al establecerse relaciones entre distintos elementos dependen de cómo sean estas relaciones, pero también de las propiedades de los elementos. Un gen  $a$  puede ser letal integrado en una combinación  $A$  de genes (es decir en un genotipo) y no serlo en otra  $B$ ; pero igualmente la combinación  $A$  de genes que es letal con  $a$  puede dejar de serlo si  $a$  está sustituido por  $b$ . Luego la totalidad de  $a$  depende de sus propiedades y de sus relaciones con el resto del genotipo  $A$ . Depende de ambas cosas. Esto significa que un enfoque holista extremado es tan importante como el puramente reduccionista. Tratar de conocer las propiedades de un sistema complejo sin un análisis previo de las propiedades de sus elementos sólo puede tener un valor exploratorio, pero no puede conducir a un conocimiento real y con valor predictivo.

Estas consideraciones sobre reduccionismo y holismo ponen de manifiesto la importancia que tiene, en el momento actual del desarrollo de la Genética de Poblaciones, el análisis experimental y la recopilación de datos mediante la observación de poblaciones naturales. Actualmente el progreso requiere un análisis de la variabilidad genética en sus tres facetas principales: obtención de buenas estimaciones de dicha variabilidad, información sobre su estructura y distribución en los genotipos individuales e información sobre el significado fisiológico que tienen estos genotipos. La tarea es probablemente ardua y larga, pero sólo con estos datos será posible conocer cómo funcionan estos sistemas complejos que son las poblaciones y llegar a expresar estos conocimientos, sintéticamente, en modelos matemáticos adecuados.