

BRK-012 · Genes discretos y variación continua: una reconciliación estadística

BRK · Rupturas conceptuales

Juan Seguro · All Rights Reserved

La estatura humana varía a lo largo de una escala aparentemente continua. Sin embargo, los factores hereditarios pueden transmitirse como alternativas discretas. Reconciliar estas observaciones exigía más que elegir un ganador entre dos descripciones. Exigía mostrar cómo un nivel de organización podía generar el patrón estadístico observado en otro.

El cambio conceptual consistió en tratar una distribución de rasgos medidos como algo explicable mediante combinaciones de efectos heredados, contribuciones ambientales y supuestos explícitos. La transmisión discreta ya no implicaba un número pequeño de categorías visibles claramente separadas. A la inversa, una distribución de aspecto continuo ya no establecía que el propio material hereditario se mezclara.

1. Dos tipos de evidencia y una contradicción aparente

Las investigaciones biométricas medían la variación continua y el parecido entre parientes. Las investigaciones mendelianas examinaban la segregación de los factores hereditarios. A principios del siglo XX, la discrepancia concernía a si el primer tipo de observaciones podía reconciliarse con el segundo. Ninguno de los enfoques carecía simplemente de pensamiento cuantitativo. Cuantificaban objetos distintos. [1]

Resulta especialmente engañoso atribuir a todos los investigadores anteriores una misma creencia uniforme en la herencia por mezcla. Las posiciones históricas eran más variadas, y los intentos de reconciliación precedieron al artículo de Fisher de 1918. Pearson, Yule y Weinberg ya habían contribuido al problema. El trabajo de Fisher se convirtió en una formulación importante de la reconciliación estadística, no en un argumento surgido en un campo vacío. [1]

El contraste observacional puede enunciarse sin repetir los cruces conocidos. Un factor con dos alternativas puede tener una regla discreta de transmisión. Un fenotipo medido puede depender de muchos de esos factores. La inferencia que pasa de «cada contribución es discreta» a «la distribución resultante debe tener pocas categorías» no es válida.

2. Construir continuidad a partir de contribuciones discretas

Consideremos un modelo ilustrativo con diez loci heredados de forma independiente. En cada locus, un individuo lleva dos copias, cada una de las cuales aporta cero o una unidad a un rasgo. Supongamos frecuencias iguales, combinación aleatoria, efectos aditivos iguales y ausencia de ligamiento. La contribución genética total va entonces de cero a veinte unidades.

Hay muchas más maneras de obtener un total intermedio que un total extremo. Bajo estos supuestos deliberadamente sencillos, el total sigue una distribución binomial con veinte ensayos y probabilidad de un medio. Su media es 10 y su varianza es 5. Un total extremo concreto tiene probabilidad $1/1\,048\,576$, mientras que el total central tiene probabilidad $184\,756/1\,048\,576$, aproximadamente 0,1762.

Estas son propiedades de un modelo construido, no mediciones de la estatura humana ni recuentos de genes de la estatura. Un mayor número de loci, efectos desiguales y variación ambiental pueden difuminar aún más las categorías visibles. El ejemplo establece la compatibilidad entre la herencia discreta y una distribución que puede parecer cada vez más continua. No establece que todo rasgo cuantitativo real tenga exactamente esta arquitectura.

Los efectos ambientales pueden incluirse como una contribución separada. Pero añadir un término residual no constituye por sí solo una explicación biológica completa del ambiente. Es una decisión de descomposición que debe relacionarse con cómo se realizaron las observaciones y qué influencias representa realmente el modelo.

3. El parecido se convierte en un problema de covarianza

El artículo de Fisher de 1918 abordó las correlaciones entre parientes bajo herencia mendeliana. Esto va más allá de demostrar que muchas contribuciones discretas pueden generar una distribución continua. Los parientes comparten conexiones hereditarias, por lo que los valores de sus rasgos pueden covariar de formas que predice un modelo genético. El artículo también trató complicaciones como la dominancia y el apareamiento selectivo. [2]

Supongamos que, en un modelo poblacional simplificado, el fenotipo se representa como un valor genético aditivo más un residuo ambiental. Su varianza solo es igual a la varianza genética más la ambiental si su covarianza es cero. En caso contrario, la descomposición contiene también el doble de esa covarianza. Escribir una ecuación compacta no elimina la necesidad de justificar el supuesto de independencia.

Del mismo modo, el parecido entre parientes no es automáticamente una medida pura de lo que comparten genéticamente. Los parientes pueden compartir ambientes y los patrones de apareamiento pueden afectar a las asociaciones genéticas. Una reconciliación estadística permite analizar estos problemas; no los suprime.

El avance consistió en preguntar si un conjunto de supuestos podía explicar conjuntamente la variación dentro de una población y el parecido entre distintos tipos de parentesco. Una explicación ganaba fuerza al superar varias de esas restricciones. Ajustar una sola correlación dejaría disponibles más alternativas.

4. Una varianza no es un porcentaje de una persona

Este marco favoreció un nuevo lenguaje de componentes de la variación. Es fácil utilizarlo mal. Una afirmación sobre la proporción de varianza asociada con diferencias genéticas aditivas en una población especificada no significa que los genes hayan fabricado esa misma proporción del cuerpo de un individuo.

La varianza describe diferencias respecto de la media poblacional. Su magnitud depende de la población y de las condiciones. Si una fuente ambiental de variación se vuelve más uniforme, la contribución relativa de la variación genética puede aumentar aunque la biología de ningún individuo haya pasado a depender menos del ambiente.

Una contribución genética elevada a la variación observada tampoco implica inmutabilidad. Un cambio aplicado de forma amplia a una población puede alterar la media y dejar intacta buena parte del orden relativo de los individuos. El modelo de las diferencias existentes y la predicción de una intervención son preguntas relacionadas, pero una no sustituye a la otra.

Esta distinción puede hacerse sin suponer que genes y ambientes actúan como ingredientes físicamente separables. Una aproximación estadística aditiva puede ser útil aunque los mecanismos de desarrollo subyacentes impliquen interacciones. Su adecuación para una inferencia concreta debe comprobarse respecto de esa inferencia.

5. Lo que la reconciliación dejó abierto

La reconciliación no redujo toda la herencia a proporciones mendelianas sencillas. El ligamiento, la dominancia, las interacciones, los ambientes compartidos y los distintos sistemas de apareamiento pueden alterar las relaciones estadísticas. Tampoco reveló la identidad molecular de cada factor contribuyente. Mostró cómo una clase de mecanismos hereditarios podía explicar una clase de patrones poblacionales.

El trabajo genómico moderno permite observar algunas de esas diferencias contribuyentes a una escala inaccesible en 1918. Aun así, el logro histórico debe juzgarse por el problema que se abordaba entonces: la incompatibilidad aparente entre la variación fenotípica continua y la herencia particulada. Proyectar los detalles moleculares posteriores sobre el modelo original oscurecería lo que se estableció y lo que no.

6. Una relación distinta entre mecanismo y patrón

La ruptura duradera fue un cambio en la relación entre una regla de transmisión individual y un patrón entre muchos individuos. Esas descripciones ya no tenían que competir como explicaciones mutuamente excluyentes. Una teoría estadística podía conectarlas y, al mismo tiempo, hacer visibles los supuestos necesarios para esa conexión.

La conexión también creó nuevas obligaciones. Hay que especificar la población, los parentescos, la estructura ambiental y la magnitud estimada. El resultado no es un número universal que explique la herencia. Es un marco en el que una discrepancia sobre el parecido observado puede convertirse en una discrepancia sobre modelos explícitos y contrastables.

Lectura relacionada

El artículo BRK 014, «Evolución sin una explicación adaptativa para cada cambio», sigue el uso del razonamiento poblacional para distinguir la producción de variación del cambio de su frecuencia.

Referencias

- [1] Visscher, P. M., y Goddard, M. E. "From R.A. Fisher's 1918 Paper to GWAS a Century Later." *Genetics* 211, 1125–1130 (2019). <https://doi.org/10.1534/genetics.118.301594>
- [2] Fisher, R. A. "The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance." *Transactions of the Royal Society of Edinburgh* 52, 399–433 (1918). <https://digital.library.adelaide.edu.au/items/5ed47714-2635-4af9-8409-cf7eb6f87c3b>