

# BRK-014 · Evolución sin una explicación adaptativa para cada cambio

BRK · Rupturas conceptuales

Juan Seguro · All Rights Reserved

La evidencia molecular disponible en la década de 1960 hizo más que añadir pequeños detalles a la historia evolutiva. Proporcionó recuentos de cambios en proteínas, y esos recuentos podían extrapolarse a una tasa de sustitución. La pregunta era si una población podía sostener esa tasa cuando cada sustitución exigía un episodio separado de selección favorable.

El argumento de Kimura de 1968 unió esa nueva evidencia a un cálculo anterior del coste de la selección. Reconstruir la conexión importa porque la fórmula de la tasa neutral no explica por sí sola por qué se propuso la neutralidad como solución. También es necesario distinguir un argumento históricamente influyente de un cálculo cuyos supuestos deban aceptarse hoy sin volver a examinarlos.

## 1. El argumento histórico sobre la tasa

El artículo de Haldane de 1957 consideró el coste reproductivo de sustituir un alelo por otro mediante selección. En su modelo, la pérdida selectiva acumulada durante una sustitución podía ser grande aunque la desventaja en una generación concreta fuera pequeña. Propuso un límite ilustrativo de aproximadamente una sustitución por cada 300 generaciones bajo sus supuestos. No era un límite empírico universal de velocidad para cualquier población. [1]

El coste era un problema de balance poblacional. No puede suponerse que eliminar repetidamente alternativas menos exitosas, mediante diferencias de supervivencia o reproducción, deje una capacidad reproductiva ilimitada para otras sustituciones simultáneas. Importa el déficit acumulado respecto del tipo favorecido, no solo la ventaja en una generación. La conversión de ese déficit en una tasa sostenible depende del modelo biológico.

Kimura estimó una tasa mucho mayor para el conjunto del genoma a partir de comparaciones de un pequeño grupo de proteínas: aproximadamente una sustitución de un par de nucleótidos cada dos años en la evolución de los mamíferos. Contrastó esa extrapolación con el cálculo de Haldane. Si cada sustitución conllevaba el coste selectivo supuesto, argumentó, la carga resultante sería intolerable. La sustitución neutral o casi neutral ofrecía una manera de evitar atribuir ese coste a cada cambio. [2]

La estructura condicional es la premisa histórica: una tasa inferida elevada, junto con un coste atribuido a las sustituciones ventajosas, creaba un conflicto bajo esos supuestos. La neutralidad se propuso como solución. El argumento no consistía simplemente en que existieran muchas diferencias o en que los organismos contuvieran cambios sin finalidad imaginable.

## **2. Por qué mutación y sustitución son recuentos distintos**

Una mutación es un cambio nuevo en una secuencia. Una sustitución, en este sentido de la genética de poblaciones, es un cambio que se fija en una población. La mayoría de las mutaciones nuevas no tienen por qué convertirse en sustituciones. Confundir ambas tasas eliminaría el proceso poblacional que la teoría pretende explicar.

Consideremos la siguiente derivación idealizada. Una población diploide con  $N$  individuos contiene  $2N$  copias de un locus autosómico. Si la tasa de mutación neutral por copia y generación es  $\mu$ , surgen aproximadamente  $2N\mu$  mutaciones neutrales nuevas por generación. Bajo el modelo neutral más sencillo, una variante nueva presente en una sola copia tiene probabilidad  $1/(2N)$  de fijarse finalmente.

Multiplicar la aportación de mutaciones por la probabilidad de fijación da una tasa esperada de sustitución a largo plazo de  $\mu$ . Los términos del tamaño poblacional se cancelan. Es un resultado de modelo bajo supuestos declarados, no una medición que demuestre que todos los sitios son neutrales. Ayuda a explicar por qué una tasa de sustitución molecular no tiene por qué medir directamente una mejora adaptativa.

Con los valores ilustrativos  $N = 10\,000$  y  $\mu = 0,000001$ , la entrada esperada es de 0,02 mutaciones neutrales nuevas por generación en el locus modelizado. Multiplicar por  $1/20\,000$  da una tasa de sustitución de 0,000001 por generación. Una población mayor aporta más mutaciones, pero da a cada nueva copia neutral una probabilidad menor de fijación. Estos datos inventados no son estimaciones del artículo de Kimura.

### 3. Qué resuelve la cancelación y qué no

El cálculo de la tasa explica una consecuencia de la neutralidad exacta: una probabilidad baja de fijación puede compensar una entrada elevada de variantes. El argumento del coste explica por qué se recurrió a ese proceso en 1968. Invertir ese orden haría parecer que el álgebra del modelo era la evidencia que lo había exigido originalmente.

Kimura conectó la probabilidad de fijación con la frecuencia inicial y utilizó esa conexión para relacionar la entrada de

mutaciones con la sustitución. El cálculo cambió, por tanto, qué recuento importaba. Un recuento de diferencias entre linajes no tiene por qué ser también un recuento de sustituciones adaptativas exitosas con el coste reproductivo supuesto. [2]

Esto es un cambio en una inferencia, no una observación directa de neutralidad selectiva. Las mediciones moleculares, la extrapolación a un genoma y el modelo poblacional son tres pasos distinguibles. El argumento histórico solo puede evaluarse si los tres permanecen visibles.

#### **4. Las premisas originales eran discutibles**

La extrapolación de las proteínas a un genoma tenía consecuencias importantes. La crítica de Kern y Hahn de 2018 señala que Kimura utilizó un número de sitios del orden del tamaño del genoma al extender las tasas derivadas de proteínas, en lugar del número mucho menor de sitios codificantes de proteínas. También examinan cómo otros modelos de selección y supuestos demográficos alteran el límite de coste propuesto. Su evaluación es explícitamente crítica con la justificación original. [3]

Esto evita una falsa resolución histórica: introducir el coste de Haldane no completa una demostración inatacable de la neutralidad. Recupera el razonamiento que hizo comprensible la propuesta, incluidos los puntos en los que podía cuestionarse. La exactitud de una extrapolación de tasas y la adecuación de un modelo de costes son preguntas empíricas y teóricas por derecho propio.

No se trata de que la crítica borre el programa de investigación posterior. Una explicación propuesta puede generar cálculos útiles y comparaciones nuevas aunque se revise la estimación que la motivó originalmente. A la inversa, su utilidad posterior no puede validar retrospectivamente todas las premisas del artículo original.

## 5. Un debate cambia sus preguntas

«Non-Darwinian Evolution», de King y Jukes, de 1969, presentó argumentos moleculares a favor de un papel importante del cambio neutral. El tratamiento de Ohta de 1973 de las sustituciones ligeramente perjudiciales convirtió después la frontera entre efectos selectivos despreciables y relevantes en parte del problema. Fueron desarrollos dentro de una discusión continua, no una conversión unánime tras un cálculo de tasas. [4,5]

La revisión histórica de Galtier describe cómo cambió el debate entre neutralistas y seleccionistas con la evidencia de la genética de poblaciones y de la genómica. La continuidad pertinente es un problema de investigación, no un conjunto de estimaciones de 1968 fijado para siempre. Distintas generaciones de evidencia podían cuestionar partes distintas de la propuesta. [6]

QTC-010 trata la relación general entre variación, selección y deriva. El interés más acotado de este artículo es el cambio histórico producido al contar sustituciones moleculares y comparar ese recuento con un coste reproductivo propuesto. Esa comparación hizo que la explicación supuesta de una sustitución pasara a necesitar su propio argumento.

## 6. La ruptura conceptual solo se conserva con su historia intacta

El nuevo problema no consistía únicamente en ofrecer un relato funcional para una molécula. Consistía en reconciliar una tasa medida o inferida con un mecanismo capaz de producirla bajo condiciones especificadas. Las comparaciones moleculares y los cálculos poblacionales debían ahora restringirse mutuamente.

Por tanto, deben mantenerse separadas tres afirmaciones: la tasa histórica estimada, el coste predicho por un modelo particular de selección y la tasa de sustitución esperada bajo neutralidad. Su tensión explica por qué la propuesta tuvo consecuencias importantes. Sus limitaciones explican por qué la controversia no terminó con ella.

Una historia que comienza con la fórmula neutral y termina con una defensa general de la deriva pierde esa transformación. La ruptura más precisa fue la aparición de un cuestionamiento cuantitativo de una explicación causal supuesta de la sustitución molecular, seguido del examen de los supuestos de ambos lados del cuestionamiento.

## Lectura relacionada

El artículo BRK 012, «Genes discretos y variación continua: una reconciliación estadística», examina un cambio anterior en la manera de conectar las contribuciones heredadas con los patrones poblacionales.

## Referencias

- [1] Haldane, J. B. S. "The Cost of Natural Selection." *Journal of Genetics* 55, 511–524 (1957). <https://doi.org/10.1007/BF02984069>
- [2] Kimura, M. "Evolutionary Rate at the Molecular Level." *Nature* 217, 624–626 (1968). <https://doi.org/10.1038/217624a0>
- [3] Kern, A. D., y Hahn, M. W. "The Neutral Theory in Light of Natural Selection." *Molecular Biology and Evolution* 35, 1366–1371 (2018). <https://doi.org/10.1093/molbev/msy092>
- [4] King, J. L., y Jukes, T. H. "Non-Darwinian Evolution." *Science* 164, 788–798 (1969). <https://doi.org/10.1126/science.164.3881.788>
- [5] Ohta, T. "Slightly Deleterious Mutant Substitutions in Evolution." *Nature* 246, 96–98 (1973). <https://doi.org/10.1038/246096a0>

- [6] Galtier, N. "Half a Century of Controversy: The Neutralist/Selectionist Debate in Molecular Evolution." *Genome Biology and Evolution* 16, evae003 (2024). <https://doi.org/10.1093/gbe/evae003>