

Controversias evolutivas: ¿Adaptación o deriva? Evolutionary controversies: Adaptation or drift?

Verónica Felix 
Universidad Nacional de Cuyo
Mendoza, Argentina
veronica.felix@um.edu.ar 

Recibido: 12/10/2024 **Versión revisada:** 15/04/2025

Aceptado: 10/06/2025

DOI: <https://doi.org/10.69967/07194773.v12i.517>

Resumen

La teoría neutral fue una de las teorías más controversiales a la teoría sintética en biología evolutiva. Muchos científicos aceptaron la teoría neutral pero no cuestionaron que sus principios eran contrarios al núcleo duro del neodarwinismo o teoría sintética de la evolución. Según Moto Kimura (1968) la mayoría de los cambios que se producen a nivel molecular en una población dada, de una generación a la siguiente, no afecta la aptitud de los organismos. Por lo tanto, se pretende argumentar que existe una evolución no darwiniana en las poblaciones de organismos que no depende del tamaño de la población y que es independiente del ambiente. Se trata de una evolución neutral a nivel molecular pero también a nivel de fenotipo. En este sentido, la teoría neutral de la evolución contiene un núcleo duro diferente al de la teoría sintética resultando en un programa de investigación progresivo y en competencia con la teoría clásica evolutiva.

Palabras clave: Epistemología; Lakatos; Evolución; Neutralismo

Abstract

The neutral theory was one of the most controversial theories in evolutionary biology. Many scientists accepted the neutral theory but did not question that its principles were contrary to the hard core of neo-Darwinism or synthetic theory of evolution. According to Moto Kimura (1968) most of the changes that occur at the molecular level in a given population, from one generation to the next, do not affect the fitness of the organisms. Therefore, it is intended to argue that there is a non-Darwinian evolution in populations of organisms that does not depend on the size of the population and that is independent of the environment. This is a neutral evolution at the molecular level but also at the phenotype level. In this sense, the neutral theory of evolution contains a hard core different from that of the synthetic theory, resulting in a progressive research program in competition with classical evolutionary theory.

Keywords: Epistemology; Lakatos; Evolution; Neutralism

1. Introducción

En la década de 1960' surgieron críticas a la teoría sintética de la evolución por la insuficiencia de algunas de sus explicaciones al argumentar sobre el proceso evolutivo. Los conceptos fundamentales de aquella: variación mutacional azarosa, selección natural y herencia, comenzaron a ser redefinidos y revisados (Kutschera & Niklas, 2004). El neutralismo surgió como una hipótesis nula, es decir, actuando como un modelo nulo contra el cual evaluar la acción del mecanismo de la selección natural en el proceso evolutivo. No obstante, el neutralismo podría considerarse una hipótesis alternativa y en competencia con la teoría sintética, al proponer la deriva genética como mecanismo que opera a nivel molecular. A pesar de esto, los científicos sintéticos resolvieron considerar al neutralismo como una anomalía, esto es, como una hipótesis que propone mecanismos que sólo funcionan en poblaciones pequeñas y aisladas. Al contrario, el neutralismo propuso que el mecanismo de la deriva genética podía actuar independientemente del tamaño de la población y argumentó que era una importante fuerza evolutiva. Desde un punto de vista lakatosiano se puede argumentar que, si bien la teoría sintética integra en su programa de investigación al mecanismo evolutivo de la deriva genética (Haldane, 1957), la propuesta de Moto Kimura (1968), el neutralismo, deduce que el mecanismo de la deriva genética es una causa importante en el proceso evolutivo a nivel molecular y tiene como característica ser independiente del tamaño de la población. En este sentido, el concepto de deriva precisa de revisión, mostrando la posibilidad de pertenecer a dos programas de investigación diferentes. Hay que destacar que, si bien la emergencia del neutralismo captura la atención de científicos en general y de biólogos moleculares en particular, no actúa en desmedro de la genética de poblaciones como campo disciplinar que brindó lineamientos claros del proceso evolutivo consolidando a la teoría sintética como programa de investigación. Además, el neutralismo surge como un proceso que propone mecanismos a nivel molecular mientras que la genética de poblaciones actúa a nivel de fenotipo. Aunque, actualmente, es interesante observar que avances genómicos detectan una importante huella de la selección a nivel molecular (Eguiarte et al., 2013), lo que ha hecho cuestionar si el neutralismo constituye un programa incompatible con la selección natural. Mucho esfuerzo se ha asignado a retener la teoría neutralista, justamente porque actúa como modelo nulo del proceso de evolución por selección natural, pero la vigencia de la teoría neutral puede estar relacionada con su capacidad de predicción, por ejemplo, en los avances de la teoría revisada por Tomoko Ohta (2008) aplicada a estructuras genómicas y evolución fenotípica.

El neutralismo encontró apoyo en los avances de la biología molecular, en este caso, la teoría neutral ha proporcionado una herramienta de análisis que puede ser aplicada a las ciencias particulares como la biología de la conservación o la evolución molecular, incluso, en el estudio genético de los pseudogenes; y en la reconfiguración de la teoría neutral por Tomoko Ohta (1973) que propuso la teoría cuasi neutral de la evolución, cuestión que ayudó a respaldar su capacidad de predicción. En este sentido, el objetivo de esta contribución es el siguiente: demostrar la capacidad de predicción de la teoría neutral a través de la metodología lakatosiana.

Según Kimura, los neutralistas afirman que los cambios de aminoácidos y nucleótidos que se acumulan dentro de las especies en el curso de la evolución se deben principalmente a la fijación aleatoria de mutantes selectivamente neutrales. Este proceso

se da a través del mecanismo de la deriva genética actuando a nivel molecular y se sostenía que, si la teoría neutral fuera corroborada, entonces la tasa de cambio de un aminoácido por otro en una población sería igual a la tasa de mutación independiente del tamaño de la población. Por lo tanto, la deriva genética modela la estructura del organismo a nivel molecular y esto ocurre independientemente de la aptitud o ventaja selectiva. En otras palabras, la teoría no niega el papel de la selección natural en la determinación del curso de la evolución adaptativa, pero supone que sólo una fracción minúscula de los cambios de ADN (o ARN) son adaptativos.

La teoría neutral también afirma que la mayor parte de la variabilidad intraespecífica a nivel molecular (incluido el polimorfismo de proteínas y ADN) es esencialmente neutral, de modo que la mayoría de los alelos polimórficos se mantienen en la especie por el equilibrio entre la entrada mutacional y la extinción aleatoria o vórtice de extinción (Plutynski, 2004). En otras palabras, considera el polimorfismo de proteínas y ADN como una fase transitoria de la evolución molecular y rechaza la noción de que la mayoría de tales polimorfismos sean adaptativos y se mantengan por alguna forma de selección equilibradora.

2. Teoría sintética de la evolución

Aunque con anterioridad a Darwin ya habían sido pensadas varias doctrinas sobre el origen y desarrollo de las formas de vida, no fue hasta el neodarwinismo que se consolidaron los principios evolutivos. Además, el neodarwinismo y luego la teoría sintética tuvieron como objetivo mantener una teoría unificada con sus términos teóricos claros y bien definidos a través de una red de vínculos causales y explicativos. Este programa de investigación mostró un conjunto de hipótesis consistentes y simples que dieron lugar a importantes investigaciones en diferentes disciplinas, siendo las más importantes la genética de poblaciones y la paleontología. Las hipótesis principales de la teoría fueron el gradualismo, el rol director, creativo y externo de la selección natural, además de los mecanismos de la deriva genética, migración y mutación para explicar el desarrollo y formación de novedades evolutivas (Dobzhansky, 1937).

Así, el núcleo duro de la teoría sintética contenía al mecanismo de la selección natural como mecanismo principal de la evolución, esto es, la evolución se definía como el cambio en la frecuencia relativa de los alelos de una población, pero también contenía al mecanismo de la deriva genética que explicaba la alta frecuencia de mutaciones “sinónimas” en las poblaciones, es decir, sin modificar la cadena de aminoácidos y por lo tanto sin efecto en la aptitud de las poblaciones. En otras palabras, dentro del gran conjunto de mutaciones, existía un subconjunto que alcanzaba una alta frecuencia en poblaciones naturales. La deriva genética era el mecanismo por el cual las sustituciones sinónimas se mantenían en la población y se propagaban a mayor velocidad que las sustituciones no-sinónimas, es decir, que si tenían efecto en la aptitud de las poblaciones.

La controversia sobre la variabilidad genética surgió en 1937 en un artículo de John Haldane que postulaba que las mutaciones deletéreas disminuían considerablemente la ventaja de una población. Hay que tener en cuenta que las poblaciones contienen una variabilidad oculta como mutaciones recesivas, que eventualmente aparecen y causan deriva genética. Haldane (1957), a quién le interesaba los efectos de la selec-

ción natural que actúan en los cambios de la frecuencia de genes en las poblaciones, estimó que una mutación ventajosa podía ser fijada cada 300 generaciones. Luego Henry Muller en 1950 describió, a través de un modelo matemático, la dramática acumulación de mutaciones deletéreas o desventajosas en las poblaciones de humanos sugiriendo medidas eugenésicas (Soulie, 2018). Así, aparece el concepto de “lastre genético” que se definió como la diferencia entre el valor adaptativo que posee una población y su óptimo teórico, describiendo una reducción en el valor selectivo de una población en comparación con una población que tiene un alto valor selectivo, ya que contiene un genotipo favorecido. El lastre genético resulta en mutaciones (ocultas) cuyo efecto causa deriva genética (Muller, 1950).

Ahora bien, existen diferentes tipos de lastre genético. Uno de ellos es el lastre de mutación y otro el lastre de segregación, entre otros tipos. En el primer caso, un locus de un gen, cuya variabilidad se mantiene por una mutación recurrente, resulta en la eliminación de mutaciones dañinas. En el segundo caso, la disminución de la aptitud de una población se debe a un locus de un gen cuya variabilidad se mantiene por la superioridad de los heterocigotos, esto significa que el lastre segregacional surge cuando están involucrados genes heterocigotos que son sobredominantes y segregan constantemente homocigotos desfavorables que se dan en casos de polimorfismo equilibrado. El lastre mutacional contiene una alta tasa de acumulación de información genética y un lastre sustitucional, que se refiere a la sustitución de un alelo por otro. En base a esto, Kimura (1968) estimó que la cantidad de información genética acumulada desde los antepasados organismos hasta los taxones de animales superiores, a partir del principio de la época del Cámbrico (500 millones de años), pudo ser del orden de 10^8 bits, y si la evolución procedió a una tasa estándar y si ‘bit’ se considera como una unidad de información de cada letra que representa al genoma, entonces la cantidad de información genética acumulada es mayor a la edad de la Tierra (4.500 millones de años).

El problema del lastre mutacional trajo consigo el problema de la carga sustitucional. Con la técnica o procedimiento metodológico de la electroforesis en gel y los métodos de secuenciación de proteínas, además de las técnicas para analizar la variabilidad de la secuencia del ADN, se lograron importantes avances en la evolución molecular en la década de 1980 en adelante. Particularmente, se pudo ajustar la medición de la fijación de la sustitución de un alelo por otro, como también podían inferirse cambios en la secuencia de nucleótidos, o predecir la presencia o ausencia de sitios de corte, inserciones, deleciones y rearrreglos genómicos. Esto significó que se podía medir el origen de una nueva mutación hasta su fijación. Esta probabilidad mostró valores cien veces más altos que lo esperado, considerando que el número de cambios era demasiado grande para ser compatible con el mecanismo de selección natural.

Como se mencionó, a nivel de genética de poblaciones, la cantidad y diversidad de modelos para dar cuenta de la evolución de rasgos continuos experimentó una amplia diversificación en la segunda mitad del siglo XX. Pero fue Wright en 1937, uno de los científicos sintéticos, quien observó que, en poblaciones pequeñas y aisladas, la deriva genética era un mecanismo con mayor relevancia que la selección natural. Además, como mencionamos, Haldane en 1957, que escribió y acuñó el término “el costo de la selección natural” al calcular la tasa de sustitución de un alelo por otro, concluyó que una nueva mutación beneficiosa tiene una probabilidad de fijación de

cada 300 generaciones. Sin embargo, algunos científicos argumentaron que esta probabilidad podía ser demasiado lenta para el proceso de la evolución. Si bien se volverá a esta controversia más adelante, hay que observar que la carga genética es la carga que una población de organismos puede tolerar y está relacionada con el costo de selección natural. Las mutaciones beneficiosas exigen un aumento de la aptitud en las poblaciones, pero este aumento viene acompañado de una alta tasa de eliminación de la diversidad genética, al eliminar los genotipos que tienen menor aptitud mientras un nuevo gen con mayor aptitud se propaga a través de una población. En palabras de Haldane, los genes disponibles no permiten la producción de organismos que tengan ventaja en relación a ambos caracteres en la reproducción de la población: “la selección natural no puede ocurrir con gran intensidad para un número de caracteres a la vez a menos que estén controlados por los mismos genes” (Haldane, 1957, p. 511). A diferencia de las mutaciones neutrales que no están limitadas por el costo de la selección, es decir, tienen un efecto cero en la carga genética. Si una nueva mutación beneficiosa tiene una probabilidad de fijación de cada 300 generaciones, entonces el costo de la selección es grande.

2.1. Adaptación

Aunque la teoría sintética sea actualmente revisada, la Síntesis Moderna sostuvo los siguientes principios bien consolidados (Kutschera y Niklas, 2004; Ayala y Fitch, 1997): (1) la unidad del proceso evolutivo son las poblaciones de organismos y no los ‘tipos’ o arquetipos de la forma de los organismos; (2) la variabilidad fenotípica es producto de la recombinación genética y la poliploidía; (3) mutaciones azarosas en el material de la herencia, con mínimos efectos fenotípicos u orgánicos, también contribuyen al aumento de la variabilidad; (4) los genes o unidades de herencia son discretos y sus efectos no se mezclan; (5) la selección natural actuando sobre los organismos es la ‘fuerza externa’ responsable de la aparición de las diversas formas de vida; (6) se trata de un proceso gradual, acumulativo y la aparición de nuevas especies o macroevolución no es sino una extrapolación de la microevolución trabajando en extensos periodos de tiempo. Ayala y Fitch (1997) afirmaron que la teoría sintética se trató de: “una amalgama de teorías bien establecidas e hipótesis de trabajo, junto con las observaciones y experimentos que respaldan las hipótesis aceptadas (y falsean las rechazadas), que en conjunto buscan explicar el proceso evolutivo y sus resultados” (p. 7691).

El mecanismo de selección natural cumplía el rol principal de creación de novedades evolutivas o formas biológicas y las mutaciones, que poseían una ventaja sobre los genes que sustituían, tenían significado adaptativo. Al respecto, Sober (2024) argumentó lo siguiente: Por un lado, existe el adaptacionismo ontológico que se da cuando casi todos los fenotipos que contienen los organismos han evolucionado con la selección natural como la única causa importante y este adaptacionismo es una proposición sobre la naturaleza; y por otro, el adaptacionismo metodológico que es un programa de investigación. Esto significa que, en la perspectiva sintética, el adaptacionismo es el resultado de la acción del mecanismo de selección natural operándonosla como causa evolutiva, pero también, tanto la selección como la deriva, son mecanismos que se describen cuantitativamente, no en términos dicotómicos. En otras palabras, por un lado, la definición de deriva puede operar a nivel del proceso causal y, por otro,

a nivel cuantitativo en relación a variables como el tamaño de la población. Si este fuera el caso, la deriva se ubicaría en el adaptacionismo metodológico en términos de Sober, o en el programa de investigación sintético.

Mientras el programa sintético opera a nivel de los fenotipos de las poblaciones, el Programa neutralista opera a nivel molecular. El programa sintético opera a un nivel morfológico, mientras que el neutral opera a un nivel de proteína y de ácido nucleico. El primero coloca el énfasis en las sustituciones no sinónimas que cambian las cadenas de aminoácidos y, por lo tanto, tienen un efecto en la aptitud de las poblaciones. El segundo coloca el énfasis en las sustituciones sinónimas de un alelo por otro que no produce cambios en la estructura del material genético de las poblaciones. En este nivel es donde se acumula variación genética a través de una importante tasa de sustitución sinónima, esto significa lo siguiente: una mutación que codifica para el mismo aminoácido, es decir, una sustitución de una letra por otra en la codificación de una proteína pero que no afecta la formación de dicha proteína.

3. Teoría neutral

En la década de 1960' surgieron algunas críticas a la teoría sintética. Las mutaciones neutrales no eran consideradas para ser analizadas ya que no tenían ni menor ni mayor valor selectivo (Xing & Lee, 2006). Moto Kimura, del Instituto de Genética de Mishima en Japón, presentó un artículo publicado en *Nature*, llamado "Evolutionary Rate at the Molecular Level" en 1968. En aquellos años, se había proporcionado una descripción matemática del proceso evolutivo impulsando la disciplina de la genética de poblaciones. El cambio se daba en la frecuencia de los alelos de un gen de una población a un nivel microevolutivo, y estos cambios se dirigían a explicar procesos macroevolutivos como la especiación. En ese sentido, ambos programas no parecieran desarrollarse históricamente como programas lakatosianos antagónicos, un supuesto importante del presente trabajo. No obstante, si bien el mecanismo de la deriva genética se encuentra perteneciendo al cinturón protector del programa sintético como mecanismos evolutivos, pero con menor jerarquía que el mecanismo de la selección natural; la deriva es el mecanismo más importante para el programa neutral y pertenece a su núcleo duro.

A través del método de la serología, el análisis de los genes se encontraba limitado a unas pocas proteínas, pero con los avances en biología molecular se comenzó a utilizar el método de la electroforesis en gel. Estas investigaciones llegaron a la conclusión de que existían altos niveles de polimorfismo en las mutaciones de las poblaciones de animales. En otras palabras, existía demasiada variabilidad genética en las poblaciones. Esto sugería una alta tasa de acumulación de información genética donde ocurría un lastre mutacional, que se refiere a todas las mutaciones que ocurren, y un lastre sustitucional, que se refiere a la sustitución de un alelo por otro que se da a través del proceso de selección natural.

Entonces, la cantidad de información genética acumulada desde los organismos antepasados hasta los taxones de animales superiores, desde hace 500 millones de años, pudo ser del orden de los 10^8 bits en cuanto la evolución haya procedido a una tasa estándar, recordando que cada bit se refiere a una unidad de información, como cada letra que representa al genoma (Kimura, 1968). Por ejemplo, en la era geológica del

Cámbrico, donde se vio un aumento de la diversidad de vida en la Tierra, se pudo observar un ritmo de evolución que se mantuvo constante a lo largo del tiempo, y si esta evolución habría sido de manera constante, la cantidad de información acumulada era mucho más grande de lo esperado si hubiera actuado el mecanismo de selección natural.

Con la electroforesis en gel y los métodos de secuenciación de proteínas, además de las técnicas para analizar la variabilidad de la secuencia del ADN, se lograron importantes avances en la evolución molecular. Particularmente, se pudo avanzar en la medición de la fijación de la sustitución de un alelo por otro, como también podían inferirse cambios en la secuencia de nucleótidos como la presencia o ausencia de sitios de corte, inserciones, deleciones y rearrreglos genómicos. Esto significó que se podía medir el origen de una nueva mutación hasta su fijación. Esta tasa de evolución mostró valores cien veces más altos que lo esperado, considerando que el número de cambios era demasiado grande para ser compatible con el mecanismo de selección natural.

Kimura estableció los principios de la Teoría Neutralista de la Evolución en su libro *The Neutral Theory of Molecular Evolution* (1983). En su investigación se calculó la tasa de evolución de una molécula de ADN en términos de sustitución de aminoácidos, y esto dio como resultado que la mayoría de las mutaciones tenían un valor neutral. Las diferencias en las tasas de evolución observables fueron una consecuencia previsible de la elaboración conceptual de Kimura y colaboradores. Los estudios se realizaron en moléculas de hemoglobina de diferentes grupos de animales. Una cadena consistente de 100 a 140 aminoácidos resultó tener una tasa de sustitución de aproximadamente 10 millones de años. Esto significó que la tasa de sustitución de un cambio de un aminoácido por otro tardó 10 millones de años en producirse. Además, el contenido de ADN en cada núcleo de moléculas de la hemoglobina estudiada era semejante, tanto en primates y mamíferos como en el hombre. También se descubrió que el contenido de ADN de las bases nitrogenadas Citosina y Guanina fue uniforme entre mamíferos y el 20% del reemplazo de los aminoácidos causados por mutación fue estimado para ser sinónimo: una mutación que codifica para el mismo aminoácido, es decir, una sustitución de una letra por otra en la codificación de una proteína pero que no afecta la formación de dicha proteína.

Entonces, se pudo sugerir que las especies evolucionan por acumulación de genes mutantes. Hasta aquí se comparte la tesis sintética pero la diferencia radica en que mientras los sintéticos postulan que estos genes mutantes suelen provocar una ventaja o desventaja en el individuo, el neutralismo afirma que la mayoría de estos genes mutantes son selectivamente neutros, es decir, que no tienen adaptativamente ni más ni menos ventaja sobre los genes que sustituyen. Kimura señaló:

Desde hace más de una década vengo defendiendo un punto de vista diferente. En mi opinión, la mayoría de los genes mutantes que solo se detectan por medio de las técnicas químicas de la genética molecular son selectivamente neutros, es decir, no tienen adaptativamente ni más ni menos ventajas que los genes a los que sustituyen: a nivel molecular, la mayoría de los cambios evolutivos se deben a la deriva genética de genes mutantes selectivamente equivalentes. (Kimura, 1980, p. 46)

La constancia del número de sustituciones de aminoácidos por año es lo que considera la teoría neutralista. En realidad, el trabajo de Kimura pretendía mostrar una importancia fundamental de la deriva genética en la producción de la información genética, importancia que era minimizada por la teoría sintética ya que había resuelto que el mecanismo de la deriva genética se limitaba a poblaciones de tamaño pequeño y generalmente aisladas. Los teóricos sintéticos pensaban que casi ninguna mutación era neutra y si algunas mutaciones no eran más adaptativas que otras, entonces no era necesario estudiarlas ya que no determinaban el curso de la evolución.

3.1. Deriva genética

En el proceso aleatorio de deriva genética, algunas mutaciones ventajosas podrían perderse como también fijarse. Si un alelo mutante contiene aminoácidos diferentes en una proteína, la proteína modificada puede funcionar tan bien como la proteína original pero no necesariamente deben ser equivalentes, esto se denomina polimorfismo (Kimura, 1980). Al estudiar el polimorfismo de una proteína o de un determinado fluido se puede calcular la probabilidad de fijación de un alelo mutante, cuyos cambios en las frecuencias son aleatorios y no direccionales.

El polimorfismo proteico se explica, para el neutralismo, por la estructura y la función molecular, a diferencia de la teoría sintética, que lo explica a través de las condiciones ambientales. Es importante aclarar que un polimorfismo puede tener un efecto favorable, desfavorable o ningún efecto (neutral). Para formarse una proteína se necesitan secuencias de aminoácidos y esta secuencia está determinada, a su vez, por la secuencia de nucleótidos en el ADN de los genes. El neutralismo acepta que mutaciones deletéreas efectivamente sean purgadas de las poblaciones por selección natural. Es decir, la selección natural como mecanismo evolutivo se encarga de eliminar las mutaciones deletéreas, o tiene una función purificante, pero decae su rol creativo de novedades evolutivas. La deriva genética es, por lo tanto, la productora de nueva información genética. Por consiguiente, el neutralismo afirmó que la mutación y la deriva génica eran suficientes para explicar la excesiva variabilidad molecular observada en las variantes selectivamente neutras o casi neutras que tienen igual función selectiva. Además, se argumenta que la constancia de la tasa evolutiva es una característica fundamental de la evolución molecular, a diferencia de la tasa evolutiva que resulta variable para la teoría sintética.

4. Enfoque lakatosiano

La teoría neutral tiene su énfasis en la mutación y en la deriva aleatoria como sus principales pilares explicativos. A continuación, se analizará el núcleo duro del programa de investigación neutral que tiene al mecanismo de la deriva genética como mecanismo principal del proceso evolutivo, así como también su cinturón protector con sus dos hipótesis más importantes: el reloj molecular y la hipótesis de que las moléculas tienen una carga informacional.

La sustitución de aminoácidos es constante en proteínas como en la hemoglobina o el citocromo c de diferentes especies. Estas proteínas presentan diferentes tasas de cambio por unidad de tiempo. En 1960, Pauling y Zuckerkandl investigaban las simi-

laridades y diferencias entre las mismas proteínas en diferentes las especies y surgió la hipótesis de que existe un reloj molecular para medir el linaje de diferentes especies (Yi, 2020). Sober (2024) definió al reloj molecular como la suma de las diferencias de frecuencia genética en múltiples loci entre dos linajes A y C (la “distancia genética” entre A y C) que es equivalente a la suma de las diferencias entre los linajes B y C, entonces la hipótesis del reloj se corrobora. Pero si se hayan diferencias significativas entre las distancias de los linajes, entonces, la hipótesis del reloj se refuta. En otras palabras, la evolución de cada taxa o linaje está determinado por su tasa de mutación, es decir, que existe un reloj molecular en la evolución del genoma ya que el número de diferencias aminoácidas entre dos organismos es proporcional al tiempo de divergencia entre las especies. A pesar de que la tasa de cambio por unidad de tiempo parece ser constante, existen estudios posteriores que muestran que tal observación no es un patrón general en los aminoácidos, y los llamados relojes moleculares funcionan a diferentes velocidades entre linajes, dependiendo de variables como los diferentes tipos de datos y métodos estadísticos específicos utilizados 2020. Hay que señalar que, en especies con tasas similares de mutación, la teoría neutral predice una tasa constante de sustitución sinónima por generación, a pesar de que las distintas especies pueden tener tiempos generacionales muy dispares.

Con la intención de demostrar la capacidad de predicción del programa de investigación neutral, se debe argumentar, de un modo general en el que esta contribución lo permite, la incompatibilidad del programa sintético y el programa neutral, suponiendo que los dos programas sostienen diferencias conceptuales, procedimentales y categoriales (Accorinti & Labarca, 2020).

Con respecto al programa de investigación del neutralismo, este tiende a guiar investigaciones en campos diferentes como las disciplinas de la biología molecular, de la genética de la conservación o de la biología del desarrollo. Por otro lado, se presentan diferencias conceptuales entre estos dos programas, por ejemplo, en el concepto de deriva genética en relación al concepto de evolución.

Mientras el programa sintético define evolución como cambios (ventajosos) en la frecuencia de los alelos genéticos de una población a lo largo del tiempo, el programa neutral la define como cambios neutrales en las frecuencias alélicas de las poblaciones de un determinado organismo. El primero menciona que la mayoría de los cambios evolutivos son causados por la selección natural, mientras que el segundo enfatiza que la mayoría de los cambios a nivel molecular son causados por la deriva genética.

Respecto a las diferencias procedimentales, se puede afirmar que mientras que el programa sintético obtiene sus resultados de datos experimentales sobre el dominio de la genética de poblaciones a través de análisis de la varianza en modelos estadísticos; el programa neutral obtiene sus resultados a través de las ecuaciones de difusión y en el dominio de la biología molecular a través del método de electroforesis en gel. Sin embargo, en los años posteriores a 1960, las evidencias del programa exceden por lejos lo obtenible mediante programas estadísticos. Actualmente hay evidencias desde una amplia diversidad de fuentes de evidencias para la selección natural como motor de la evolución (Eguiarte et al., 2013).

Con respecto a las diferencias categoriales, el programa sintético considera al mecanismo de la selección natural como una propiedad extrínseca de la evolución, mientras que el programa neutral considera al mecanismo de la deriva genética como una propiedad intrínseca de la evolución. En resumidas palabras, la deriva genética es una propiedad intrínseca de la evolución de las poblaciones de organismos al no depender de otros factores, mientras que la selección natural es una propiedad extrínseca o propiedad relacional ya que la evolución se determina en función de la ventaja que presenten las mutaciones genéticas, es decir, en relación de la función adaptativa que presente una cierta ventaja selectiva en las poblaciones de organismos. En este sentido, se argumenta la incompatibilidad (conceptual, procedimental y categorial) de los programas de investigación sintético y neutral. Además, debe quedar claro la distinción entre “tasa de sustitución” y “tasa de mutación”. En el programa neutral, la tasa de sustitución de aminoácidos es igual a la tasa de mutación de una población, y esta tasa es constante en el sentido de que no es variable como en la ecuación sintética (el tamaño de una población depende del tiempo y la especie, de la demografía y la presión selectiva) y por esto la tasa de sustitución es variable y no es igual a la tasa de mutación.

En otras palabras, el núcleo duro del programa del neutralismo señala que todas las sustituciones que se producen a nivel molecular afectan al genotipo, pero solo algunas sustituciones afectan a los rasgos moleculares, entre los cuales solo un subconjunto afecta a los rasgos celulares, y sólo una pequeña parte afecta a los órganos y organismos. Las sustituciones que afectan a la condición física, por ejemplo, son por definición no neutrales; la mayoría de ellas deberían ser beneficiosas, aunque una minoría podría ser perjudicial.

Según el neutralismo, los cambios en las frecuencias génicas son constantes con una alta frecuencia de mutaciones neutrales sin ventaja selectiva. Mientras que otras novedades evolutivas, definidas dentro del programa sintético, se pueden explicar a través de la creación de genes nuevos (que son altamente “raros”) o por la recombinación y redistribución de variaciones ancestrales preexistentes en los mecanismos del desarrollo.

Esta diferencia en la definición de los conceptos se apoya en la observación de dos programas de investigación diferentes (uno sintético y otro neutral), en tanto contienen diferentes principios generales que guían a los programas de investigación científicos (Lakatos, 1978). Con respecto al cinturón protector del neutralismo, este posee dos hipótesis auxiliares: la hipótesis del reloj molecular y la hipótesis de que las proteínas tienen una carga informacional, es decir, son moléculas informacionales. Sober (2024) definió al reloj molecular de la manera siguiente: la suma de las diferencias de frecuencia genética en múltiples loci entre dos linajes A y C (la “distancia genética” entre A y C) es equivalente a la suma de las diferencias entre los linajes B y C. Si esto se cumple, entonces la hipótesis del reloj se corrobora. Pero si se hayan diferencias significativas entre las distancias de los linajes, entonces, la hipótesis del reloj se refuta. En otras palabras, la evolución de cada taxa o linaje está determinada por su tasa de mutación, es decir, que existe un reloj molecular en la evolución del genoma ya que el número de diferencias aminoácidas entre dos organismos es proporcional al tiempo de divergencia entre las especies.

La segunda hipótesis afirma que la molécula de ADN como la de ARN posee información que es contenida en un código compuesto de cuatro bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina y timina. Esto llevó a considerar un código genético altamente complejo ya que no solo contiene información sino también significado (cfr. Ball, 2016). En este contexto, se descubrió que existen regiones del genoma que contienen una tasa de variabilidad que puede ser explicada por el modelo neutral, como las regiones que contienen pseudogenes o genes que no codifican una proteína determinada. No obstante, existen otras regiones cuya variabilidad puede ser explicada a través del mecanismo de selección natural. Una gran proporción de las fijaciones aminoácidas son adaptativas, mientras que otra proporción importante de los polimorfismos probablemente sean deletéreos y nunca lleguen a fijarse.

Mientras que el programa del neutralismo supone un producto constante y una uniformidad del ritmo evolutivo, el programa sintético supone un producto diferente. Por ejemplo, un producto N se mantiene constante en dos linajes diferentes que han estado separados durante algunos millones de años. Pero esto es a nivel genotipo y puede pasar que a nivel fenotipo las tasas de evolución sean diferentes (podemos suponer que las tasas de evolución a nivel fenotipo sean gobernadas por selección natural) (Sober, 2024). En otras palabras, a nivel genotipo, el cambio en los patrones y procesos deriva en evolución molecular.

Cuando apareció la investigación de Kimura en 1968, también surgió la investigación de Lester King y Thomas Jukes (1969) argumentando una evolución no darwiniana de las poblaciones. Mientras que el pensamiento neodarwinista y sintético mencionaba que no podía ser posible una evolución de las moléculas que fuera regular pero que no fuera de manera adaptativa, el pensamiento neutralista mostraba que el principio de selección natural no podía producir los patrones que Kimura vio en sus análisis de las tasas constantes de la hemoglobina, ya que el ambiente también debería cambiar a una tasa constante. La propuesta de la teoría neutral reflejaba el *equilibrio* entre la tasa de mutación y la tasa de sustitución de un aminoácido por otro, es decir, el *equilibrio* entre los mecanismos de mutación y de la deriva genética.

4.1. Capacidad de predicción

La teoría neutral ha sido esencial para las investigaciones en genética molecular, genética de la conservación y sobre el llamado *ADN basura* o genes que no codifican proteínas o no tienen alguna función específica conocida. Algunos de estos genes fueron luego conocidos como los intrones, pseudogenes, genes saltarines o elementos transponibles. Estos genes, en su estado de ADN basura, sirvieron como modelo de neutralidad. Hay que recordar que la proporción de genes codificantes en los organismos es muy baja mientras que la proporción de genes que no codifican nada y son altamente neutrales, es muy alta. Por ejemplo, los elementos transponibles (o porciones de ADN que no codifican nada) constituyen el 50 % del genoma humano y el 90 % del genoma del maíz (Pray, 2008). Anne Yoder et. al (2018) afirman al respecto sobre la teoría neutral:

Kimura (1968) no podría haber previsto los profundos impactos que su teoría neutral de la evolución molecular tendría en prácticamente todos los campos de la genética evolutiva. Ciertamente, no podría haber imaginado

que, como discutiremos aquí, el campo de la genética de la conservación sería impotente sin los fundamentos teóricos de la teoría neutral. (Yoder et al., 2018, p. 1322)

Además, los genes transponibles son capaces de alterar la expresión de los genes y son considerados genes reguladores que permiten generar mutaciones, como ‘copiar y pegar’ o ‘cortar y pegar’ secuencias de otros genes al tener la habilidad de situarse en una nueva región del genoma. Es por esta capacidad que reciben el nombre de genes saltarines (Bourque et al., 2018).

Arkhipova (2018) mostró la importancia funcional de los elementos transponibles. Este estudio experimental se inició eliminando cuatro elementos o genes potenciadores ultraconservados. Al principio, el sistema del organismo sin estos genes eliminados no produjo efectos perjudiciales, lo que llevó a los autores a concluir que estos genes no desempeñaban ningún papel funcional. Diez años después, se reveló que dicha eliminación causaba profundos defectos del desarrollo, que podían no ser críticos en el entorno del laboratorio, pero que serían esenciales para el desarrollo normal y la supervivencia en los hábitats naturales del organismo o población. En suma, la teoría neutral dentro de la disciplina de la evolución molecular juega un importante rol para explicar la evolución de los organismos y poblaciones. En otras palabras, los genes transponibles, como genes silenciosos o invisibles a la selección natural, pueden llegar a tener funciones exaptativas, es decir, algún elemento o característica que no tenía función en un momento dado pero que luego podría tenerla. Los genes mutantes selectivamente neutros podrían resultar en novedades evolutivas. Arkhipova (2018) agregó estas palabras interesantes: “una máquina biológica increíblemente compleja con exceso de capacidad ha evolucionado” y también concluyó: “los elementos transponibles, más que cualquier otro factor, parecen adecuados para provocar cambios inesperados en los genomas eucariotas” (p.1335).

En síntesis, la heurística positiva del programa neutral es brindada por los campos disciplinares de la genética de la conservación y de la evolución molecular. Además de la paleontología evolutiva. La heurística negativa surge por los problemas que se le presentaron a la teoría neutral y los posibles caminos para su solución. Uno de ellos fue la propuesta de Ohta y Kimura (1971) y Ohta (1973) sobre un planteo más moderno del neutralismo que influenció en los avances de la genética molecular. La propuesta de Ohta es sugerir mutaciones casi neutrales, que están al límite, cuyo efecto se encuentra entre lo seleccionado y lo neutral, son más importantes a nivel molecular y pueden ser operadas por la selección o por la deriva genética. En la teoría casi neutral se observa que las mutaciones pueden ser levemente deletéreas o incluso levemente ventajosas. Entonces, predice que la fracción de mutaciones afectada por selección depende de la tasa de población efectiva (N_2). Esto significa que la tasa de sustitución de un aminoácido por otro podría ser negativamente correlacionada a la población efectiva. Por lo tanto, se espera que, en poblaciones pequeñas, el mecanismo de la deriva genética reduzca la eficacia del mecanismo de selección y permita que mutaciones levemente deletéreas sean fijadas.

Actualmente, no está claro aún por qué los genes tienen los efectos que tienen y queda mucho por investigar sobre la forma en que los sistemas en los que están integrados regulan su propia estructura y actividades (Sultan et al., 2022). No hay una exclusividad del programa neutral en alguna disciplina determinada. La biología molecular,

la genética de la conservación, la genética del desarrollo y la paleontología contienen tantos elementos donde la evolución neutral es considerada importante pero también el programa sintético es usado en sus modelos y explicaciones, por lo que actualmente no hay campos en que se use exclusivamente el programa neutralista, que puede ser un alto indicador de su progresividad.

Por ejemplo, dentro del problema del poder predictivo del neutralismo, Kern y Hahn (2018) mencionaron que el neutralismo era insuficiente para explicar los patrones de variación y evolución dentro de los genomas, y argumentaron que el 50 % de la sustitución de aminoácidos en la mosca *Drosophila* es debido a mecanismos adaptativos o corresponden a los efectos de la selección natural. Estos autores enfatizaron la correlación positiva entre las tasas de recombinación y niveles de variación observados en varias especies, argumentando que, en la teoría neutral, los genes sin ventaja selectiva o deletéreos son arrastrados en un barrido selectivo si están cerca de una mutación ventajosa. Esto es, una mutación *hitchiker* o mutación pasajera, puede ser en sí misma neutral, ventajosa o perjudicial, pero si es arrastrada junto con una mutación ventajosa, aumentaría la probabilidad de ser fijada en la población. Sin embargo, el mecanismo de autostop o de mutación pasajera es una fuerza evolutiva estocástica o aleatoria, como la deriva genética, a diferencia del mecanismo de selección direccional (Jensen et al., 2019). En otras palabras, el autostop genético es el proceso mediante el cual un alelo o mutación neutral o, en algunos casos, perjudicial, puede propagarse a través del acervo genético en virtud de estar vinculada a una mutación beneficiosa.

En resumen, el poder predictivo de la teoría neutral podría verse comprometido en dos aspectos: en su relación con los datos proporcionados de poblaciones pequeñas o muy grandes, y en la explicación de los patrones de evolución molecular que pasan por alto la importancia adaptativa de los cambios genéticos. Las poblaciones más pequeñas experimentan una deriva genética más fuerte, lo que disminuye la eficacia de la selección natural resultando en la fijación de mutaciones ligeramente deletéreas o perjudiciales, mientras que las poblaciones más grandes tienden a una selección purificadora más eficiente, lo que resulta en una tasa más baja de sustituciones neutrales o casi neutrales de aminoácidos. Por lo tanto, existe una interacción compleja entre la deriva y la selección en diferentes tamaños de población que precisa de más evidencia empírica, no obstante, la teoría neutral logra tener predicciones exitosas a través de las revisiones de Ohta (1973).

5. Conclusiones

Según los objetivos de esta contribución, esto es, demostrar la capacidad de predicción de la teoría neutral a través de la metodología lakatosiana y analizarla como un programa de investigación rival al programa sintético de la evolución, se pudo observar que, si el adaptacionismo fue un concepto del núcleo duro del programa neodarwinista o sintético, no lo fue del núcleo del programa neutral, ya que éste no concibe a la selección natural como un mecanismo evolutivo que direcciona este proceso. En otras palabras, el proceso evolutivo es guiado por la deriva genética, es un proceso azaroso que opera en la gran mayoría de mutaciones neutrales. Hay que recordar que el nivel molecular es diferente del nivel fenotipo donde actúa la selección natural. En el sentido sintético, se suponía que la deriva operaba sobre genes discre-

tos que controlaban rasgos fenotípicos discretos. En el programa sintético, la deriva se relaciona con el cambio en el tamaño efectivo de la población. Intuitivamente, esto tiene sentido, ya que cuando las poblaciones se reducen en tamaño, habrá un cambio radical en la distribución de los rasgos en esa población. No obstante, para Kimura, el tamaño de la población es independiente de la tasa de cambio de un aminoácido por otro y la tasa de mutación. Esto marca una diferencia sustancial del núcleo duro de ambos programas. La supervivencia del más apto difiere con la concepción o punto de vista de la supervivencia del más afortunado. Y al parecer el carácter progresivo del más afortunado está acaparando la atención de la comunidad científica en general.

Referencias

- Accorinti, H., & Labarca, M. (2020). Commentary on the Models of Electronegativity. *Journal of Chemical Education*, 97(10), 3474-3477. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.0c00512>
- Arkhipova, I. (2018). Neutral Theory, Transposable Elements, and Eukaryotic Genome Evolution. *Molecular Biology and Evolution*, 35(6), 1332-1337.
- Ayala, F. J., & Fitch, W. M. (1997). Genetics and the Origin of Species: An Introduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(15), 7691-7697. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.7691>
- Ball, P. (2016). The Problems of Biological Information. *Philosophical Transactions of the Royal Society. A*, 374(2063), 1-9. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0072>
- Bourque, G., Burns, K. H., Gehring, M., et al. (2018). Ten things you should know about transposable elements. *Genome Biology*, 19, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1577-z>
- Dobzhansky, T. (1937). *Genetics and the Origins of Species*. Columbia University Press.
- Eguiarte, L. E., Aguirre-Liguori, J. A., Jardón-Barbolla, L., Aguirre-Planter, E., & Souza, V. (2013). Genómica de Poblaciones: Nada en Evolución va a tener sentido si no es a la luz de la Genómica, y nada en Genómica tendrá sentido si no es a la luz de la Evolución. *TIP. Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 16(1), 42-56. [https://doi.org/10.1016/S1405-888X\(13\)72077-1](https://doi.org/10.1016/S1405-888X(13)72077-1)
- Haldane, J. B. S. (1957). The Cost of Natural Selection. *Journal of Genetics*, 55, 511-524. <https://doi.org/10.1007/BF02984069>
- Jensen, J. D., Payseur, B. A., Stephan, W., Aquadri, C. F., Lynch, M., Charlesworth, D., & Charlesworth, B. (2019). The importance of the Neutral Theory in 1968 and 50 years on: A response to Kern and Hahn 2018. *Evolution*, 73(1), 111-114. <https://doi.org/10.1111/evo.13650>
- Kern, A. D., & Hahn, M. W. (2018). The Neutral Theory in Light of Natural Selection. *Molecular Biology and Evolution*, 35(6), 1366-1371. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy092>
- Kimura, M. (1968). Evolutionary Rate at the Molecular Level. *Nature*, 217(5129), 624-626. <https://doi.org/10.1038/217624a0>
- Kimura, M. (1980). A Simple Method for Estimating Evolutionary Rates of Base Substitutions Through Comparative Studies of Nucleotide Sequences. *Journal of Molecular Evolution*, 16(2), 111-120. <https://doi.org/10.1007/BF01731581>
- Kimura, M. (1983). *The Neutral Theory of Evolution*. Cambridge University Press.

- King, J. L., & Jukes, T. H. (1969). Non-Darwinian Evolution. *Science*, 164(3881), 788-798. <https://doi.org/10.1126/science.164.3881.788>
- Kutschera, U., & Niklas, K. J. (2004). The Modern Theory of Biological Evolution: An Expanded Synthesis. *Naturwissenschaften*, 91, 255-276. <https://doi.org/10.1007/s00114-004-0515-y>
- Lakatos, I. (1978). *The Methodology of Scientific Research Programmes (Philosophical Papers, vol. I)*. Cambridge University Press.
- Muller, H. J. (1950). Our Load of Mutations. *The American Journal of Human Genetics*, 2(2), 111-176.
- Ohta, T. (1973). Slightly Deleterious Mutant Substitutions in Evolution. *Nature*, 246(5428), 96-98. <https://doi.org/10.1038/246096a0>
- Ohta, T. (2008). Molecular Evolution: Nearly Neutral Theory. *Encyclopedia of Life Sciences*. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0001801.pub3>
- Ohta, T., & Kimura, M. (1971). On the Constancy of the Evolutionary Rate in Cistrons. *Journal of Molecular Evolution*, 1, 18-25. <https://doi.org/10.1007/BF01659391>
- Plutynski, A. (2004). Neutralism. En C. Stephens & M. Matthen (Eds.), *Elsevier Handbook in Philosophy of Biology* (pp. 129-161). Elsevier.
- Pray, L. A. (2008). Transposons: The jumping genes. *Nature Education*, 1(1), 204.
- Sober, E. (2024). *The Philosophy of Biology*. Cambridge University Press.
- Soulier, A. (2018). "Genetic Load": How the Architects of the Modern Synthesis Became Trapped in a Scientific Ideology. *Transversal: International Journal for the Historiography of Science*, (4), 118-139. <https://doi.org/10.24117/2526-2270.2018.i4.11>
- Sultan, S. E., Moczek, A. P., & Walsh, D. (2022). Bridging the explanatory gaps: What can we learn from a biological agency perspective? *BioEssays*, 44(1), 1-14. <https://doi.org/10.1002/bies.202100185>
- Xing, Y., & Lee, C. (2006). Alternative splicing and RNA selection pressure- evolutionary consequences for eukaryotic genomes. *Nature Reviews Genetics*, 7, 499-509. <https://doi.org/10.1038/nrg1896>
- Yi, S. (2020). Molecular Evolution: A Brief Introduction. En S. Y. W. Ho (Ed.), *The Molecular Evolutionary Clock* (pp. 25-34). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-60181-2_2
- Yoder, A. D., Poelstra, J. W., Tiley, G. P., & Williams, R. C. (2018). Neutral Theory Is the Foundation of Conservation Genetics. *Molecular Biology and Evolution*, 35(6), 1322-1326. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy076>

