

Capítulo 25: LA MUTACIÓN ESPONTÁNEA: CAUSA DE DETERIORO Y FUENTE DE ADAPTABILIDAD DE LAS POBLACIONES

Aurora García-Dorado*, Carlos López-Fanjul* y Armando Caballero**

*DEPARTAMENTO DE GENÉTICA. FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. 28040-Madrid. E-mail: augardo@bio.ucm.es y clfanjul@bio.ucm.es

**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA, GÉNETICA E INMUNOLOGÍA. FACULTAD DE CIENCIAS. UNIVERSIDAD DE VIGO. 36200-Vigo. E-mail: armando@uvigo.es

En este capítulo se discuten los resultados experimentales disponibles acerca de los efectos de la mutación espontánea sobre la eficacia biológica y los caracteres morfológicos cuantitativos, así como algunas de sus implicaciones prácticas. Aunque existe aún considerable polémica, los datos acumulados indican que la mayoría de las mutaciones espontáneas tienen efectos deletéreos inapreciables. Algunas de estas mutaciones afectan, sin embargo, a la expresión de los caracteres morfológicos, siendo responsables de su variabilidad genética y del potencial adaptativo de las especies. Las mutaciones con efectos deletéreos tenues, lo bastante pequeños como para poder acumularse por deriva en una población relativamente pequeña, pero lo bastante grandes como para comprometer la supervivencia de la misma, ocurren con tasa relativamente baja. Las mutaciones de efecto deletéreo moderado o severo también ocurren con tasa baja, aunque no despreciable, pero terminan siendo eliminadas por la selección natural incluso en poblaciones pequeñas. Sin embargo, debido a su escaso efecto en heterocigosis, pueden mantenerse bastante tiempo a frecuencias bajas en poblaciones grandes. En los programas de conservación debe evitarse la depresión consanguínea, que ocurre como resultado del aumento de homocigosis, y también debe protegerse el potencial adaptativo de las poblaciones. No obstante, la degradación atribuible a nueva mutación no es, probablemente, el factor limitante de la supervivencia a medio plazo de las especies en peligro de extinción.

Introducción

La mutación espontánea es una fuente continua de alteraciones aleatorias de la información contenida en el material genético. La evolución adaptativa se nutre de las mutaciones que afectan a la expresión fenotípica de los caracteres, pero éstas sólo son favorecidas por la selección natural si determinan un aumento de la eficacia biológica de sus portadores, definida como la contribución de descendencia a la siguiente generación (López-Fanjul, 1986). Puesto que la evolución adaptativa puede, en gran parte, describirse en términos de cambios de los caracteres cuantitativos, para su comprensión resulta necesario conocer la naturaleza de los efectos de la mutación sobre dichos atributos y sobre la eficacia biológica. No obstante, como errores aleatorios que son, la inmensa mayoría de las mutaciones espontáneas que afectan a la eficacia biológica serán perjudiciales y, lejos de contribuir a la evolución adaptativa, su acumulación en el genoma podría poner en peligro el éxito adaptativo de la especie. Así pues, la tasa de mutación deletérea, varios ordenes de magnitud mayor que la de mutación ventajosa, podría ser el factor determinante de la supervivencia de las especies, al menos en los periodos de relativa estabilidad ambiental. Por ello, tanto para entender la evolución de los mecanismos genéticos que permiten sobrevivir a las poblaciones grandes como para facilitar la conservación de

las que están en peligro, resulta prioritario el estudio de las cualidades de la mutación deletérea. Por otra parte, para comprender las propiedades de la variabilidad genética de los caracteres morfológicos, de la que depende el potencial adaptativo de las poblaciones, debemos investigar los efectos de la mutación sobre estos caracteres. En las secciones siguientes discutiremos la información disponible al respecto, así como sus repercusiones sobre la supervivencia de las poblaciones y las estrategias de conservación de las especies amenazadas.

La mutación deletérea

El efecto de una mutación deletérea m sobre la eficacia biológica se define como la magnitud en que m modifica el número esperado de descendientes de sus portadores, de modo que las eficacias biológicas relativas de los individuos $++$ y mm son 1 y $1-s$, respectivamente. Este efecto s se conoce como coeficiente de selección en contra de la mutación m en homocigosis.

El destino de las mutaciones en una población depende de la importancia relativa del azar y de la selección. El primero viene representado por la deriva genética, es decir, por los cambios aleatorios de las frecuencias génicas que se producen al muestrearse los reproductores y los genes que éstos transmiten a su descendencia. Su importancia es función de $1/2N_e$, es decir, es mayor cuanto me-

nor es el censo efectivo de reproductores de la especie (N_e , definido como el número de reproductores que habría que considerar para explicar las fluctuaciones de las frecuencias génicas que se producen en la población como consecuencia de dicho muestreo; Falconer y Mackay 2001). Por su parte, la importancia de la selección aumenta con la magnitud del coeficiente de selección s . Considerando conjuntamente deriva y selección, cuando $s < 1/2N_e$ la frecuencia génica de la mutación oscilará por deriva casi como si no hubiera selección (como si se tratase de genes neutros), y m podrá fijarse o perderse por azar. Para $1/2N_e < s < 10/N_e$, el cambio en frecuencia de m tendrá aún un componente aleatorio, aunque la fijación ocurrirá con una probabilidad considerablemente inferior a la correspondiente a una mutación neutra. Finalmente, si $s > 10/N_e$ la mutación terminará, casi seguro, por perderse debido a la acción selectiva en su contra (Kimura 1962).

Así pues, las mutaciones deletéreas con efecto lo bastante pequeño como para escapar del control de la selección natural ($s < 10/N_e$) podrían, en principio, acumularse en la población hasta poner en peligro su supervivencia. Por ello, la tasa de aparición de las mutaciones de esta "clase de riesgo" ($s < 10/N_e$) es un parámetro fundamental en conservación, y también es básico para el desarrollo de las teorías de la evolución del sexo, la recombinación o la senescencia. Desgraciadamente, su estudio es particularmente escurridizo, debido a la pequeña magnitud de los efectos deletéreos implicados. En la mayoría de las especies, el censo efectivo es al menos del orden de 10^4 , lo cual significa que estaremos interesados en $s < 10^{-3}$. En poblaciones en peligro de extinción, con un censo efectivo del orden de unas decenas o centenas, las mutaciones comprendidas en esta "clase de riesgo" serán aquellas con, digamos, $s < 0,05$. De ellas, las que tienen efectos mayores serán las que más fácilmente podrán comprometer la supervivencia de la población a medio plazo. Por este motivo, desde el punto de vista de la conservación es de gran interés el estudio de la tasa de mutaciones con efectos en torno a unos pocos puntos de porcentaje (digamos $0,005 < s \leq 0,05$), que nosotros llamaremos "tenues" ("mild" en inglés). Aún para efectos deletéreos de este orden, la tasa de mutación es difícil de evaluar. A continuación presentaremos brevemente los diseños experimentales y métodos estadísticos de estimación utilizados hasta la fecha.

Métodos de estudio de la mutación deletérea

Dado que estamos particularmente interesados en coeficientes de selección pequeños, la detección sistemática de todas las mutaciones espontáneas que afectan a la eficacia biológica y la evaluación directa de su efecto son impracticables, y hay que recurrir a métodos indirectos. Una alternativa es inferir las propiedades de la mutación deletérea a partir de las propiedades de la variación genética para eficacia biológica que muestran las poblaciones naturales (véase, por ejemplo, Deng 1998). No obstante, la aplicación correcta de este método requiere que tales poblaciones se encuentren en equilibrio mutación-

selección, lo cual es inverificable. Si este supuesto resulta no ser cierto para todo el genoma, el método puede proporcionar estimas disparatadas. Por este motivo omitiremos las conclusiones obtenidas por esta vía, y nos centraremos en los resultados aportados por los dos métodos siguientes:

Información molecular

Este método se basa en comparar secuencias codificadoras de distintos linajes evolutivos para estimar la tasa τ (por base y unidad de tiempo) a la que se fijan mutaciones en ellos. La estima puede obtenerse separadamente para mutaciones sinónimas de la tercera base (τ_s) y para posiciones no sinónimas (τ_{ns}). Como las primeras son aproximadamente neutras, comparando ambas estimas puede inferirse qué proporción ($\pi = (\tau_s - \tau_{ns}) / \tau_s$) de las mutaciones no sinónimas tiene un coeficiente de selección lo bastante grande (digamos $s > 10/N_e$) como para que la selección natural determine su eliminación. Por tanto, conociendo la tasa de mutación por gameto y generación a nivel molecular (μ), podremos estimar la tasa de aparición de mutaciones con efecto deletéreo $s > 10/N_e$, también por gameto y generación, como $\lambda_{s > 10/N_e} = \pi \times \mu$. A estas mutaciones, cuyo destino evolutivo está determinado por la selección, las denominaremos "mutaciones sentenciadas" («constrained mutations» en inglés). Aún aceptando las diversas premisas del método, debe tenerse en cuenta que estos estudios se realizan comparando linajes cuyos censos efectivos evolutivos pueden ser muy altos, a menudo del orden de 10^5 ó 10^6 . Por ello, el procedimiento no permite discernir la tasa de mutación para distintos valores de s mayores que, digamos, 10^{-4} ni, por tanto, establecer la tasa de mutación deletérea tenue.

Experimentos de acumulación de mutaciones (AM)

Se trata, por lo general, de permitir la acumulación de mutaciones espontáneas durante un cierto número de generaciones en una población inicialmente carente de variabilidad genética. El diseño debe impedir la acción de la selección natural durante el proceso en la mayor medida posible, de modo que las mutaciones se acumulen, a efectos prácticos, al azar. En estas circunstancias, los cambios genéticos observados de la eficacia biológica serán atribuibles a la mutación. El método más directo para paliar los efectos de la selección es reducir al mínimo el censo efectivo, puesto que las mutaciones con $s < 1/2N_e$ se acumulan aproximadamente como si fuesen neutras. Por ejemplo, en el diseño experimental de López-Fanjul y colaboradores con *Drosophila melanogaster* (véase Fernández y López-Fanjul 1996) se optó por dividir una población isogénica (es decir, completamente carente de variabilidad genética) en líneas que se mantienen con una sola pareja de padres por generación. De este modo el censo efectivo es alrededor de 2,5, así que las mutaciones con $s < 0,2$ se fijan al azar en las líneas como si fuesen neutras, aunque con cierta probabilidad podrá fijarse también cualquier otra mutación no letal. En otros experi-

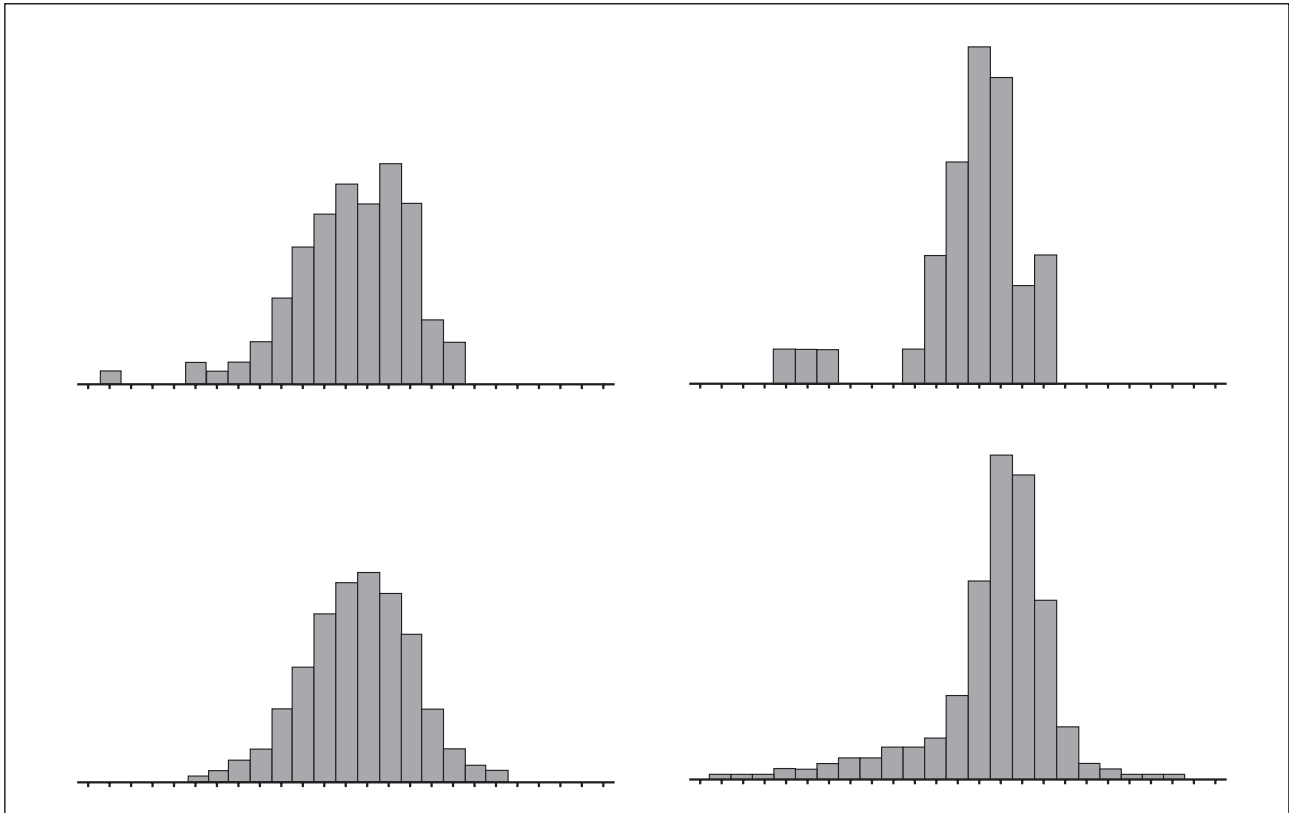


Figura 1. Distribuciones observadas (arriba) y predichas (abajo) para las viabilidades relativas medias de las líneas AM en los experimentos de Fernández y López-Fanjul (1996) (izquierda, con estimas MD $\lambda = 0,016$, $E(s) = 0,10$) y de Mukai et al. 1972 (derecha, con estimas MD $\lambda = 0,011$, $E(s) = 0,19$). Las predicciones se obtuvieron mediante simulación utilizando las estimas MD (véase García-Dorado 1997 para consultar detalles acerca de la distribución de s).

mentos con *Drosophila* se ha estudiado la acumulación de mutaciones en copias de un mismo cromosoma II, que se transmiten en heterocigosis de generación en generación mediante un esquema adecuado de cruzamientos con una cepa marcadora (véase Mukai et al. 1972). En ambos casos, al cabo de un periodo de acumulación de mutaciones, las líneas mencionadas (que en adelante denominaremos líneas AM) son evaluadas para la eficacia biológica o para caracteres directamente relacionados con ésta, con objeto de estimar los cambios de la forma de la distribución de las medias de las líneas AM y los ritmos de aumento de la varianza genética de dichas medias (ΔV) y de declive de la media general (ΔM). Todo ello será atribuido a la mutación deletérea, de modo que los valores esperados de ΔM y ΔV son

$$E(\Delta M) = \lambda E(s), \quad E(\Delta V) = \lambda E(s^2),$$

donde λ es el número medio de mutaciones deletéreas que ocurren por gameto y generación y E designa el valor esperado.

Un diseño adecuado de acumulación de mutaciones debe incluir el mantenimiento paralelo de una población control: una copia de la población original en la que no ocurran cambios genéticos importantes. La evaluación de esta población control, simultánea a la de las líneas AM, permitirá descontar de nuestra estima de ΔM la parte atribuible a alteraciones inadvertidas de las condiciones ambientales. Desgraciadamente, el mantenimiento de tal población control en condiciones que garanticen la

ausencia de cambios genéticos, incluidos los atribuibles a la acumulación de mutaciones, es técnicamente complicado. Muchos experimentos de acumulación de mutaciones carecen de controles apropiados, proporcionando por tanto estimas del declive de la media que podrían no ser fiables.

Una vez que las líneas AM, y en su caso la población control, han sido evaluadas, pueden elaborarse modelos de mutación más o menos sofisticados que den cuenta de los cambios observados. Dichos modelos estarán definidos por la tasa de aparición de mutaciones con efectos deletéreos de diferente magnitud. El método más sencillo consiste en utilizar sólo las estimas de ΔM y ΔV y, suponiendo que todas las mutaciones deletéreas tienen el mismo coeficiente de selección (s), estimar dicho coeficiente y el número medio de mutaciones deletéreas que ocurren por gameto y generación (λ) como $\lambda = \Delta M^2 / \Delta V$, $s = \Delta V / \Delta M$. Este procedimiento es conocido como método de Bateman-Mukai (BM, véase Mukai y col. 1972). Si s varía de unas mutaciones a otras estaremos subestimando λ y sobrestimando el valor medio del coeficiente de selección $E(s)$, de modo que las estimas BM deben ser interpretadas como cotas, esto es,

$$\lambda \geq \Delta M^2 / \Delta V, \quad E(s) \leq \Delta V / \Delta M.$$

Otros métodos más elaborados se basan en encontrar la tasa de mutación deletérea y la distribución de s que "explican mejor" los cambios observados en la distribu-

ción de las medias de las líneas AM para el carácter evaluado. El criterio para decidir qué es “explicar mejor” puede ser de máxima verosimilitud (MV: Keightley y Bataillon 2000) o de mínima distancia (MD: García-Dorado 1997), aunque sólo el último ha resultado eficaz cuando no se disponía de estimas fiables de ΔM debido a la carencia de un control adecuado. La Figura 1 ilustra la flexibilidad de este método, presentando la distribución de la viabilidad media de las líneas AM observada en dos experimentos con *Drosophila melanogaster* (arriba), y las distribuciones predichas obtenidas mediante simulación usando las correspondientes estimas MD de la tasa y distribución de efectos mutacionales (abajo, véase García-Dorado 1997 para más detalles).

Estimas de la tasa y efecto de la mutación deletérea

Los primeros datos acerca de la tasa de mutación deletérea proceden de los experimentos clásicos de acumulación de mutaciones llevados a cabo por Mukai y colaboradores durante los años 60. El declive en viabilidad por generación resultó muy alto ($\Delta M \approx 1\%$), y las estimas Bateman-Mukai sugerían una alta tasa de mutación deletérea con efectos tenues ($\lambda \approx 0,5$, $E(s) \approx 0,02$). Es decir, cada cigoto llevaría, como media, una nueva mutación tenue, difícilmente eliminable por selección en especies amenazadas, pero de efecto lo bastante grande como para que su acumulación progresiva minase sensiblemente la eficacia biológica de la población con el paso de las generaciones. Un resultado preocupante desde el punto de vista de la conservación.

El análisis de estos datos usando técnicas MD, así como los resultados obtenidos en experimentos más recientes, sugieren, no obstante, que aquellas estimas podrían estar sesgadas debido a que parte del declive en viabilidad observado podría no ser de origen mutacional (García-Dorado et al. 1998). Actualmente existe considerable polémica acerca de las causas del gran declive en viabilidad apreciado por Mukai. Una de las posibles sería una alta tasa de transposición, inducida por el sistema de mantenimiento de los cromosomas de acumulación de mutaciones en heterocigosis forzada (Keightley y Eyre-Walker 1999), aunque esta explicación requiere que tales transposiciones tuviesen efectos individuales tan pequeños que no afectasen ni a la forma ni a la varianza de la distribución de viabilidades de las líneas AM. Por otra parte, el declive observado podría no deberse a la acumulación de mutaciones, sino al uso de una población control inadecuada.

En los últimos años se han llevado a cabo nuevos experimentos de acumulación de mutaciones en *Drosophila* y otras especies. Los resultados han sido revisados por García-Dorado et al. (1999, 2002), quienes han encontrado una gran coherencia entre experimentos y especies cuando se utilizan métodos de análisis MD o MV. A la vista de estos datos, los valores de λ y $E(s)$ obtenidos por Mukai y colaboradores no parecen ser resultados generales, ni siquiera para *Drosophila*. Las conclusiones referentes a las dos especies más estudiadas, obtenidas

promediando todos los experimentos disponibles hasta la fecha, se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1
Promedios de estimas de parámetros mutacionales obtenidos por MD o MV en distintos experimentos.

Especie	Carácter	λ	$E(s)$	$\Delta M\%$
<i>D. melanogaster</i>	Viabilidad	0,015	0,17	0,24
<i>D. melanogaster</i>	Eficacia	0,030	0,26	0,80
<i>C. elegans</i>	Eficacia	0,004	0,33	0,13

Estimas MD para *Drosophila* (García-Dorado et al. 1999, utilizando una distribución Gamma para los efectos) y MV para *Caenorhabditis* (Keightley y Bataillon 2000, suponiendo efectos constantes).

La tasa de mutación deletérea para viabilidad en *D. melanogaster* resulta en todos los casos menor que la estima obtenida por Mukai por el método BM a partir del ΔM observado. Los correspondientes efectos mutacionales son, en promedio, bastante grandes, de modo que la tasa de mutación tenue es pequeña. Para la eficacia biológica, la tasa de mutación deletérea es aproximadamente el doble que para viabilidad, y los efectos son algo mayores. Este resultado era esperable, pues las mutaciones pueden afectar a la eficacia biológica sin afectar a la viabilidad (lo que producirá una mayor tasa de mutación para eficacia biológica), y es sabido que las mutaciones más deletéreas tienden a deteriorar simultáneamente distintos componentes de la eficacia biológica, teniendo por tanto mayores efectos deletéreos sobre ésta que sobre cada uno de sus componentes por separado (Fernández y López-Fanjul 1996).

En *Caenorhabditis elegans* la tasa de mutación para eficacia biológica es aún menor. La diferencia es, no obstante, fácil de justificar. Por una parte, aunque las tasas de mutación molecular por genoma y división de la línea germinal son equivalentes en los dos organismos, en *D. melanogaster* ocurren tres veces más divisiones por generación en la línea germinal que en *C. elegans*, de modo que se espera que la tasa de mutación por genoma y generación en la primera especie sea el triple que en la segunda. Por otra parte, las cepas de *C. elegans* utilizadas en estos experimentos no presentaban transposición, mientras que alrededor de la mitad de las mutaciones que ocurren en *D. melanogaster* podrían deberse a ese fenómeno (Drake y col. 1998). En definitiva, la relación esperada será λ (*melanogaster*) / λ (*elegans*) ≈ 6 , que concuerda aceptablemente con la observada (0,030 / 0,004 = 7,5).

Un problema de los experimentos de acumulación de mutaciones es que pueden no tener suficiente sensibilidad para detectar las que tienen un efecto deletéreo demasiado pequeño. Digamos que, si la reducción total de la eficacia biológica después de t generaciones de acumulación es menor del 5%, ésta será realmente difícil de estimar. Así pues, incluso después de 100 generaciones, la tasa de mutación para deletéreos que causen un $\Delta M < 5 \times 10^{-4}$ por generación será difícilmente evaluable.

Este problema puede paliarse utilizando datos moleculares. Estos indican que en *D. melanogaster* la tasa de aparición de mutaciones por genoma haploide y generación que causan un cambio de aminoácido en una secuencia proteica es alrededor de 0,05 (Keightley y Eyre-Walker 1999), lo que no deja lugar para altas tasas de mutación deletérea. No obstante, parte de la mutación deletérea se deberá a otros cambios genéticos como las inserciones. Los datos de evolución molecular disponibles para *C. elegans* indican que ocurren aproximadamente 0,03 mutaciones de cambio de base “sentenciadas” por genoma haploide y generación, aunque el coeficiente de selección en contra de tales mutaciones podría ser extremadamente pequeño. De hecho, un estudio reciente utilizando mutación inducida muestra que los experimentos de laboratorio con *C. elegans* detectan únicamente mutaciones con $s > 7 \times 10^{-4}$ (Davies et al. 1999), que representan tan sólo el 4% de las mutaciones sentenciadas. Según este resultado, la tasa de mutación espontánea con $s > 7 \times 10^{-4}$ sería aproximadamente $0,03 \times 0,04 = 0,0012$. Aunque este valor puede estar considerablemente sesgado a la baja (García-Dorado et al. 2002), es del mismo orden que el obtenido directamente en los experimentos de acumulación de mutaciones (alrededor de 0,005), en los que el efecto medio es elevado (0,22).

Grado de expresión de los efectos mutacionales deletéreos en heterocigosis

Hasta aquí hemos considerado sólo los efectos deletéreos de mutaciones en homocigosis. Es de estos efectos de los que depende fundamentalmente la probabilidad de fijación final, y el consiguiente deterioro de la eficacia biológica de la población. Sin embargo, cada nueva mutación se presenta durante un tiempo sólo en heterocigosis, de manera que sus cambios en frecuencia a corto y medio plazo dependen críticamente de la fracción de su efecto que se expresa en los heterocigotos, es decir, del grado de dominancia h (las eficacias biológicas de los genotipos $++$, $+m$ y mm son, respectivamente, 1, $1-hs$ y $1-s$). El estudio de los valores de h para la mutación deletérea es básico para entender la naturaleza de la variabilidad genética de la eficacia biológica en las poblaciones naturales, o la tasa a la que dicha eficacia biológica se reduce al aumentar la consanguinidad de los individuos (depresión consanguínea). Si el estudio de los efectos deletéreos en homocigosis es complicado, es evidente que el de su grado de expresión en heterocigosis lo será aún más. García-Dorado y Caballero (2000) proporcionan una exposición de estas dificultades y una revisión de las estimas disponibles, que se limitan a *Drosophila*, cuyas conclusiones se resumen a continuación.

En algunos experimentos de acumulación de mutaciones, la eficacia biológica media de las líneas AM (o el componente de ésta que se esté estudiando) ha sido evaluada en homocigosis y en heterocigosis. En estos casos la media de h puede inferirse a partir del cociente entre la

reducción en viabilidad media estimada en heterocigosis y en homocigosis. Sin embargo, si estas reducciones no son únicamente debidas a mutación (lo cual puede ocurrir como consecuencia del uso de un control inadecuado), la correspondiente estima del h medio puede sobrestimar el auténtico valor. Por otra parte, se puede estimar también el grado de dominancia medio a partir de la regresión de la viabilidad de las líneas AM evaluada en heterocigosis sobre la viabilidad evaluada en homocigosis. Esta estima es preferible en muchos casos, pues no está afectada por la existencia de reducciones en viabilidad de origen no mutacional. No obstante, ambas estimas son delicadas de interpretar porque, en realidad, la estima del cociente (obtenida por comparación de descensos de la viabilidad) proporciona la media del h ponderado por s , y la estima de regresión da la media del h ponderado por s^2 . Por tanto, como a las mutaciones con mayor s suelen corresponder valores menores de h (es decir, las más deletéreas son más recesivas), ambos métodos subestiman la media no ponderada del grado de dominancia.

Los primeros resultados fueron obtenidos por Mukai y Yamazaki (1968) en su clásico experimento de acumulación de mutaciones y sugerían un grado de dominancia medio de alrededor de 0,4, pero las estimas fueron contradictorias en varios aspectos, obteniéndose incluso valores negativos. Un estudio posterior comparó el declive de la viabilidad evaluada en homocigosis y heterocigosis en un conjunto de líneas AM (Ohnishi 1977), obteniéndose de nuevo un valor aproximado de 0,4, cifra que fue aceptada como válida. Este grado tan elevado de expresión de los efectos deletéreos en heterocigosis era coherente con las estimas disponibles hasta entonces de la tasa y efectos de mutación deletérea, pues se requieren muchas mutaciones deletéreas tenues con $h \approx 0,4$ para explicar las altas tasas de depresión consanguínea observadas en las poblaciones naturales.

Sin embargo, el reanálisis de los datos de Ohnishi por el método de la regresión da valores mucho menores, que sugieren un $E(h) \approx 0,2$. La discrepancia podría deberse a cierta reducción no mutacional de la viabilidad de las líneas AM que afectase a las evaluaciones en homo y heterocigosis. Debe notarse que el significado de $E(h)$ depende de la forma de la distribución de s : el valor $E(h) \approx 0,2$ se asocia a una distribución estimada de los valores de s en que la mayoría de las mutaciones tienen efecto deletéreo moderado (digamos $0,05 < s \leq 0,2$) y hay pocas mutaciones deletéreas tenues (digamos $0,005 < s \leq 0,05$), en concordancia con las estimas de parámetros mutacionales presentados en la Tabla 1. Por ello representa básicamente el grado de dominancia esperado de las mutaciones con efecto deletéreo moderado, mientras que las mutaciones severas ($s > 0,2$) y tenues tendrán grados de dominancia menores y mayores que 0,2, respectivamente. Este nuevo valor de $E(h)$ permite explicar tasas importantes de depresión consanguínea en poblaciones en que la mutación deletérea tenue no es especialmente común y la mutación deletérea moderada ocurre con tasa relativamente pequeña ($\lambda < 0,05$).

Propiedades mutacionales de los caracteres cuantitativos

Parámetros mutacionales

El diseño experimental de acumulación de mutaciones al que nos hemos referido anteriormente también puede utilizarse para estimar los parámetros que definen las propiedades de las mutaciones con efecto sobre cualquier carácter cuantitativo. Las consecuencias inmediatas del proceso de acumulación de mutaciones pueden describirse en función de la varianza mutacional σ_m^2 , definida para cada carácter como la varianza generada por mutación en la población por generación. En el equilibrio mutación-deriva, que se alcanza en unas $6N_e$ generaciones, la varianza promedio de las líneas AM es $2N_e\sigma_m^2$ y la divergencia entre sus medias aumenta a razón de $2\sigma_m^2$ por generación, aproximadamente (Lynch y Hill 1986). Por otra parte, partiendo también de una población base genéticamente homogénea, pueden derivarse líneas seleccionadas artificialmente para un mismo carácter durante t generaciones, con censo N_e e intensidad de selección i . En estas condiciones, la respuesta a la selección sólo puede atribuirse a la aparición de nuevas mutaciones y, si su efecto sobre el carácter no es pequeño, la respuesta a la selección acumulada R_c , una vez alcanzado el equilibrio, viene dada por $R_c = 2N_e ti\sigma_m^2 / \sigma_E^2$, siendo σ_E^2 la varianza ambiental del atributo seleccionado (Hill 1982). Esta expresión pone de manifiesto que la respuesta a la selección debida a mutaciones depende de la magnitud del censo efectivo, aspecto que ha sido comprobado experimentalmente (Caballero et al. 1991, López y López-Fanjul 1993a).

Cualquiera de las predicciones reseñadas permite estimar experimentalmente σ_m^2 y, con objeto de permitir comparaciones entre distintos caracteres y medios, el valor obtenido se expresa como fracción de la varianza ambiental σ_E^2 (heredabilidad mutacional: $h_m^2 = \sigma_m^2 / \sigma_E^2$) o de la media M (coeficiente de variación mutacional: $CV_m = \sigma_m / M$). Las estimas publicadas han sido analizadas por Houle et al. (1996). Si nos ceñimos a los datos de *D. melanogaster* que son, con mucho, los más abundantes, los valores de CV_m de los caracteres morfológicos (número de quetas, longitud del ala, etc.; promedio: 0,004, rango: 0,001-0,012) son un orden de magnitud menores que los de los componentes de la eficacia biológica (fecundidad, viabilidad, etc.; promedio: 0,021, rango: 0,009-0,045). Esta discrepancia pudiera deberse a la propia naturaleza de los atributos considerados y, también, a que la depresión consanguínea de la media de los rasgos próximos a la eficacia biológica es mayor que la experimentada por los morfológicos y, por tanto, el cociente σ_m / M correspondiente a los primeros será también mayor. La diferencia entre los dos tipos de caracteres se difumina cuando se comparan los respectivos valores de la heredabilidad mutacional (h_m^2 promedio: 5×10^{-3} , rango: 10^{-4} - 10^{-2}).

Hasta aquí hemos concentrado la información mutacional sobre los caracteres cuantitativos en un solo parámetro σ_m^2 , pero éste es, a su vez, función de la tasa de

Tabla 2

Parámetros mutacionales MD de distintos caracteres en Drosophila melanogaster

Carácter	λ	$E(a)$	$h_m^2 (\times 10^3)$ o CV_m^2	P^+	P_a
Quetas esternopleurales	0,04	-0,01	0,61	0,40	0,72
Quetas abdominales	0,01	-0,24	0,49	0,09	0,61
Longitud del ala	0,01	-0,31	0,85	0,07	0,57
Viabilidad	0,01	-0,17	0,36	0,05	0,99
Eficacia biológica	0,03	-0,26	1,65	0,00	0,99

(referencias en García-Dorado et al. 1999): tasa de mutación λ , efecto medio $E(a)$ (en unidades σ_E para caracteres morfológicos, o en relación a la media para eficacia biológica y viabilidad), heredabilidad (caracteres morfológicos) o coeficiente de variación CV_m mutacionales (componentes de eficacia biológica), proporción de mutaciones con efecto positivo P^+ , y proporción (P_a) de σ_m^2 debida a mutaciones con efecto (en valor absoluto) mayor que $\sigma_E/2$ (caracteres morfológicos) o $E(s)/2$ (componentes de eficacia biológica).

mutación λ y el efecto cuadrático medio en homocigosis de las mutaciones $E(a^2)$, esto es, $\sigma_m^2 = \lambda E(a^2) / 2$. Los procedimientos MD mencionados previamente también pueden emplearse para extraer, de la distribución de medias de líneas AM, estimas de λ y de los estadísticos que describen la forma de la distribución de los efectos de las mutaciones sobre los caracteres cuantitativos. En particular se puede estimar el efecto medio $E(a)$ (en unidades σ_E), la proporción de mutaciones con efecto superior en valor absoluto a un determinado valor (P_a), o la de mutaciones con efecto positivo (P^+). Estos datos también permiten calcular el cambio por generación de la media de un carácter cuantitativo debido a mutación, que viene dado por $\Delta M = \lambda E(a)$. En la Tabla 2 (García-Dorado et al. 1999) se muestran las estimas pertinentes a tres rasgos morfológicos en *D. melanogaster* (número de quetas abdominales y esternopleurales y longitud del ala), junto con las de viabilidad y eficacia biológica. Se aprecia que la semejanza entre los valores de un mismo parámetro correspondientes a distintos atributos es muy estrecha, exceptuando las quetas esternopleurales, de manera que los datos pueden resumirse como sigue:

- (1) Las tasas de mutación de todos los caracteres fueron pequeñas.
- (2) El efecto promedio en homocigosis de las mutaciones resultó ser siempre negativo y, en general, moderado.
- (3) La distribución de efectos siempre mostró asimetría negativa, comúnmente muy acusada, hasta el punto de que la proporción de mutaciones con efecto positivo P^+ fue, a efectos prácticos, nula en el caso de la eficacia biológica y menor del 10% en el de los restantes caracteres.
- (4) Para los caracteres morfológicos, aproximadamente el 40% σ_m^2 debe atribuirse a mutaciones con efecto (en valor absoluto) menor que $\sigma_E/2$, mientras que el 99% de σ_m^2 para viabilidad o eficacia biológica se debe a mutaciones con efectos deletéreos importantes, mayores que $E(s)/2$.

- (5) La distribución de los efectos de las mutaciones sobre las quetas esternopleurales difiere de la de los restantes caracteres en ser leptocúrtica y prácticamente simétrica, desconociéndose por el momento la causa de esta discrepancia.

Propiedades individuales de las mutaciones

La información pertinente procede de los dos diseños experimentales mencionados en el apartado anterior: líneas en las que se acumulan aleatoriamente mutaciones con efecto sobre cualquier carácter o bien líneas seleccionadas artificialmente para un solo carácter, extraídas en ambos casos de una población base genéticamente homogénea. Al cabo de un cierto tiempo, la estabilidad de la media de un determinado atributo en una línea concreta se interrumpe, experimentando un cambio direccional hasta alcanzar un nuevo nivel. Cada uno de estos cambios de media puede atribuirse al aumento de la frecuencia de una mutación hasta llegar a su máximo valor posible. Una vez que la media se estabiliza de nuevo, pueden estudiarse las propiedades de la mutación responsable, esto es, sus efectos en homocigosis y heterocigosis sobre los rasgos de interés y, además, los efectos pleiotrópicos sobre eficacia biológica. En la práctica, el poder resolutivo de la técnica sólo ha permitido la identificación de mutaciones con efectos moderados o grandes ($E(a) > 0,2\sigma_E$). Aunque contamos con datos referentes a varios caracteres morfológicos (Santiago et al. 1992, López y López-Fanjul 1993a, 1993b, Merchante et al. 1995) las conclusiones son muy semejantes en todos ellos y, por tanto, nos referiremos exclusivamente a las 44 mutaciones identificadas con efecto sobre el número de quetas abdominales (Figura 2), caso que puede resumirse como sigue:

- (1) Ambos procedimientos experimentales permitieron la identificación de un grupo de mutaciones cuasineutras (el 73% de las mutaciones no letales o el 55% del total), con efectos moderados ($0,4\sigma_E - 1\sigma_E$) y acción génica predominantemente aditiva sobre el carácter.
- (2) Unas pocas mutaciones resultaron ser deletéreas y, con respecto al atributo considerado, sus efectos fueron grandes ($>2\sigma_E$) y su acción génica total o parcialmente recesiva. Este dato concuerda con la recesividad que generalmente muestran las mutaciones que se acostumbra a denominar "mayores".
- (3) Alrededor de la mitad de las mutaciones detectadas en líneas seleccionadas artificialmente eran letales con efectos en heterocigosis de magnitud variable sobre el rasgo estudiado ($1\sigma_E - 4\sigma_E$). La aparición de este tipo de mutaciones letales es un fenómeno común en líneas seleccionadas artificialmente a partir de poblaciones naturales de *Drosophila*.

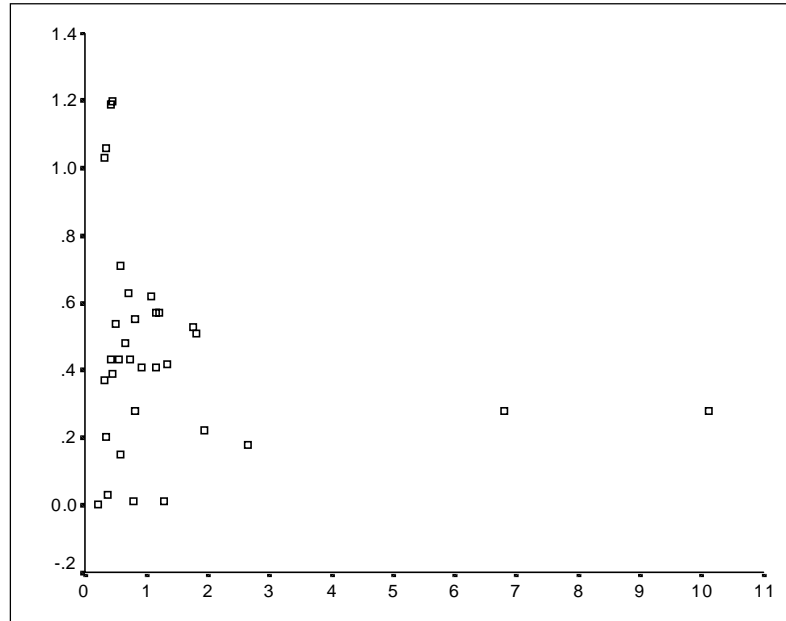


Figura 2. Grado de dominancia (h) de mutaciones que afectan al número de quetas abdominales en *D. melanogaster* representado en ordenadas frente a su efecto en homocigosis (a) en unidades σ_E (veáanse las fuentes en el texto).

Interacción "genotipo \times medio" mutacional

Las descripciones precedentes se refieren a las propiedades de las mutaciones en las condiciones normales (favorables) del cultivo en laboratorio. Sin embargo, tiene interés establecer el grado en que dichas descripciones son extrapolables a otras situaciones diferentes, en particular a aquéllas que suponen un desafío ambiental importante. Las posibilidades son múltiples y sólo pueden investigarse experimentalmente. En lo que se refiere a la eficacia biológica o sus componentes, nos movemos, en líneas generales, entre dos supuestos extremos. Por una parte, cabe pensar que los efectos de las mutaciones se hacen más deletéreos a medida que éstas se expresan en un medio más hostil, hasta el punto de que mutaciones neutras en un medio benigno pudieran ser deletéreas en otro adverso. Ello implicaría la existencia de covarianzas mutacionales positivas entre los efectos de las mutaciones en el medio normal y en otros crecientemente desventajosos, en los cuales la heredabilidad mutacional sería progresivamente mayor. En estas condiciones, la selección natural sería muy ineficaz para eliminar la mutación deletérea en poblaciones mantenidas en medio benigno. Por otra parte, puede considerarse que los efectos mutacionales sean, en buena medida, dependientes del medio en que se expresen (cualquiera que sea la calidad de éste), de manera que los cambios en magnitud de la heredabilidad mutacional serán impredecibles, y las covarianzas mutacionales pequeñas (en valor absoluto). Es evidente que en este último caso la eficiencia de la selección natural en contra de mutaciones deletéreas se limitaría a las mutaciones específicamente perjudiciales en el medio de mantenimiento, si este es uniforme en el tiempo y en el espacio.

Los datos disponibles se refieren, una vez más, a componentes de eficacia biológica en *D. melanogaster*: productividad (Fry et al. 1998), fecundidad y viabilidad (Fernández y López-Fanjul 1997), evaluadas en el medio normal de laboratorio y en otros (3-4) en los que la productividad se redujo entre el 25 y el 80%. Aunque en ningún caso se apreció un aumento de heredabilidad mutacional con la disminución de la calidad del medio, el comportamiento de las covarianzas mutacionales (cov_m) difiere de un experimento a otro. En este sentido, las cov_m entre los efectos de las mutaciones en distintos medios fueron altas y positivas en el caso de productividad ($\cong 0,75$), indicativas de mutaciones incondicionalmente deletéreas. Por el contrario, las correspondientes cov_m entre fecundidades o viabilidades evaluadas en medios diferentes resultaron ser bajas ($\cong 0,3$), apuntando a un elevado grado de especificidad ambiental de las mutaciones implicadas. La discrepancia puede deberse a que el tipo de mutaciones acumuladas siguiendo distintos diseños experimentales es en parte diferente. Así, el último resultado corresponde a mutaciones con efectos deletéreos moderados, que son las principales determinantes del lastre mutacional, mientras que el primero se refiere en buena medida a mutaciones con efecto grande que alteran funciones vitales básicas y, por tanto, es de esperar que sus efectos perjudiciales sean mayores en medios más hostiles.

En lo que respecta a los efectos de las mutaciones sobre caracteres morfológicos evaluados a distintas temperaturas (Wayne y Mackay 1998; Mackay y Lyman 1998) o en diferentes momentos (García-Dorado y Marín 1998), la interacción genotipo \times medio fue, en general, baja (cov_m altas) aunque, como ocurrió con los componentes de eficacia biológica, no se apreció un incremento de la magnitud de la heredabilidad mutacional de un mismo atributo cuando éste se evaluaba a temperaturas ascendentes. Así pues, los efectos mutacionales sobre caracteres morfológicos no parecen mostrar considerable especificidad ambiental.

Los resultados discutidos hasta aquí tienen importantes repercusiones sobre la naturaleza de la variabilidad genética y la evolución adaptativa de los caracteres morfológicos. Así, el hecho de que el cambio mutacional de la media sea siempre negativo sugiere que, en poblaciones naturales, debe existir selección estabilizadora directa (no pleiotrópica) sobre aquellos caracteres morfológicos cuya media presenta cierta constancia espacio-temporal. Dicha acción estabilizadora directa ha sido puesta de manifiesto por García-Dorado y González (1996) con respecto al número de quetas abdominales. No obstante, su intensidad fue reducida, de tal modo que induciría efectos deletéreos diminutos ($0 < s \leq 0,005$) sobre mutaciones cuyo efecto sobre el carácter fuese $a < \sigma_E / 2$, las cuales explican alrededor del 40% de σ_m^2 . Por tanto, en poblaciones naturales, es de esperar que la varianza genética de estos caracteres morfológicos se deba, en su mayor parte, a este tipo de mutaciones, que podrán segregarse a frecuencias intermedias siempre y cuando no presenten efectos pleiotrópicos colaterales sobre la

eficacia biológica. Esta variabilidad genética permitiría a la población responder a un desplazamiento del valor óptimo del carácter, inducido por un cambio ambiental, mediante un cambio adaptativo de la media.

Mutación y conservación

Efectos de la mutación sobre el riesgo de extinción

En los últimos años se ha despertado un interés creciente por cuantificar el posible impacto de las mutaciones deletéreas sobre el riesgo de extinción de especies, particularmente el de aquéllas que se mantienen con censos poblacionales reducidos en la naturaleza o en cautividad. Diversos autores han considerado la definición de un censo efectivo crítico, por debajo del cual la viabilidad de la especie está comprometida. Los argumentos utilizados están en discusión y han sido resumidos por Lynch y Lande (1998).

Una de las ideas de partida consistía en suponer que las posibilidades de supervivencia de una población dependen, a largo plazo, del mantenimiento de una variabilidad genética que le permita adaptarse a posibles cambios ambientales (desde cambios climáticos hasta la aparición de nuevas plagas, etc.). Desde esta perspectiva se supone que el censo efectivo mínimo preciso para que una población pueda persistir en el tiempo, es el que explicaría la cantidad de varianza genética atribuible a los distintos caracteres cuantitativos que se observa en poblaciones naturales. Se puede realizar un cálculo aproximado mediante un modelo deriva-mutación, es decir, considerando el equilibrio entre la generación de variación neutra por mutación y su eliminación por deriva. Recuérdese que, en dicho equilibrio, la varianza genética puede aproximarse por $\sigma_A^2 = 2N_e\sigma_m^2$, donde σ_m^2 toma típicamente valores en torno a $10^{-3}\sigma_E^2$ (Tabla 2). Tomando como referencia una heredabilidad típica para caracteres cuantitativos del orden de 0,5, esto es,

$$\sigma_A^2 = 2N_e\sigma_E^2 \times 10^{-3} = \sigma_E^2,$$

el censo efectivo crítico debe ser del orden de 500. Este razonamiento, sin embargo, es muy limitado, ya que la cantidad de varianza genética observada para cada carácter en poblaciones naturales es muy variable, y dependerá en gran medida de la acción de la selección, la distribución de frecuencias, efectos y grado de dominancia de los genes, y de las circunstancias demográficas particulares de cada población. Además, si aceptásemos las altas tasas de mutación deletérea tenue originalmente estimadas por Mukai y colaboradores, sólo una pequeña fracción (digamos una décima parte) de la variación genética generada por mutación para cada carácter cuantitativo sería neutra. En tales circunstancias, el mismo argumento anterior indicaría que el censo efectivo crítico podría ser del orden de 5000 individuos. Por el contrario, aceptando las estimas más recientes resumidas en la Tabla 1, la mayoría de la σ_m^2 de los caracteres morfológicos podría deberse a mutaciones neutras, o con efectos deletéreos diminutos, con lo que los censos efectivos requeridos serían de nuevo del orden de 500. En todo caso, conviene recordar, que

estas consideraciones tienen un valor probabilístico, y que existen poblaciones con escasa variabilidad genética que parecen mostrar niveles adecuados de adaptación al medio. Tal es, por ejemplo, el caso de los guepardos, en que son precisamente las poblaciones más numerosas y menos amenazadas las que parecen poseer menor variabilidad genética a nivel molecular (Hedrick et al. 1996).

Otro planteamiento más directo se basa en el estudio analítico y mediante simulaciones en ordenador del impacto de las mutaciones deletéreas sobre el riesgo de extinción de las poblaciones (Lande 1994, Lynch et al. 1995 y Schultz y Lynch 1997). Para ello se han considerado diversos censos poblacionales, capacidades reproductivas de las especies y procesos demográficos estocásticos. En resumen, la selección natural elimina las mutaciones con efectos deletéreos grandes, pero las mutaciones con efectos más pequeños pueden llegar a fijarse en la población. Este proceso de fijación conlleva una reducción progresiva de la eficacia biológica. Cuando ésta se ha reducido tanto que el censo de la población empieza a declinar se inicia el fenómeno de “degradación mutacional” (denominado “mutational meltdown” en inglés), produciéndose un efecto interactivo de potenciación mutua entre deriva y mutación. Como se expuso en la introducción, cuanto menor es el censo de la población mayor número de mutaciones perjudiciales escaparán a la acción de la selección y se podrán fijar por deriva. Esta fijación de mutaciones producirá una creciente reducción del censo de la población que acumulará, a su vez, un mayor número de mutaciones. De esta forma, la población llegará rápidamente a la extinción. La conclusión global de estos trabajos es que se requieren poblaciones con un censo efectivo mínimo de 1000 individuos para garantizar que la población persistirá durante largos periodos de tiempo. Teniendo en cuenta que el censo efectivo de una población puede ser del orden de sólo una décima parte del censo de reproductores (Frankham, 1995) y que, además, existen otros factores de riesgo (cambios demográficos, ambientales, etc.), la recomendación práctica es que las poblaciones de especies en peligro de extinción deberían mantenerse con censos muy superiores a los que se consideran adecuados en la actualidad.

Los resultados mencionados con respecto a este último planteamiento se refieren exclusivamente a modelos mutacionales que implican un número elevado de mutaciones (del orden de una mutación deletérea por genoma diploide y generación), con efectos deletéreos tenues en homocigosis (digamos $0,005 < s \leq 0,05$). Es decir, los resultados se refieren a los parámetros deducidos de los resultados experimentales de Mukai en *Drosophila melanogaster* (véase la primera sección de este capítulo). Este es, precisamente, el escenario más pesimista en el contexto de poblaciones con censos reducidos. La razón es que, como se recordará, las mutaciones con efecto cercano o inferior a $1/2N_e$ pueden ser las más perjudiciales ya que se comportan como cuasineutras, es decir, van a escapar fácilmente de la eliminación por selección y pueden llegar a fijarse por deriva genética. En poblaciones naturales con censos del orden de 100 a 1000 reproductores

(que pueden corresponder a censos efectivos entre 10 y 100), las mutaciones con efectos deletéreos tenues serán precisamente aquellas que tienen un efecto lo suficientemente pequeño para comportarse como cuasineutras, pero lo suficientemente grande como para reducir sustancialmente la eficacia biológica poblacional.

Aunque se han podido documentar en el laboratorio casos de extinción por degradación mutacional de cepas de levaduras que poseían tasas de mutación anormalmente altas (Zeyl et al. 2001), resulta extremadamente difícil evaluar el fenómeno en la naturaleza. En la práctica, cuando una especie está en peligro de extinción y muestra una eficacia biológica media reducida, resulta muy difícil discernir la medida en que esto obedece a un deterioro genético y evaluar hasta que punto se debe a la acumulación de mutaciones, la depresión consanguínea o la pérdida de variabilidad genética. Además, como hemos discutido previamente, las evidencias experimentales más recientes sugieren que la mayoría de las mutaciones tienen, en el peor de los casos, efectos deletéreos diminutos. La frecuencia de aparición de mutaciones deletéreas tenues ($s \leq 0,05$), que comprometerían a medio plazo la supervivencia de especies amenazadas, parece ser mucho menor que la estimada por Mukai en *Drosophila melanogaster* (Tabla 1). Según estos datos, las mutaciones deletéreas de efectos moderados o severos ($s > 0,05$) ocurren con una tasa baja aunque apreciable. Sin embargo, estas serán fácilmente eliminadas por la selección natural en poblaciones de censo efectivo entre 10 y 100, de modo que, una vez que una población amenazada recupere un censo efectivo alto, no quedarían secuelas importantes debidas a la acumulación de mutaciones. Cuando una especie presenta durante un periodo de tiempo prolongado un censo efectivo tan bajo como para que tales mutaciones puedan acumularse, su situación en poblaciones naturales es ya demasiado desesperada, debido a causas ecológicas, ambientales o estocásticas, como para considerar que la acumulación de mutación deletérea sea un factor crítico de riesgo.

La mutación en los programas de conservación

Aunque la mutación se considera como un factor de riesgo en la preservación de las poblaciones, su efecto ha sido generalmente ignorado en la propuesta y análisis de estrategias específicas de conservación en condiciones de cautividad y, como veremos a continuación, esta omisión puede ser importante.

Los objetivos principales de los programas de conservación son: (1) evitar la consanguinidad, ya que un aumento de ésta disminuye la eficacia biológica de la especie; (2) mantener la mayor variación genética posible, para salvaguardar así la capacidad de adaptación de la población ante los nuevos retos ambientales; y (3) proteger a la población de una adaptación a la cautividad que perjudique el éxito de una posible reintroducción al estado silvestre (Loebel et al. 1992, Borlase et al. 1993). Puesto que los recursos genéticos se mantienen generalmente con censos de población reducidos, tanto en el caso de los

animales en cautividad como en el de los bancos de germoplasma vegetal (almacenes de semillas que sirven de reserva de diversidad biológica), la deriva genética es la fuente principal de pérdida de variación genética. Se han propuesto varios procedimientos prácticos para mantener la máxima diversidad genética en programas de conservación (véase la revisión de Caballero y Toro 2000). Uno de los métodos usados más comúnmente es el de igualar las contribuciones parentales. Es decir, cada uno de los individuos de la población debe contribuir exactamente con el mismo número de hijos a la generación siguiente (Gowe et al. 1959, Wang 1997). Si los apareamientos son aleatorios, este régimen produce tasas de consanguinidad y deriva genética que son aproximadamente la mitad de las que se producirían si cada padre contribuyese con un número aleatorio de hijos (véase, por ejemplo, Caballero 1994). En consecuencia disminuyen tanto la probabilidad de pérdida aleatoria de alelos como la depresión consanguínea de los caracteres reproductivos.

Sin embargo, la uniformidad de las contribuciones parentales tiene también el efecto de reducir la intensidad de la selección natural, pues el número de hijos aportados se hace independiente de la fecundidad del reproductor, excepto en lo que se refiere a esterilidad completa de los individuos. Así pues, el método hace más probable que se acumulen mutaciones deletéreas en el genoma, particularmente en poblaciones de censo reducido. Se podría decir, por tanto, que los métodos tradicionalmente indicados para la conservación de especies en cautividad maximizan la acumulación de tales mutaciones, y no es evidente que el beneficio de preservar la variabilidad genética y reducir la depresión consanguínea compense este efecto negativo.

Schoen et al. (1998) llevaron a cabo estudios teóricos comparando la pérdida de eficacia biológica que ocurre con igual o desigual contribución de descendencia. Su conclusión fue, en términos generales, que la igualdad de las contribuciones conduce a una mayor acumulación de mutaciones y, por tanto, a niveles inferiores de eficacia biológica. Este resultado tiene una gran importancia práctica, puesto que el método de uniformizar las contribuciones es el más ampliamente recomendado y empleado en la conservación de recursos genéticos. Sin embargo, el alcance de dichos estudios es muy limitado, puesto que se basan en modelos simplistas que suponen efectos mutacionales y de dominancia constantes, capacidad reproductiva ilimitada, selección que actúa exclusivamente sobre la fecundidad y ausencia total de selección intrafamiliar. Fernández y Caballero (2001) han llevado a cabo estudios mediante simulación que indican que la modificación de estos supuestos puede afectar en gran medida las conclusiones obtenidas. En particular, cuando los modelos consideran mutaciones con efecto sobre la viabilidad, la selección intrafamiliar (supervivencia diferencial entre los descendientes de una misma pareja) es suficiente para eliminar una gran parte de las mutaciones, y la reducción de la eficacia biológica media en las líneas sometidas a uniformidad de las contribuciones no es mucho mayor que la que ocurre en líneas con contribución

aleatoria. El efecto de una capacidad reproductiva limitada (un número reducido de descendientes por individuo) es el de acortar en mayor grado las diferencias entre métodos, puesto que el procedimiento de uniformización de las contribuciones fracasa en múltiples ocasiones, acercándose al método de contribuciones aleatorias.

Por otra parte, los resultados de Schoen et al. (1998) consideran tasas elevadas de mutación con efectos deletéreos tenues. Sin embargo, con las tasas y efectos mutacionales deletéreos resumidos en la Tabla 1, el declive mutacional en ausencia de selección es tan pequeño que la reducción en la intensidad de selección producida al igualar las contribuciones de descendientes tendría escasas repercusiones sobre la eficacia biológica poblacional. En resumen, la uniformidad de las contribuciones sigue siendo un método recomendable para controlar el aumento de la consanguinidad y la pérdida de variabilidad genética.

Se poseen pocos datos experimentales que den luz sobre las consecuencias de la mutación deletérea en poblaciones conservadas. Shabalina et al. (1997) observaron caídas sustanciales de eficacia biológica en una población con censo elevado ($N = 200$) mantenida con uniformidad de las contribuciones durante 30 generaciones. Sin embargo, existen razones para pensar que esta caída no se debió exclusivamente a las mutaciones ocurridas durante esas generaciones (Keightley et al. 1998). Como la población de partida tenía la variabilidad genética habitual en poblaciones naturales, existe la posibilidad de que parte de la caída en eficacia biológica se debiera a depresión consanguínea atribuible a genes deletéreos ya presentes en el inicio del experimento y de que la población sufriera una adaptación a las condiciones benignas de mantenimiento que fuera desfavorable en los ambientes extremos en los que se evaluó la reducción de la eficacia biológica. En un experimento similar al descrito, llevado a cabo por Gilligan et al. (1997), se observó también una caída importante en eficacia biológica, aunque ésta no fue mayor en las poblaciones de censo reducido que en otras de mayor censo. Si las reducciones en eficacia biológica se deben a la acumulación de mutaciones nuevas, es de esperar que dichas reducciones sean mayores en poblaciones más pequeñas, donde la deriva es mayor. Así pues, estos resultados se interpretaron en términos de adaptación a la cautividad.

En ninguno de los experimentos anteriores se contaba con líneas control sin uniformidad de las contribuciones de descendencia de las parejas, por lo que no se pudo comprobar si la acumulación de mutaciones sería mayor en un caso u otro. Sin embargo, Loebel et al. (1992) y Borlase et al. (1993) han realizado experimentos similares con censos mucho más reducidos y durante un número mucho menor de generaciones, comparando la evolución de la eficacia biológica entre líneas mantenidas con los dos procedimientos. Los resultados de estas investigaciones indican que no hay una reducción adicional de la eficacia biológica cuando se usa el método de uniformidad de las contribuciones. Sin embargo, al igual que los anteriores, estos trabajos utilizaron poblaciones naturales con varia-

ción genética inicial, por lo que no se puede comprobar la acumulación de mutaciones de forma directa.

En resumen, el impacto de la mutación sobre el riesgo de extinción de las poblaciones depende fundamentalmente del modelo mutacional asumido. Si los parámetros obtenidos por Mukai en sus experimentos con *Drosophila* fueran correctos, el riesgo de “degradación mutacional” sería elevado en poblaciones pequeñas, pero utilizando datos más recientes, la acumulación de mutaciones no parece un factor crítico de riesgo. Aceptando esta última

descripción de los parámetros mutacionales, los programas de conservación deberían centrar sus esfuerzos en evitar la consanguinidad rápida y la adaptación a la cautividad, y en preservar la variabilidad genética de los caracteres morfológicos. Aunque consideraciones ecológicas o estocásticas hacen recomendable el mantenimiento de censos grandes, cuando sólo se dispone de censos reducidos el método de igualar la contribución de descendientes puede resultar de gran utilidad desde el punto de vista genético.

Bibliografía

- BORLASE, S. C., LOEBEL, D. A., FRANKHAM, R., NURTHEN, R. K., BRISCOE, D. A. y DAGGARD, G. E. 1993. Modeling problems in conservation genetics using captive *Drosophila* populations: Consequences of equalization of family sizes. *Cons. Biology* 7: 122-131.
- CABALLERO, A. 1994. Developments in the prediction of effective population size. *Heredity* 73: 657-679.
- CABALLERO, A. y TORO, M.A. 2000. Interrelations between effective population size and other pedigree tools for the management of conserved populations. *Genet. Res.* 75: 331-343.
- CABALLERO, A., TORO, M.A. y LÓPEZ-FANJUL, C. 1991. The response to artificial selection from new mutations in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 127: 89-102.
- DAVIES, E.K., PETERS, A.D. y KEIGHTLEY, P.D. 1999. High frequency of cryptic deleterious mutations in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 285: 1748-1751.
- DENG, H.W. 1998. Characterization of deleterious mutations in outcrossing populations. *Genetics* 150: 945-956.
- DRAKE, J.W., CHARLESWORTH, B., CHARLESWORTH, D. y CROW, J.F. 1998. Rates of spontaneous mutation. *Genetics* 148: 1667-1686.
- FALCONER, D.S. y MACKAY, T.F.C. 2001. Introducción a la Genética Cuantitativa. Editorial Acribia S.A., Zaragoza, España.
- FERNÁNDEZ, J. y CABALLERO, A. 2001. Accumulation of deleterious mutations and equalisation of parental contributions in the conservation of genetic resources. *Heredity*, 86: 480-488.
- FERNÁNDEZ, J. y LÓPEZ-FANJUL, C. 1996. Spontaneous mutational variances and covariances for fitness-related traits in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 143: 829-837.
- FERNÁNDEZ, J. y LÓPEZ-FANJUL, C. 1997. Spontaneous mutational genotype-environment interaction for fitness related traits in *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 51: 856-864.
- FRANKHAM, R. D., 1995. Effective population size / adult population size ratios in wildlife: a review. *Genet. Res.* 66: 95-107.
- FRY, J. D., HEINSOHN, S.L. y MACKAY, T.F.C. 1998. Heterosis for viability, fecundity and male fertility in *Drosophila melanogaster*: comparison of mutational and standing variation. *Genetics* 148: 1171-1188.
- GARCÍA-DORADO, A. 1997. The rate and effects distribution of viability mutation in *Drosophila*: minimum distance estimation. *Evolution* 51: 1130-1139.
- GARCÍA-DORADO, A. y CABALLERO, A. 2000. On the average coefficient of dominance of deleterious spontaneous mutations. *Genetics* 155: 1991-2001.
- GARCÍA-DORADO, A. y GONZÁLEZ, J. 1996. Stabilizing selection detected for bristle number in *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 50: 2573-1578.
- GARCÍA-DORADO, A. y MARÍN, J.M. 1998. Minimum distance estimation of mutational parameters for quantitative traits. *Biometrics* 54: 1097-1114.
- GARCÍA-DORADO, A., LÓPEZ-FANJUL, C. y CABALLERO, A. 1999. Properties of spontaneous mutations affecting quantitative traits. *Genet. Res.* 74: 341-350.
- GARCÍA-DORADO, A., LÓPEZ-FANJUL, C. y CABALLERO, A., 2002. Rates and effects of deleterious mutations and their evolutionary consequences. En A. Moya y E. Font (ed): *Evolution: From Molecules to Ecosystems*. Oxford University Press, Oxford, Reino Unido.
- GARCÍA-DORADO, A., MONEDERO, J.L. y LÓPEZ-FANJUL, C. 1998. The mutation rate and the distribution of mutational effects of viability and fitness in *Drosophila melanogaster*. *Genetica* 102/103: 255-265.
- GILLIGAN, D. M., WOODWORTH, L. M., MONTGOMERY, M. E., BRISCOE, D. A. y FRANKHAM, R. 1997. Is mutation accumulation a threat to the survival of endangered populations? *Conserv. Biol.* 11: 1235-1241.
- GOWE, R. S., ROBERTSON A. y LATTER, B.D.H. 1959. Environment and poultry breeding problems. 5. The design of poultry control strains. *Poult. Sci.* 38: 462-471.
- HEDRICK, W.P., LACY, R.C., ALLENDORF, F.W. y SOULÉ, M.E. 1996. Directions in conservation biology: Comments on Caughley. *Conserv. Biol.* 5: 1312-1320.
- HILL, W. G. 1982. Predictions of response to artificial selection from new mutations. *Genet. Res.* 40: 255-278.
- HOULE, D., B. MORIKAWA y M. LYNCH, 1996. Comparing mutation variabilities. *Genetics* 143: 1467-1483.
- KEIGHTLEY, P. D., CABALLERO, A. y GARCÍA-DORADO, A. 1998. Surviving under mutation pressure. *Curr. Biol.* 8: R235-R237.
- KEIGHTLEY, P.D. y EYRE-WALKER, A. 1999. Terumi Mukai and the riddle of deleterious mutation rates. *Genetics* 153: 515-523.
- KEIGHTLEY, P.D. y BATAILLON, T. 2000. The distribution of mutation effects on viability in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 138: 1-8.
- KIMURA, M. 1962. On the probability of fixation of mutant genes in a population. *Genetics* 47: 713-719.
- LANDE, R. 1994. Risk of population extinction from new deleterious mutations. *Evolution* 48: 1460-1469.
- LOEBEL, D. A., NURTHEN, R. K., FRANKHAM, R., BRISCOE, D. A. y CRAVEN, D. 1992. Modeling problems in conservation genetics using captive *Drosophila* populations: Consequences of equalizing founder representation. *Zoo Biol.* 11: 319-332.
- LÓPEZ-FANJUL, C. 1986. Los diversos conceptos de eficacia biológica. En J. Sanmartín, V Simón y M.L. García-Merita (eds.): *La Sociedad Naturalizada*. Pp 105-118. Tirant lo Blanch, Valencia.
- LÓPEZ, M. A. y LÓPEZ-FANJUL, C. 1993a. Spontaneous mutation for a quantitative trait in *Drosophila melanogaster*. I. Response to artificial selection. *Genet. Res.* 61: 107-116.
- LÓPEZ, M. A. y LÓPEZ-FANJUL, C. 1993b. Spontaneous mutation for a quantitative trait in *Drosophila melanogaster*. II. Distribution of mutant effects on the trait and fitness. *Genet. Res.* 61:117-126.

- LYNCH, M. y HILL, W.G. 1986. Phenotypic evolution by neutral mutation. *Evolution* 40:915-935.
- LYNCH, M. y LANDE, R. 1998. The critical effective size for a genetically secure population. *Anim. Conserv.* 1: 70-72.
- LYNCH, M., CONERY, J. y BÜRGER, R. 1995. Mutation accumulation and the extinction of small populations. *Am. Natur.* 146: 489-518.
- MACKAY, T. F. C. y LYMAN, R.F. 1998. Polygenic mutation in *Drosophila melanogaster*: genotype \times environment interaction for spontaneous mutations affecting bristle number. *Genetica* 102/103: 199-215.
- MERCHANTE, M., CABALLERO, A. y LÓPEZ-FANJUL, C. 1995. Response to selection from new mutation and effective size of partially inbred populations. II. Experiments with *Drosophila melanogaster*. *Genet. Res.* 66:227-240.
- MUKAI, T. y YAMAZAKI, T. 1968. The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. V. Coupling-repulsion effect of spontaneous mutant polygenes controlling viability. *Genetics* 59: 513-535.
- MUKAI, T., CHIGUSA, S.I., METTLER, L.E. y CROW, J.F. 1972. Mutation rate and dominance of genes affecting viability in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 72: 333-355.
- OHNISHI, O. 1977. Spontaneous and ethyl methane-sulfonate induced mutations controlling viability in *Drosophila melanogaster*. III. Heterozygous effect of polygenic mutations. *Genetics* 87: 547-556.
- SANTIAGO, E., ALBORNOZ, J., DOMÍNGUEZ, A., TORO, M.A. y LÓPEZ-FANJUL, C. 1992. The distribution of effects of spontaneous mutations on quantitative traits and fitness in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 132: 771-781.
- SCHOEN, D. J., DAVID, J. L. y BATAILLON, T. M. 1998. Deleterious mutation accumulation and the regeneration of genetic resources. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 394-399.
- SCHULTZ, S. T., y LYNCH, M. 1997. Mutation and extinction: The role of variable mutational effects, synergistic epistasis, beneficial mutations, and degree of outcrossing. *Evolution* 51: 1363-1371.
- SHABALINA, S.A., YAMPOLSKY, L.Y. y KONDRASHOV, A.S. 1997. Rapid decline of fitness in panmictic populations of *Drosophila melanogaster* maintained under relaxed natural selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 13034-13039.
- WANG, J. 1997. More efficient breeding systems for controlling inbreeding and effective size in animal populations. *Heredity* 79: 591-599.
- WAYNE, M.L. y MACKAY, T.F.C. 1998. Quantitative genetics of ovariole number in *Drosophila melanogaster*. II. Mutational variation and genotype-environment interaction. *Genetics* 148: 201-210.
- ZEYL, C., MIZESKO, M. y de VISSER, J.A.G.M. 2001. Mutational meltdown in laboratory yeast populations. *Evolution* 55: 909-917. ■

Lecturas recomendadas

Para obtener una idea general sobre los temas expuestos en este capítulo desde una perspectiva amplia, es recomendable la lectura de tres artículos. En García-Dorado, López-Fanjul y Caballero (1999) y en Keightley y Eyre-Walker (1999) se pueden encontrar dos revisiones complementarias, con el aliciente de que sus autores tienen enfoques distintos que, en ocasiones, pueden entrar en conflicto. Posteriormente, García-Dorado, López-Fanjul y Caballero (2002) han actualizado las revisiones anteriores incorporando resultados más recientes y discutiendo las implicaciones evolutivas.