

Capítulo 24: GENÉTICA CUANTITATIVA APLICADA A LOS ESTUDIOS EVOLUTIVOS EN POBLACIONES NATURALES

Mauro Santos

DEPARTAMENT DE GENÈTICA I DE MICROBIOLOGIA, GRUP DE BIOLOGÍA EVOLUTIVA (GBE). UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA. 08193-Bellaterra (Barcelona). E-mail: mauro.santos@uab.es

La heredabilidad y el diferencial de selección son los conceptos básicos para predecir la respuesta a la selección sobre un carácter cuantitativo. Cuando la selección actúa sobre más caracteres, como ocurre en las poblaciones naturales, los conceptos claves son las varianzas y covarianzas genéticas aditivas así como los gradientes de selección. Las varianzas y covarianzas genéticas se pueden estimar a partir del parecido fenotípico entre parientes. Esto limita considerablemente los estudios evolutivos en poblaciones naturales puesto que para la mayoría de especies la única manera de estimar el grado de parentesco entre dos individuos es utilizar un número elevado de marcadores genéticos polimórficos. Se discuten algunos métodos sencillos para estimar correlaciones genéticas que se puede aplicar potencialmente a muchas especies. El utilizar los principios de la genética cuantitativa aplicados en las poblaciones naturales nos permite entender y visualizar el modo de actuación de la selección natural. Es fundamental conocer el contexto ecológico porque no siempre es fácil incorporar todas las variables relevantes.

Introducción

La genética cuantitativa estudia aquellos caracteres que presentan una variación continua, bien porque la base genética del carácter depende de muchos genes o bien porque los individuos no pueden clasificarse de forma inequívoca en categorías discretas. La metodología esencial de la genética cuantitativa se basa en dos principios fundamentales: (a) el parecido fenotípico entre parientes para uno o más caracteres nos permite cuantificar la variación genética subyacente, y (b) esta cuantificación nos permite predecir el cambio genético que se producirá en la descendencia de aquellos individuos que han sido seleccionados de acuerdo a algún criterio. La teoría general de la genética cuantitativa se resume en términos de varianzas y covarianzas genéticas, o en términos de conceptos más básicos como la covarianza entre el valor genético aditivo y el valor fenotípico. Es habitual que muchas personas se asusten al oír algunos términos de la jerga común en genética cuantitativa. No obstante, expresiones como “covarianza entre hermanos” simplemente indican algo que a todos nos resulta obvio, a saber, que cualquiera que tenga un hermano se parece más a él que a algún otro individuo elegido al azar de la misma población. Dicho de forma llana, pretendemos introducir cierta objetividad (“cuantificar”) en las graciosas discusiones familiares que se producen cuando nace un niño.

La variación observable (“varianza fenotípica”) en caracteres cuantitativos básicamente depende de la variación genética subyacente (diferencias alélicas entre individuos) y otras fuentes de variación no genética que colectivamente se pueden definir como variación ambiental. Por consiguiente, la detección de la variación genética

cuantitativa requiere una descomposición estadística de la variación fenotípica entre individuos en componentes genéticos y no genéticos. En términos sencillos, nuestros padres no sólo nos transmiten sus genes sino que también nos imponen un modelo de comportamiento además de un tipo de educación. Los experimentos en genética cuantitativa han de diseñarse de forma tal que nos permitan distinguir entre las diferentes causas de la variación fenotípica. Por ejemplo, si trabajamos con una especie en la que los progenitores procuran atención a sus crías antes de la fase adulta es importante aleatorizar la descendencia entre las diversas familias incluidas en nuestro estudio. En aves esto se consigue intercambiando los huevos entre los nidos. Los resultados de cualquier diseño experimental que no permita separar las diferentes causas de variación no pueden interpretarse necesariamente en términos genéticos.

Diferencial de selección y respuesta

El grado de parecido entre la descendencia y sus progenitores es un concepto fundamental en genética cuantitativa porque nos permite predecir la respuesta a la selección. La Figura 1 muestra esta relación para el carácter longitud del ala (que simbolizaremos como z_1) en una especie a la que volveremos a referirnos en adelante, *Drosophila buzzatii*. Se observa que los machos más grandes tienden a producir hijos que en promedio también lo son. Lo que cuantifica esta relación es la regresión entre la media de la descendencia para el carácter en cuestión y el valor del mismo carácter en el padre. En otras palabras, el coeficiente de regresión ($\beta_1 = 0,09$) nos indica que para

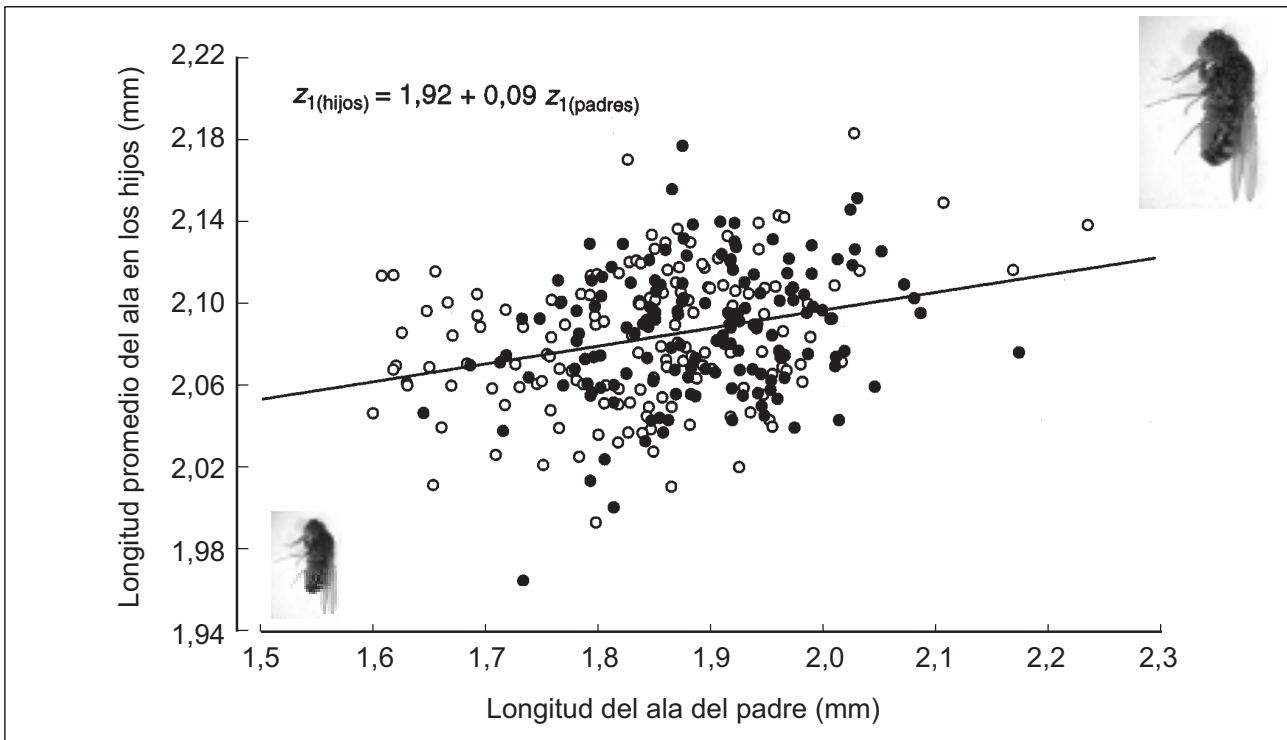


Figura 1. Relación entre la longitud del ala en los padres e hijos machos de *Drosophila buzzatii*. Los círculos negros indican los padres que tuvieron éxito al competir con aquellos representados por círculos blancos, aunque esta distinción no se ha tenido en cuenta para calcular el coeficiente de regresión (0,09).

un incremento unitario en la longitud del ala en el padre predecimos (aunque con error) un incremento de 0,09 unidades en la longitud promedio del ala en los hijos. No obstante, esta es una predicción puramente estadística que requiere que se cumplan una serie de condiciones para que se realice. Suponemos que lo único que comparten los padres y los hijos son los genes que aquellos transmiten, y estos genes son los responsables de la relación que estamos observando. Pero esta relación no es totalmente perfecta ya que como acabamos de ver es de 0,09:1. Para que lo fuera, tendría que ser de 0,5:1 (el valor 0,5 se debe al hecho de que en los hijos la mitad de los genes provienen del padre y la otra mitad de la madre). Por lo tanto, la relación $0,09:0,5 = 0,18$ nos indicaría que de toda la variación que observamos en los hijos para el carácter longitud del ala, los genes que transmiten sus progenitores tan sólo dan cuenta del 18%. El 82% restante se debe a otras causas no genéticas. A la relación entre la cantidad de variación debida exclusivamente a los genes transmitidos [“varianza genética aditiva” o $\sigma_A^2(z_1)$] y la cantidad de variación total observada (varianza fenotípica o $\sigma_P^2(z_1)$) la denominamos heredabilidad, y se representa como $h^2 = \sigma_A^2(z_1) / \sigma_P^2(z_1)$. En nuestro caso,

$$h^2 = 2\beta_1 = 2 \frac{\sigma_P(z_{1(\text{padres})}, z_{1(\text{hijos})})}{\sigma_P^2(z_{1(\text{padres})})} = 0,18.$$

El numerador es la covarianza fenotípica entre la longitud del ala en los padres (machos) y la longitud promedio del ala en los hijos, que se relaciona con $\sigma_A^2(z_1)$ (volveremos sobre esto posteriormente).

Si nuestra predicción anterior es correcta, entonces tendría algunas consecuencias prácticas interesantes. Así, podríamos intentar aumentar la longitud promedio del ala en generaciones sucesivas simplemente eligiendo aquellos individuos más grandes como padres (“criterio de selección”). Por ejemplo, los círculos en negro de la Fig. 1 se corresponden con aquellos padres (machos-P) que tuvieron éxito al competir con los padres representados por los círculos en blanco (machos-S). Aunque posteriormente volveré a referirme a este ejemplo, lo que me interesa indicar aquí es que la longitud promedio del ala de los machos-P es de 1,90 mm, mientras que la longitud promedio del ala en todos los padres es de 1,87 mm. La diferencia $1,90 - 1,87 = 0,03$ mm puede parecer pequeña, pero es estadísticamente significativa. Nuestra predicción anterior, que un incremento unitario en la longitud del ala en los padres producirá un incremento de 0,09 unidades en la longitud promedio del ala en los hijos, nos induciría a concluir que esperamos una diferencia de $0,03 \times 0,09 = 0,0027$ mm al comparar la longitud promedio de los descendientes de los machos-P con la longitud promedio de todos los descendientes. Pongamos todo esto en símbolos para darle un aspecto más genérico. Llamemos Δz_1 (“respuesta”) a la diferencia predicha en los hijos, y s (“diferencial de selección”) a la diferencia observada en los padres ($s = 0,03$ mm). Lo que relaciona ambas cantidades es lo que denominamos el coeficiente de regresión, que en nuestro caso razonamos que era $\frac{1}{2} h^2$. Por

lo tanto:
$$\Delta z_1 = \frac{1}{2} h^2 s. \tag{1}$$

Hemos deducido una de las dos ecuaciones fundamentales de la genética cuantitativa aunque el valor $\frac{1}{2}$ se debe a que sólo hemos considerado a los padres y desaparecería si tenemos en cuenta ambos progenitores. Además, sólo nos hemos fijado en un carácter: longitud del ala. En el mundo real la selección actúa simultáneamente sobre muchos caracteres, por lo que necesitamos una expresión aún más general. Durante el siglo XIX los matemáticos prestaron gran atención a ciertas expresiones compactas denominadas matrices. Aunque para deducir la expresión anterior las hemos utilizado sin darnos cuenta, es necesario que aparezcan si pretendemos generalizar y entender lo que ocurre en la realidad. El análisis de regresión que hemos utilizado en la Fig. 1 es la metodología estadística que nos permite predecir la respuesta a la selección y se puede extender a más caracteres. Consideremos la siguiente ecuación:

$$\Delta \bar{z} = G\beta. \tag{2}$$

Al margen de que los símbolos aparezcan ahora en negrita y hayamos prescindido del engorroso $\frac{1}{2}$, su parecido con la expresión (1) es notable. Pero ahora $\Delta \bar{z}$ no es un número sino tantos como caracteres consideremos agrupados en una columna (“vector columna de respuestas”), G es una matriz que contiene las varianzas genéticas aditivas para todos los caracteres además de sus “covarianzas genéticas aditivas”, y β es un vector columna de coeficientes de regresión parciales. En realidad, el único concepto nuevo que hemos introducido es el de covarianza genética aditiva. Para entender su significado, sigamos con el ejemplo de *D. buzzatii*. Imaginemos que el ala puede representarse como una elipse con un eje mayor D (longitud) y un eje menor d (anchura), tal y como se muestra en la Fig. 2. Supongamos que la relación D/d ha de permanecer aproximadamente constante para que el ala realice adecuadamente su función. ¿Qué ocurriría si las moscas de la Fig. 1 fuesen seleccionadas para el carácter longitud del ala (z_1)? Utilizando la expresión (1) esperaríamos un aumento de longitud $\Delta \bar{z}_1$ (Fig. 2). Pero debido a la restricción $D/d \approx cte.$ también observaríamos un aumento “no previsto” en el ancho del ala ($\Delta \bar{z}_2$), que se indica en la Fig. 2 con flechas discontinuas. Pues bien, la covarianza (correlación) genética aditiva entre la longitud y el ancho del ala nos cuantificaría las restricciones o constricciones genéticas que existen durante el desarrollo de la estructura que estamos considerando: el ala de *D. buzzatii*. En este caso la expresión (2) tendría la forma:

$$\begin{bmatrix} \Delta \bar{z}_1 \\ \Delta \bar{z}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_A^2(z_1) & \sigma_A(z_1, z_2) \\ \sigma_A(z_1, z_2) & \sigma_A^2(z_2) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{bmatrix}, \tag{3}$$

donde σ_A^2 indica la correspondiente varianza genética aditiva y $\sigma_A(z_1, z_2)$ la covarianza genética aditiva.

$\rho_A(z_1, z_2) = \frac{\sigma_A(z_1, z_2)}{\sqrt{\sigma_A^2(z_1) \times \sigma_A^2(z_2)}}$ es la correlación gené-

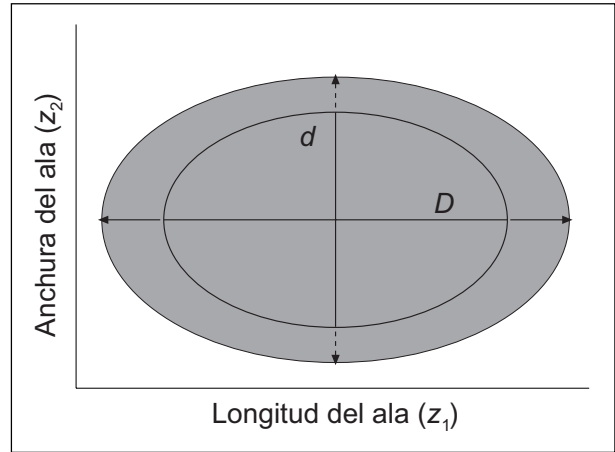


Figura 2. Representación idealizada del ala en *Drosophila buzzatii*. Suponemos que la relación D/d ha de permanecer aproximadamente constante, por lo que un incremento en la longitud del ala como consecuencia de la acción directa de la selección sobre este carácter (flechas continuas) conlleva un incremento (“respuesta correlacionada”) en la anchura del ala (flechas discontinuas).

tica aditiva o “covarianza genética estandarizada”. La diferencia con la expresión (1) es que ahora no sólo dejaría de sorprendernos que la anchura del ala también hubiese aumentado, sino que sería un resultado esperado. Utilizando las reglas del álgebra de matrices tendríamos:

$$\begin{aligned} \Delta \bar{z}_1 &= \sigma_A^2(z_1) \beta_1 + \sigma_A(z_1, z_2) \beta_2; \\ \Delta \bar{z}_2 &= \sigma_A(z_1, z_2) \beta_1 + \sigma_A^2(z_2) \beta_2. \end{aligned} \tag{4}$$

La ecuación (2) es el análogo multivariante de la ecuación (1) (Young y Weiler 1960, Lande 1979, Lande y Arnold 1983) pero, ¿qué pasa con el diferencial de selección s ? Está incluido en los coeficientes de regresión parcial, también denominados “gradientes de selección”, que dependen de la matriz de varianzas-covarianzas fenotípicas (análoga a G pero substituyendo los subíndices A por p) y cuantifican la acción directa de la selección sobre un carácter (longitud del ala) y la indirecta sobre el otro (anchura del ala). Aunque la extensión a más de un carácter puede parecer sencilla, es importante indicar que en algunas ocasiones las respuestas observadas pueden ser diferentes de lo que esperaríamos, bien porque no tenemos en cuenta todos los caracteres relevantes (Mitchell-Olds y Shaw 1987), o porque existen sesgos debidos a la presencia de covarianzas ambientales que no hemos considerado (Rausher 1992). Incidiremos sobre esto más adelante.

Estimación de varianzas y covarianzas genéticas

Teoría básica

En la figura 1 relacionamos el coeficiente de regresión con la heredabilidad para el carácter longitud del ala. Dicho en otros términos, relacionamos la covarianza

fenotípica entre las longitudes del ala en padres e hijos con la varianza genética aditiva para el carácter. Como se indicó en la introducción, es en este tipo de correspondencias donde reside la metodología básica de la genética cuantitativa. La segunda ecuación fundamental de la genética cuantitativa, derivada por Fisher (1918) es:

$$\text{Cov}(\text{parientes}) = r\sigma_A^2 + u\sigma_D^2 + r^2\sigma_{AA} + ru\sigma_{AD} + u^2\sigma_{DD} + \dots \quad (5)$$

en donde $\text{Cov}(\text{parientes})$ es la covarianza fenotípica entre una serie de individuos emparentados (padres-hijos, hermanos, hermanastros), r es la correlación genética entre parientes ($1/2$ entre padres e hijos o entre hermanos, $1/4$ entre hermanastros), u es la probabilidad de que ambos alelos de un locus sean idénticos entre dos individuos emparentados (0 en el caso de padres e hijos, $1/4$ entre hermanos y 0 entre hermanastros), σ_A^2 es la varianza genética aditiva, σ_D^2 es la varianza debido a la dominancia, y σ_{AA} , σ_{AD} y σ_{DD} son las covarianzas (“varianzas epistáticas”) aditiva \times aditiva, aditiva \times dominante y dominante \times dominante, respectivamente. A pesar de su aparente complejidad, los términos epistáticos en la ecuación (5) se suelen ignorar puesto que su contribución a la covarianza entre parientes suele ser pequeña. Por lo tanto, la ecuación (5) nos indica que el parecido fenotípico entre parientes, si se excluyen los efectos ambientales, se debe a que éstos comparten genes (alelos) y, además, nos permite cuantificar estas relaciones. Los diseños experimentales y las herramientas estadísticas esenciales para estimar estos parámetros (fundamentalmente σ_A^2 y σ_D^2) se basan en modelos lineales (regresión lineal, análisis de la varianza, etc.) y se discuten con cierta profundidad en cualquier libro de genética cuantitativa (ver Capítulo 6). Aquí me limitaré a considerar algunos problemas que surgen cuando queremos aplicar toda esta metodología en las poblaciones naturales.

Limitaciones prácticas en poblaciones naturales y posibles alternativas

El primer problema es obvio: ¿cómo se puede determinar el grado de parentesco entre individuos si éstos provienen de una población natural? A excepción de algunas especies, por ejemplo las aves, en las que incluso es posible realizar experimentos intercambiando los huevos entre nidos, este es un problema insuperable a menos que utilicemos una amplia batería de marcadores genéticos polimórficos (Ritland 1996) o bien trabajemos con especies en las que conozcamos la distribución espacial entre familias. En el primer supuesto la aproximación resulta costosa pues se requieren tamaños de muestra elevados para estimar con cierta precisión los parámetros genéticos de parentesco, mientras que en el segundo supuesto nos enfrentamos a una serie de problemas importantes debido a la presencia de covarianzas ambientales.

Una alternativa que se ha utilizado con cierta frecuencia en *Drosophila* consiste en obtener una muestra de machos del campo y cruzarlos con hembras del laboratorio para así conseguir una serie de familias. Pero esta

aproximación conlleva algunos problemas porque no siempre es justificable el suponer que la expresión del carácter o caracteres que estemos analizando es independiente del ambiente en donde se desarrollan los individuos. Dicho en términos técnicos, puede existir una interacción entre genotipos y ambientes que origina una componente adicional de variación. Si en la Fig. 1 los machos procedieran de una población natural, el coeficiente de regresión estimaría lo siguiente (Riska et al. 1989):

$$\beta_{(\text{hijos-L, padres-N})} = 2 \frac{\gamma \sigma_{A,L} \sigma_{A,N}}{\sigma_{P,N}^2}, \quad (6)$$

donde $\sigma_{A,L}$ es la raíz cuadrada de la varianza genética aditiva expresada en el laboratorio (hijos), $\sigma_{A,N}$ es la raíz cuadrada de la varianza genética aditiva expresada en el campo (padres), $\sigma_{P,N}^2$ es la varianza fenotípica en los padres, y γ es la correlación genética aditiva entre la longitud del ala en el campo y en el laboratorio. Esta correlación genética depende obviamente de la covarianza genética aditiva entre los dos ambientes. Lo que suponemos es que la longitud del ala medida en dos ambientes distintos es equivalente a considerar dos caracteres diferentes, como hicimos en la ecuación (3). Si $\gamma \neq 1$ entonces existe interacción genotipo-ambiente. ¿Cómo saberlo? Existen algunas posibilidades, pero permítaseme comentar primero diversos aspectos generales asociados a la estimación de correlaciones genéticas.

Es habitual observar correlaciones fenotípicas entre caracteres de un mismo individuo, como longitud y anchura del ala en *Drosophila*. Estas correlaciones pueden deberse a dos causas: ambiental y genética. Las correlaciones genéticas, a su vez, pueden ser una consecuencia de que algunos genes afectan simultáneamente a ambos caracteres (“pleiotropía”), o bien a que existe una asociación estadística entre los alelos de genes que afectan de forma independiente a ambos caracteres (“desequilibrio gamético”). Si suponemos, como es habitual, que los desequilibrios gaméticos son transitorios y su contribución a la correlación genética es pequeña o nula, la correlación genética debida a la pleiotropía se puede estimar a partir de diseños experimentales análogos a los utilizados para estimar la varianza genética aditiva. Pero ahora los problemas son considerables porque las estimas que obtenemos están asociadas a importantes errores estadísticos. Si a esto le sumamos los problemas de interacción genotipo-ambiente comentados anteriormente, la situación resulta ser muy poco alentadora. Por este motivo, algunos autores (Cheverud 1988, Roff 1995, 1996) han propuesto utilizar los valores de la correlación fenotípica, muy fáciles de obtener, como sustitutos de la correlación genética subyacente. Aunque existe cierta correspondencia entre correlación fenotípica y correlación genética, suponer que ambos valores son coincidentes es ciertamente arriesgado (Willis et al. 1991), especialmente cuando se consideran caracteres relacionados con la eficacia biológica (tiempo de desarrollo, fecundidad, éxito en el apareamiento, etc.).

Lynch (1999) ha propuesto recientemente una aproximación experimental para estimar correlaciones genéticas en poblaciones naturales que se basa en obtener muestras elevadas en las que aproximadamente el 20% o más de los individuos están emparentados. Imaginemos que trabajamos con una especie en donde es posible conocer la distribución espacial entre familias. Un buen ejemplo puede ser el de algunos insectos en donde una (o muy pocas) hembras depositan los huevos en un fruto y los individuos que se desarrollan en él son mayoritariamente hermanos. En este caso, la propia ecología de la especie nos permite inferir los parámetros genéticos de parentesco de la ecuación (5). Siguiendo con este ejemplo, supongamos que se obtiene una elevada muestra de individuos emergidos de 4 ó 5 frutos. El procedimiento propuesto por Lynch se basa en emparejar estos individuos al azar y estimar la siguiente correlación:

$$\rho_{\bullet} = \frac{1}{2} \frac{\{Cov[z_1(i), z_2(j) | r] + Cov[z_1(j), z_2(i) | r]\}}{\sqrt{Cov[z_1(i), z_1(j) | r] \times Cov[z_2(i), z_2(j) | r]}}, \quad (7)$$

en la que el numerador se refiere al promedio de la covarianza fenotípica para los caracteres z_1, z_2 en el par de individuos i, j condicionada a la correlación genética r ($1/2$ si los individuos emparejados son hermanos) y el denominador al producto de la covarianza para el carácter z_1 en el par de individuos i, j y el carácter z_2 en el mismo par de individuos, ambas condicionadas a r . La lógica de la expresión (7) es obvia a partir de la ecuación fundamental (5). Fijémonos en el primer término del denominador que simplemente cuantifica la covarianza entre hermanos para el carácter z_1 en nuestro hipotético ejemplo. De acuerdo con la ecuación (5) e ignorando la varianza debida a la dominancia y las varianzas epistáticas (lo que en términos técnicos equivale a suponer que la base genética del carácter es estrictamente aditiva), este término es simplemente una estimación de $r\sigma_A^2(z_1)$. Utilizando la misma lógica, se puede demostrar que el segundo término del denominador es una estimación de $r\sigma_A^2(z_2)$ y que el numerador es una estimación de $r\sigma_A(z_1, z_2)$, con lo cual es fácil deducir que la expresión (7) es una estimación de la correlación genética aditiva (ver la expresión (3)). No obstante, este procedimiento presenta serias limitaciones. En primer lugar, no siempre conocemos la distribución espacial de familias en la especie objeto de estudio. Además, se precisan tamaños de muestra elevados y, lo que es más problemático, el procedimiento supone que no existe covarianza ambiental. Este supuesto es probablemente falso en la mayoría de los casos puesto que los hermanos no sólo comparten genes sino que también suelen compartir el mismo ambiente. Por lo tanto, la correlación estimada a partir de la expresión (7) también dependerá de la correlación ambiental y en general será una sobrestima de la correlación genética.

No obstante, es posible rescatar la sencillez de la ecuación anterior para obtener estimas de correlaciones genéticas en poblaciones naturales incluso en muestras

que no contengan parientes (Santos y Zintzaras 2001). El Apéndice 1 detalla la lógica a seguir utilizando individuos *D. buzzatii* emergidos a partir de un sustrato natural en una población de Almería (Santos 1994, Laayouni et al. 2000). (He de indicar que los valores para longitudes y anchuras en el Apéndice 1 fueron corregidos teniendo en cuenta el sexo de cada individuo y el deterioro en calidad del sustrato a lo largo del tiempo. Esto se realiza utilizando como nuevas variables a los residuos después de ajustar los datos a un modelo de regresión lineal múltiple que incluya el sexo y el día de emergencia de cada individuo). La estima obtenida para la correlación genética aditiva en el Apéndice 1 es de 0,788 (límites de confianza al 95% aproximados: 0,734; 0,855), valor muy semejante al 0,883 obtenido en el laboratorio por Loeschcke et al. (1999) a partir de una población australiana de *D. buzzatii* y utilizando un proceso de estimación más estándar. La pregunta obvia es: ¿hasta qué punto es preciso el procedimiento y cuáles son sus restricciones? Lo que suponemos es que la covarianza ambiental entre los caracteres es 0, lo que resulta aceptable en muchos casos. No obstante, incluso si existe covarianza ambiental como ocurre en el ejemplo real de *D. buzzatii* podemos corregir para las diferencias entre ambientes (sustratos) tal y como he indicado anteriormente. La precisión de la estima depende de la heredabilidad del carácter, aunque para heredabilidades extremas podríamos intentar corregir para el sesgo (Santos y Zintzaras 2001). Como ejemplo, la Fig. 3 muestra la relación a partir de simulaciones en ordenador entre el valor real ("paramétrico") y el estimado cuando las heredabilidades están dentro del intervalo 0,65 – 0,35, lo que es habitual para caracteres morfológicos tanto en el campo como en el laboratorio (Weigensberg y Roff 1996). En resumen, el procedimiento detallado en el Apéndice 1 puede resultar muy útil como un tanteo rápido y fácil de realizar del valor de la correlación genética y, además, ser el único aplicable en muchas situaciones prácticas.

Comparación entre los estudios de campo y de laboratorio: *Drosophila* como organismo tipo

A partir de la expresión (6), que estima la regresión entre la descendencia en el laboratorio y los padres del campo, es posible derivar una estima mínima de la heredabilidad en las poblaciones naturales (Riska et al. 1989):

$$\frac{\sigma_{P,N}^2}{\sigma_{A,L}^2} (2\beta_{(hijos-L, padres-N)})^2 = \gamma^2 h_N^2 \leq h_N^2. \quad (8)$$

Esta ecuación describe la forma en que el coeficiente de regresión, la varianza genética aditiva estimada en el laboratorio (lo cual es factible si cruzamos cada macho con varias hembras y se obtienen familias de hermanos y/o hermanastros), la varianza fenotípica de los machos del campo y la correlación genética entre ambientes ($|\gamma| \leq 1$) se relacionan con la heredabilidad en la naturaleza (h_N^2). Como puede apreciarse, la fidelidad depende de γ . Las preguntas que nos hacemos son las siguientes: ¿hasta qué

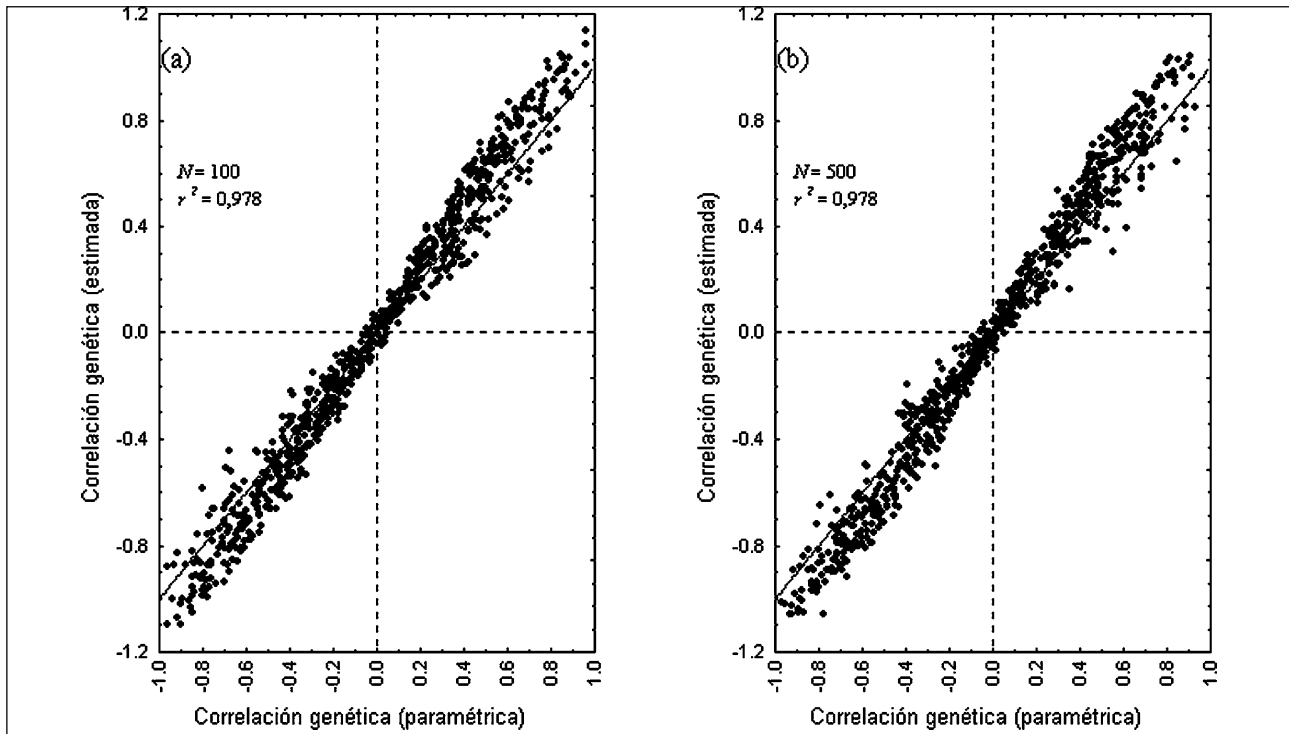


Figura 3. Relación entre la correlación genética paramétrica y la estimada a partir del procedimiento detallado en el Apéndice 1. En las simulaciones se parte de una muestra aleatoria de (a) $N = 100$ o (b) $N = 500$ individuos no relacionados genéticamente y generados a partir de una distribución normal bivalente con media 0 y matriz de varianzas-covarianzas genéticas dentro de los límites

$$1,90 \geq \sigma_A^2(z_1) \geq 0,60, 1,90 \geq \sigma_A^2(z_2) \geq 0,17, \text{ y}$$

$$(+1) \times \min[\sigma_A^2(z_1), \sigma_A^2(z_2)] \geq \sigma_A(z_1, z_2) \geq (-1) \times \min[\sigma_A^2(z_1), \sigma_A^2(z_2)],$$

obtenidos de una distribución uniforme. Los valores fenotípicos se obtuvieron sumando una componente ambiental con media 0 y varianza 1. Para cada tamaño de muestra se generaron 800 matrices aleatorias de varianzas-covarianzas genéticas y cada punto en la figura se basa en 12.000 muestras independientes.

punto el valor resultante de (8) refleja la heredabilidad real y cómo se relaciona con las estimas obtenidas en el laboratorio?

Leibowitz et al. (1995) realizaron un experimento de campo en el que muestrearon individuos de *D. buzzatii* “in copula” (apareados) y machos solitarios (no apareados). En ambos casos, los machos se cruzaron con hembras de laboratorio y se obtuvo hasta un máximo de tres familias por cada macho. Este diseño permitió estimar la heredabilidad del carácter “longitud del ala” tanto en el laboratorio (h_L^2) como en el campo utilizando la expresión anterior. Aunque h_L^2 resultó ser $\sim 0,5$, la heredabilidad estimada para el campo no fue significativamente diferente de 0 ($h_N^2 \approx 0,04$). Esto claramente sugiere que la correlación genética entre ambientes para la longitud del ala es aproximadamente 0. En otras especies de *Drosophila* (p. ej. *D. melanogaster*) parece haber una mayor correspondencia entre h_N^2 y h_L^2 , aunque aún es prematuro extraer conclusiones generales puesto que hay abundantes indicios en la literatura de que la correlación genética entre ambientes puede ser pequeña.

He de indicar aquí que el procedimiento que ilustra el Apéndice 1 también puede utilizarse para estimar la correlación genética entre ambientes. En este caso, nuestra matriz de datos consistiría en los valores del carácter para los individuos del campo y los correspondientes valores

para su descendencia en el laboratorio. Al aplicarlo a los datos de Leibowitz et al. (1995) resulta $\hat{y} = 0,0509$ (límites de confianza al 95% aproximados: -0,0346; 0,1389), por lo que la conclusión anterior parece correcta. Como corolario, sería aconsejable aplicar este método rápido de estimación antes de embarcarse en un experimento mucho más costoso que produzca estimas de poco o nada informativas. Es más, si estimamos el valor de γ resulta ser diferente de 0, podemos obtener una buena estima de la heredabilidad en la población natural a partir de la expresión (6).

Selección sexual sobre tamaño corporal en *Drosophila*: ¿aparente o real?

En las poblaciones naturales el criterio de selección es la eficacia biológica, y el objetivo último del trabajo de Leibowitz et al. (1995) era averiguar si el diferencial de selección para longitud del ala al comparar los machos “in copula” con los no apareados se traducía en una respuesta a la selección (como predice la expresión (1)). La Tabla 1 resume una serie de trabajos realizados en poblaciones naturales de *Drosophila* que indican que los machos apareados son en general más grandes que los no apareados, por lo que podemos concluir que un mayor

Tabla 1

Diferencial de selección estandarizado ($i = \frac{s}{\sqrt{\sigma_p^2}}$) para caracteres relacionados con el tamaño corporal
al comparar machos “in copula” con machos solitarios en poblaciones naturales de *Drosophila*

Especie	Carácter	<i>i</i>	Referencia
<i>D. buzzatii</i>	Longitud del tórax	0,34	Santos et al. (1988)
	Longitud del tórax	0,25	Santos et al. (1992b)
	Longitud del tórax	0,30	Santos et al. (1992b)
	Longitud del tórax	0,27	Santos et al. (1992b)
	Longitud del ala	0,36	Leibowitz et al. (1995)
<i>D. melanogaster</i>	Longitud del ala	~ 0,75	Partridge et al. (1987)
	Longitud del ala	0,17	Taylor y Kekic (1988)
	Longitud del ala	0,48	Taylor y Kekic (1988)
	Longitud del tórax	0,30	Markow (1988)
	Longitud del tórax	0,18	Markow (1988)
<i>D. mojavensis</i>	Longitud del tórax	1,04	Markow y Ricker (1992)
	Longitud del ala	0,57	Markow y Ricker (1992)
<i>D. nigrospiracula</i>	Longitud del tórax	0,28	Markow (1988)
	Longitud del tórax	0,39	Markow (1988)
<i>D. pseudoobscura</i>	Longitud del ala	~ 0,27	Partridge et al. (1987)
<i>D. testacea</i>	Longitud del tórax	> 0	James y Jaenike (1992)
<i>D. simulans</i>	Longitud del tórax	0,43	Markow y Ricker (1992)
	Longitud del tórax	0,24	Markow y Ricker (1992)
	Longitud del ala	0,54	Markow y Ricker (1992)
	Longitud del ala	-0,14	Markow y Ricker (1992)

tamaño corporal confiere una ventaja selectiva (selección sexual, ver Capítulo 13) aunque también hay algunas excepciones (ver Markow et al. 1996). Se pueden ofrecer al menos tres posibles explicaciones para interpretar estos resultados: (a) que las poblaciones no están en equilibrio y el tamaño corporal está aumentando; (b) que las poblaciones están en equilibrio pero existe un compromiso entre fuerzas selectivas antagónicas; y (c) que la selección es “aparente” y no produce ninguna respuesta. Intentaré explicar a continuación en qué se basa cada una de estas posibilidades.

El primer supuesto se apoya en una interpretación simple de la ecuación (1) y no requiere de mayores comentarios. Simplemente decir que parece descartable pues la tendencia observada en la Tabla 1 se mantiene a lo largo del tiempo y no hay indicios de que en las poblaciones naturales de *Drosophila* el tamaño esté aumentando constantemente. El segundo supuesto es ligeramente más complejo y podemos utilizar la expresión (4) para entenderlo. Imaginemos que z_1 es el carácter relacionado con el tamaño corporal y z_2 es otro carácter que no medimos pero sobre el cual también actúa la selección natural. $\Delta \bar{z}_1$ es función de dos coeficientes de regresión parciales, que a su vez son función de los diferenciales de selección sobre ambos caracteres. Es factible imaginar situaciones en las que los efectos de la selección se compensen de tal forma que la respuesta neta observada sobre el carácter z_1 sea 0. En estos casos hablamos de efectos selectivos antagónicos (compromisos o “trade-offs” en inglés) porque, por

ejemplo, la ventaja de ser grande a la hora de aparearse puede traducirse en alguna desventaja sobre otro carácter o componente importante del ciclo vital (p. ej., requerimientos energéticos y riesgo de depredación).

Lo comentado anteriormente no es simplemente hipotético y hay muchos indicios de que existe un compromiso entre el tamaño corporal y el tiempo de desarrollo. *Drosophila* es un insecto con un desarrollo complejo y que pasa por una fase juvenil de larva antes de alcanzar el estadio adulto. Esta fase no es constante y los individuos genéticamente más grandes tardan más tiempo en alcanzar la madurez sexual y, además, son más sensibles a condiciones ambientales como la densidad. En términos más técnicos, existe una correlación genética negativa entre la velocidad de desarrollo larvario y el tamaño corporal (Santos et al. 1994, Partridge y Fowler 1993, Betrán et al. 1998). Esto puede apreciarse en la Fig. 4, donde se ilustra la relación entre ambas variables al comparar líneas de laboratorio de *D. melanogaster* seleccionadas artificialmente para un aumento de la longitud del tórax con las correspondientes líneas control (no seleccionadas). El experimento se realizó a varias densidades larvarias y resulta obvio que a mayor densidad los individuos eran más pequeños y también tardaban más en desarrollarse. Asimismo, la probabilidad de supervivencia para las líneas seleccionadas fue menor a altas densidades larvarias o, lo que es lo mismo, cuando los recursos fueron limitados (Santos et al. 1992a, Partridge y Fowler 1993). Esta limitación de recursos también ocurre en las poblaciones na-

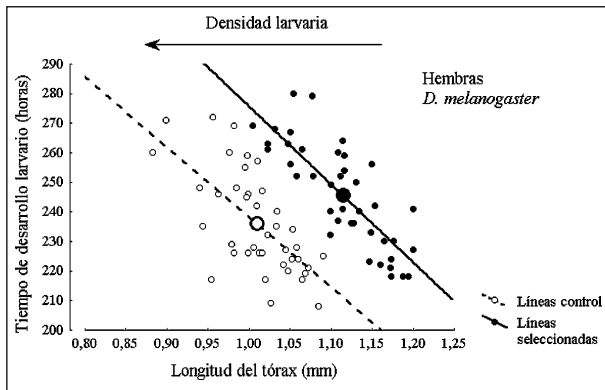


Figura 4. Relación entre la longitud del tórax y el tiempo de desarrollo entre líneas de *Drosophila melanogaster* seleccionadas para el primer carácter y las correspondientes líneas control. El experimento se realizó a varias densidades y se observa que la relación se mantiene aproximadamente igual en ambos tipos de líneas. Los círculos grandes indican los valores promedio para cada carácter, siendo la diferencia entre estos valores de 0,105 mm para longitud del tórax y 10 horas para tiempo desarrollado.

turales (Grimaldi y Jaenike 1984, Santos et al. 1999). En resumen, bajo este escenario el tamaño corporal en las poblaciones naturales de *Drosophila* vendría determinado por un balance entre efectos genéticos antagónicos sobre diferentes componentes de la eficacia biológica (tiempo de desarrollo y selección sexual).

Antes de seguir con el tercer supuesto, explicaré los resultados obtenidos por Leibowitz et al. (1995). Brevemente, aún cuando en el laboratorio se relajaron las condiciones de densidad larvaria, no se detectó ninguna respuesta a la selección observada para tamaño corporal (Tabla 1). En otras palabras, la longitud promedio del ala en los descendientes de los machos apareados era muy similar a la de los descendientes de los machos no apareados. El experimento se repitió en el laboratorio "simulando" las condiciones naturales y el resultado fue análogo (Santos 1996, 2001). Por lo tanto, la conclusión es que la selección sexual para tamaño corporal es aparente, es decir, sin consecuencias evolutivas sobre la variación genética subyacente. En realidad, la Fig. 1 se ha obtenido a partir de este último experimento y los círculos negros representan los machos que tuvieron éxito en el apareamiento mientras que los círculos blancos representan los que no lo tuvieron. Aunque obviamente existe variación genética para el carácter longitud del ala (la heredabilidad calculada a partir de la expresión (8), que produce una estima mínima en el ambiente paterno, resultó ser $\sim 0,25$), no parecen existir diferencias genéticas en cuanto a tamaño corporal entre los dos grupos de machos.

Ahora quizás resulte más fácil entender el supuesto (c) anterior. En la naturaleza las condiciones ambientales no son constantes para todos los individuos, tal y como suponen las ecuaciones (1) y (2). Por diversos motivos, unos individuos pueden desarrollarse bajo circunstancias más o menos óptimas mientras que otros pueden sufrir las consecuencias de un ambiente menos favorable (como en el caso de la Fig. 4). El éxito en el apareamiento de los

machos de *D. buzzatii* puede estar más relacionado con su vigor y resistencia que con cualquier otro carácter, por lo que el tamaño corporal simplemente es un reflejo de su vitalidad. Esto se traduce diciendo que el carácter tamaño (medido como longitud del tórax o como longitud del ala; Tabla 1) no es el blanco de la selección sexual sino que está positivamente correlacionado con otros caracteres ambientales (p. ej. cantidad y calidad de los recursos durante el desarrollo larvario) que, obviamente, no dependen de ningún gen.

Conclusiones

Aunque a lo largo de este capítulo he utilizado ejemplos particulares para ilustrar algunos principios generales, la conclusión anterior de que la selección sexual para tamaño corporal es aparente puede ser sólo aplicable a la situación concreta de *D. buzzatii* y no debemos generalizar. Los estudios de selección en poblaciones naturales son "locales" en el sentido de que sus inferencias dependen de la especie analizada y de las circunstancias del momento. Es más, toda la metodología estadística que utilizamos para estimar componentes de varianza y covarianza genéticas, así como para detectar la acción de la selección natural, se basa en modelos lineales e implica que los análisis que realizamos son siempre locales (Lewontin 1974). Ciertamente, esto no significa que los principios de la genética cuantitativa no se deriven de supuestos "universales". A partir de las leyes mendelianas de la herencia se derivan los conceptos básicos de covarianza entre valor genético aditivo y valor fenotípico, y de la respuesta a la selección. Aunque en las poblaciones naturales el criterio de selección es la eficacia biológica, lo difícil es visualizar su efecto conjunto sobre los caracteres que medimos. Es aquí cuando el álgebra de matrices nos ayuda a entender la lógica de las relaciones, por lo que es un instrumento indispensable en la teoría de la genética cuantitativa y evolutiva.

Agradecimientos

Este capítulo es el resultado de mi interacción a lo largo de los últimos 10 - 15 años con muchas personas que han contribuido con su trabajo, sugerencias, discusiones y comentarios a mi percepción de los diversos aspectos relacionados con la genética cuantitativa y su aplicación al estudio de las poblaciones naturales. Mi agradecimiento por tanto a Antonio Barbadilla, Esther Betrán, Karel Eisses, Antonio Fontdevila, Kevin Fowler, Agustí Galiana, Esteban Hasson, Raymond Huey, Hafid Laayouni, Adam Leibowitz, Carlos López-Fanjul, Larry Mueller, Linda Partridge, Francesc Peris, Tim Prout, Jorge E. Quezada-Díaz, Michael Rose, Alfredo Ruíz y Elías Zintzaras. A. Fontdevila, H. Laayouni, Luis Serra y Manuel Soler han aportado diversos comentarios muy útiles a una versión preliminar del texto. El soporte financiero por parte del Ministerio de Educación y Ciencia, la Generalitat de Catalunya, la Comisión Europea y la European Science Foundation ha sido indispensable para realizar nuestro trabajo.

Apéndice

Apéndice 1: Procedimiento para estimular la correlación genética entre caracteres a partir de un ejemplo con la especie *Drosophila buzzatti*.

Individuo	Longitud	Anchura
	del ala (z_1) en mm	del ala (z_2) en mm
1	2,2191	1,2313
2	2,0335	1,1233
3	2,2197	1,1766
⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮
131	1,6484	0,9106
132	1,6066	0,9232

Se permuta al azar el orden de los individuos y estos se subdividen en 2 matrices con $N/2 = 66$ individuos cada una. El proceso se repite R veces. Por ejemplo, el resultado de la primera permutación al azar ha sido el siguiente:

$$R = 1$$

Individuo	z_1	z_2
118	1,6135	0,9915
106	1,7306	0,9114
86	1,9512	1,0488
⋮	⋮	⋮
48	1,9131	1,0264

Individuo	z_1	z_2
17	2,1790	1,1376
38	1,9979	1,0040
102	1,8181	1,0271
⋮	⋮	⋮
6	1,9631	1,0865

... ..

A partir de cada emparejamiento al azar, se calcula el coeficiente de correlación:

$$\rho^\bullet = \frac{\frac{1}{2} \{Cov[z_1(i), z_2(j)] + Cov[z_1(j), z_2(i)]\}}{\sqrt{Cov[z_1(i), z_1(j)] \times Cov[z_2(i), z_2(j)]}}$$

que es el mismo de la expresión (7) pero ahora las diferentes covarianzas no están condicionadas a la correlación genética r puesto que no es necesario que los individuos estén emparentados. Los índices i, j se refieren a los individuos de la primera y segunda matriz, respectivamente. Denominemos las covarianzas del numerador y denominador de esta expresión como:

$$\sigma^\circ = \frac{1}{2} \{Cov[z_1(i), z_2(j)] + Cov[z_1(j), z_2(i)]\},$$

$$\sigma^* = Cov[z_1(i), z_1(j)],$$

$$\sigma^{**} = Cov[z_2(i), z_2(j)].$$

Tanto σ^* como σ^{**} se distribuyen normalmente con media 0 y varianza que es función de la varianza fenotípica. Bajo determinadas condiciones se puede obtener una buena estima de la correlación genética entre los caracteres z_1 y z_2 a partir de las distribuciones de σ° , σ^* y σ^{**} que se obtienen después de las R permutaciones al azar como:

$$\rho_g(\hat{z}_1, \hat{z}_2) = E(\rho^\bullet | \sigma^* \geq 0, \sigma^{**} \geq 0) = E \left[\frac{(\sigma^\circ | \sigma^* \geq 0, \sigma^{**} \geq 0)}{\sqrt{(\sigma^* | \sigma^* \geq 0, \sigma^{**} \geq 0) \times (\sigma^{**} | \sigma^* \geq 0, \sigma^{**} \geq 0)}} \right]$$

donde E hace referencia al valor esperado. Esto se debe a que en ausencia de covarianza ambiental se puede demostrar que el valor esperado del numerador de dicha expresión es una estima de la covarianza genética, mientras que el valor esperado del denominador es una estima proporcional a la raíz cuadrada del producto de las varianzas genéticas para ambos caracteres. El intervalo de confianza se puede obtener a partir del método bootstrap para percentiles (Efron y Tibshirani 1993).

Bibliografía

- BETRÁN, E., SANTOS, M. y RUIZ, A. 1998. Antagonistic pleiotropic effect of second-chromosome inversions on body size and early life-history traits in *Drosophila buzzatii*. *Evolution* 52: 144-154.
- CHEVERUD, J. M. 1988. A comparison of genetic and phenotypic correlations. *Evolution* 42: 958-968.
- EFRON, B. y TIBSHIRANI, R. J. 1993. An introduction to the bootstrap. Chapman & Hall, New York.
- FISHER, R. A. 1918. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh* 52: 399-433.
- GRIMALDI, D. y JAENIKE, J. 1984. Competition in natural populations of mycophagous *Drosophila*. *Ecology* 65: 1113-1120.
- JAMES, A. C. y JAENIKE, J. 1992. Determinants of mating success in wild *Drosophila testacea*. *Anim. Behav.* 44: 168-170.
- LAAYOUNI, H., SANTOS, M. y FONTDEVILA, A. 2000. Toward a physical map of *Drosophila buzzatii*: used of randomly amplified polymorphic DNA polymorphisms and sequence-tagged site landmarks. *Genetics* 156: 1797-1816.
- LANDE, R. 1979. Quantitative genetic analysis of multivariate evolution, applied to brain: body size allometry. *Evolution* 33: 402-416.
- LANDE, R. y ARNOLD, S. J. 1983. The measurement of selection on correlated characters. *Evolution* 37: 1210-1226.
- LEIBOWITZ, A., SANTOS, M. y FONTDEVILA, A. 1995. Heritability and selection on body size in a natural population of *Drosophila buzzatii*. *Genetics* 141: 181-189.
- LEWONTIN, R. C. 1974. Annotation: The analysis of variance and the analysis of causes. *Am. J. Hum. Gen.* 26: 400-411.
- LOESCHCKE, V., BUNDGAARD, J. y BARKER, J. S. F. 1999. Reaction norms across and genetic parameters at different temperatures for thorax and wing size traits in *Drosophila aldrichi* and *D. buzzatii*. *J. Evol. Biol.* 12: 605-623.
- LYNCH, M. 1999. Estimating genetic correlations in natural populations. *Genet. Res.* 74: 255-264.
- MARKOW, T. A. 1988. Reproductive behavior of *Drosophila* in the laboratory and in the field. *J. Comp. Psychol.* 102: 169-173.
- MARKOW, T. A., BUSTOZ, D. y PITNICK, S. 1996. Sexual selection and a secondary sexual character in two *Drosophila* species. *Anim. Behav.* 52: 759-766.
- MARKOW, T. A. y RICKER, J. P. 1992. Male size, developmental stability, and mating success in natural populations of three *Drosophila* species. *Heredity* 69: 122-127.
- MITCHELL-OLDS, T. y SHAW, R. G. 1987. Regression analysis of natural selection: statistical inference and biological interpretation. *Evolution* 41: 1149-1161.
- PARTRIDGE, L. y FOWLER, K. 1993. Responses and correlated responses to artificial selection on thorax length in *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 47: 213-226.
- PARTRIDGE, L., HOFFMANN, A. y JONES, S. 1987. Male size and mating success in *Drosophila melanogaster* and *Drosophila pseudoobscura* under field conditions. *Anim. Behav.* 35: 468-476.
- RAUSHER, M. D. 1992. The measurement of selection on quantitative traits: biases due to environmental covariances between the traits and fitness. *Evolution* 46: 608-626.
- RISKA, B., PROUT, T. y TURELLI, M. 1989. Laboratory estimates of heritabilities and genetic correlations in nature. *Genetics* 123: 803-813.
- RITLAND, K. 1996. A marker-based method for inferences about quantitative inheritance in natural populations. *Evolution* 50: 1062-1073.
- ROFF, D. A. 1995. The estimation of genetic correlations from phenotypic correlations: a test of Cheverud's conjecture. *Heredity* 74: 481-490.
- ROFF, D. A. 1996. The evolution of genetic correlations: an analysis of patterns. *Evolution* 50: 1392-1403.
- SANTOS, M. 1994. Heterozygote deficiencies under Levene's population subdivision structure. *Evolution* 48: 912-920.
- SANTOS, M. 1996. Apparent directional selection of body size in *Drosophila buzzatii*: larval crowding and male mating success. *Evolution* 50: 2530-2535.
- SANTOS, M. 2001. Fluctuating asymmetry is nongenetically related to mating success in *Drosophila buzzatii*. *Evolution* 55: 2248-2256.
- SANTOS, M., EISSES, K. T. y FONTDEVILA, A. 1999. Competition and genotype-by-environment interaction in natural breeding substrates of *Drosophila*. *Evolution* 53: 175-186.
- SANTOS, M., K. FOWLER, y L. PARTRIDGE. 1992a. On the use of tester stocks to predict the competitive ability of genotypes. *Heredity* 69: 489-495.
- SANTOS, M., FOWLER, K. y PARTRIDGE, L. 1994. Gene-environment interaction for body size and larval density in *Drosophila melanogaster*: an investigation of effects of development time, thorax length and adult sex ratio. *Heredity* 72: 515-521.
- SANTOS, M., RUIZ, A., BARBADILLA, A., QUEZADA-DÍAZ, J. E., HASSON, E. y FONTDEVILA, A. 1988. The evolutionary history of *Drosophila buzzatii*. XIV. Larger flies mate more often in nature. *Heredity* 61: 255-262.
- SANTOS, M., RUIZ, A., QUEZADA-DÍAZ, J. E., BARBADILLA, A. y FONTDEVILA, A. 1992b. The evolutionary history of *Drosophila buzzatii*. XX. Positive phenotypic covariance between field adult fitness components and body size. *J. Evol. Biol.* 5: 403-422.
- SANTOS, M. y ZINTZARAS, E. 2001. Estimating genetic correlations without genetics. *Enviado*.
- TAYLOR, C. E. y KEKIC, V. 1988. Sexual selection in a natural population of *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 42: 197-199.
- WEIGENSBERG, I. y ROFF, D. A. 1996. Natural heritabilities: can they be reliably estimated in the laboratory? *Evolution* 50: 2149-2157.
- WILLIS, J. H., COYNE, J. A. y KIRKPATRICK, M. 1991. Can one predict the evolution of quantitative characters without genetics? *Evolution* 45: 441-444.
- YOUNG, S. S. Y. y WEILER, H. 1960. Selection for two correlated traits by independent culling levels. *Journal Genetics* 57: 329-33.

Lecturas recomendadas

- (1) FALCONER, D.S., y MACKAY, T.F.C. 1996. *Introduction to quantitative genetics*, 4ª ed. Longman, Essex. Cuarta edición del libro clásico publicado por primera vez por Falconer en 1960. Sigue siendo muy útil y, como afirma Russell Lande, hay que estudiar detalladamente todos los párrafos pues contiene más información de lo que pueda parecer a simple vista.
- (2) LYNCH, M., y WALSH, B. 1998. *Genetics and analyses of quantitative traits*. Sinauer, Sunderland, Massachusetts. Primera de dos entregas de lo que será por muchos años la Biblia en genética cuantitativa. Las abundantisimas referencias a trabajos originales nos permite "bucear" en cualquier tema de interés. Bruce Walsh también mantiene una amplia información en genética cuantitativa en la dirección <http://nitro.biosci.arizona.edu/zbook/book.html>.
- (3) STEARNS, S.C. 1992. *The evolution of life histories*. Oxford University Press, Oxford. El ciclo vital de un organismo también forma parte de su fenotipo y está sujeto a selección. Este es un libro muy instructivo del que se está preparando una segunda edición.