

---

# FRANCISCO J. AYALA: CIENTÍFICO, FILÓSOFO, HUMANISTA Y AMIGO

*Francisco J. Ayala: Scientist, Humanist and Friend*

Michael T. Clegg

Profesor emérito de la Universidad de California, Irvine  
mcllegg@uci.edu; <https://orcid.org/0000-0001-9321-7193>

---

Recibido: 6 mayo 2024

Aceptado: 13 junio 2024

DOI: <https://doi.org/10.14422/ryf.vol288.i1464.y2024.008>

**RESUMEN:** Francisco J. Ayala fue una figura destacada en la biología evolutiva desde mediados del siglo XX hasta las dos primeras décadas del siglo XXI. El propósito de este artículo es intentar situar su obra en el contexto más amplio de la biología evolutiva y considerar brevemente sus importantes contribuciones a la filosofía de la biología, incluida la conciliación de la evolución biológica y la religión y sus escritos sobre la evolución de la ética. Otro propósito más personal es relatar su influencia en mí y en toda una generación de genetistas evolutivos. Para lograr estos dos objetivos, sitúo su obra en un contexto histórico más amplio, centrándome en sus primeros trabajos, que proporcionaron pruebas empíricas rigurosas de la hipótesis de la evolución de los genes neutros en la década de 1970. Intento dar una idea del ser humano que existe detrás de una obra increíble, además de explicar algunas de las influencias en su desarrollo.

**PALABRAS CLAVE:** Evolución neutral, filogenia, reloj molecular, ciencia y religión, ética biológica.

**ABSTRACT:** Francisco J. Ayala was a dominant figure in evolutionary biology from the mid 20<sup>th</sup> through the first two decades of the 21<sup>st</sup> century. The purpose of this article is to try to place his work into the larger context of evolutionary biology and to briefly consider his important contributions to the philosophy of biology, including reconciling biological evolution and religion and his writings on the evolution of ethics. Another more personal purpose is to recount his influence on me and on a whole generation of evolutionary geneticists. To achieve these twin purposes, I place his work into the larger historical context with a focus on his early work providing rigorous empirical tests of the hypothesis of neutral gene evolution in 1970s. I try to give some flavor for the human being behind an incredible body of work and to explicate some of the forces that may have influenced his development.

**KEYWORDS:** Neutral evolution, phylogeny, molecular clock, science and religion, biological ethics.

## 1. INTRODUCCIÓN

Francisco J. Ayala contaba con un intelecto excepcional, una notable ética de trabajo y un alto grado de generosidad personal. Su prodigiosa producción científica influyó en tres generaciones de biólogos evolutivos y filósofos, y seguirá haciéndolo en el futuro. En total publicó más de 1200 artículos científicos, capítulos de libros, reseñas de libros y ensayos. También fue autor o editor de 66 libros. Aunque vivió y trabajó en Estados Unidos desde principios de la década de 1960 hasta su muerte en 2023, mantuvo estrechas relaciones con las comunidades científicas de Europa y América Latina y, especialmente, con su España natal. Escribió principalmente en inglés, pero también publicó con frecuencia en español. Fue un auténtico ciudadano del mundo.

Ayala se licenció en Física por la Universidad Complutense de Madrid en 1955 e ingresó en el seminario poco después. Fue ordenado sacerdote dominico en 1960, pero abandonó el sacerdocio pocos meses después. No obstante, esta experiencia estimuló claramente sus escritos posteriores, que trataban de conciliar la biología evolutiva y la religión. Tuve la suerte de contar con Francisco como amigo durante más de 50 años y, como tal, tuve la oportunidad de observar el desarrollo de su extraordinaria carrera. Recuerdo que una vez le pregunté a Francisco qué le había llevado a estudiar la evolución y me contestó que el libro de Erwin Schrödinger de 1944 *¿Qué es la vida?* le había cautivado cuando era estudiante y le había conducido al campo de la biología evolutiva. Esto, a su vez, le llevó a solicitar un permiso de la Orden Dominicana para realizar estudios de biología evolutiva con Theodosius Dobzhansky en la Universidad de Columbia en Nueva York.

Dobzhansky, refugiado ruso-ucraniano, se había incorporado en 1927 al laboratorio de Thomas Hunt Morgan en la Universidad de Columbia con una beca Rockefeller para estudiar la nueva ciencia de la genética. Dobzhansky se convirtió en una figura destacada de la genética evolutiva, debido a su papel como uno de los principales arquitectos de la "síntesis moderna" de la genética y la evolución y a sus enfoques experimentales pioneros en el estudio de la genética evolutiva. Cuando Ayala se incorporó a su laboratorio, Dobzhansky ya era conocido como uno de los principales pensadores y escritores sobre evolución y sobre temas relacionados con la filosofía de la evolución. En aquella época, el laboratorio de Dobzhansky era un hervidero de actividad intelectual con alumnos y exalumnos tan notables como Bruce Wallace, Tim Prout, Richard Lewontin, Wyatt Anderson, Lee Erhman, Lee van Valen y otros. Ayala encajaba a la perfección en este entorno estimulante y altamente competitivo.

En los años 50 y 60, las universidades estadounidenses tenían una edad de jubilación obligatoria y cuando Dobzhansky cumplió 65 años tuvo que retirarse de la Universidad de Columbia, pero en lugar de jubilarse simplemente se trasladó a la Universidad Rockefeller. Para entonces, Francisco era profesor adjunto en el Providence College de Providence, Rhode Island, y Dobzhansky se las arregló para que Francisco se uniera a él como profesor adjunto en Rockefeller. Hacia 1970, Dobzhansky se trasladó a UC Davis para ocupar un puesto honorario en la facultad. Parte del acuerdo consistía en que Francisco también se uniría a Dobzhansky en Davis. Yo era estudiante de posgrado en el laboratorio de Robert W. Allard, que dirigía el Departamento de Genética de Davis y que desempeñó un papel decisivo (junto con Ledyard Stebbins) en la contratación de Dobzhansky y Francisco Ayala. En consecuencia, conocí a Francisco en 1970, cuando visitó Davis en relación con la negociación de su contratación, y aún recuerdo vívidamente su impactante presencia y el magistral seminario que impartió en el departamento de genética.

Francisco se trasladó a Davis en 1971 e inmediatamente estableció un laboratorio muy activo, y varios estudiantes dotados como Martin Tracey, John MacDonald, Dennis Hedgecock y John Avise se unieron rápidamente al laboratorio de Ayala. Yo dejé Davis en 1972 para ocupar un puesto docente en la Universidad de Brown, pero el año de coincidencia me brindó una estimulante oportunidad de interactuar con el laboratorio de Ayala. Francisco se convirtió en una especie de hermano mayor académico para mí y nuestros caminos se cruzaron con frecuencia durante los años siguientes. Finalmente, en 2004, Francisco me reclutó para unirme a él en la UC Irvine, donde tuve la oportunidad de relacionarme con Francisco y Hana de forma regular. Fui beneficiario de sus numerosas atenciones y los conté entre mis amigos más íntimos.

Mi propósito en este ensayo es analizar el importante papel de Ayala en la formulación de un riguroso enfoque empírico de la genética de poblaciones y la evolución molecular y considerar su destacado papel en la defensa de la ciencia de la evolución frente a los ataques creacionistas. Por último, examinaré brevemente sus intereses en la evolución humana y sus aportaciones fundamentales a una teoría de la evolución de la ética. Intentaré situar su obra y sus ideas en el contexto histórico y científico de la época y describir algunas de las corrientes que influyeron en la orientación de la investigación y la interpretación a lo largo de los años.

## 2. PRÓLOGO: LOS INICIOS DE LA GENÉTICA DE POBLACIONES

Cuando empecé a estudiar genética de poblaciones, a finales de los años sesenta, la vertiente empírica del campo estaba dominada por los alumnos de Dobzhansky. La genética de poblaciones también tenía una fuerte tradición matemática y Dobzhansky colaboró con Sewall Wright, uno de los fundadores de la genética de poblaciones teórica, en experimentos diseñados para medir parámetros básicos de la teoría. A pesar de ello, la parte teórica del campo estaba mucho más avanzada y dominaba el pensamiento. Las herramientas para el estudio empírico eran primitivas y/o muy dependientes de modelos. Pero la emergente ciencia de la biología molecular y los métodos aliados de la bioquímica estaban empezando a cambiar este equilibrio y Francisco Ayala fue una de las principales figuras tempranas que aprovechó la oportunidad para ampliar los enfoques empíricos en genética de poblaciones.

La genética de poblaciones teórica surgió en la segunda década del siglo XX como un argumento de consistencia matemática para conciliar la aparente paradoja de la herencia particular con selección natural que opera sobre pequeñas variaciones continuas (Provine, 1971). Una escuela, representada por William Bateson (Bateson, 1909) sostenía que la mutación era la fuerza motriz de la evolución, mientras que una escuela opuesta, conocida como los biometristas y representada por el sobrino de Darwin, Francis Galton, defendía una especie de herencia continua. La resolución definitiva llegó en 1918 con un artículo seminal de R. A. Fisher (Fisher, 1918) en el que aportaba una prueba matemática de que las correlaciones fenotípicas entre parientes podían explicarse con precisión por la transmisión mendeliana de factores particulares (genes).

Fisher llegó a demostrar que la evolución por selección natural no sólo era compatible con la herencia particular, sino que ésta era de hecho una condición necesaria para la conservación de la varianza genética. De hecho, Fisher no sólo demostró que la herencia mendeliana conservaba la varianza genética, sino que también argumentó que era el sistema de herencia más simple con esta propiedad esencial. Por el contrario, un sistema de herencia mixta, como el postulado por Darwin y algunos de sus contemporáneos, destruiría rápidamente la variación genética, haciendo ineficaz la selección natural como fuerza evolutiva (Fisher, 1930).

El trabajo pionero de Fisher fue seguido muy pronto por la elaboración de modelos matemáticos que consideraban la dinámica de los genes bajo diversos patrones de selección, migración, mutación y deriva genética (Fisher, 1930; Haldane, 1932; Wright, 1931). El planteamiento matemático consistía

en hacer abstracciones hasta llegar a genes individuales, sin tener en cuenta las posibles interacciones entre genes de distintos "loci" (diferentes ubicaciones cromosómicas) y sin considerar los efectos del ligamiento genético. Esta simplificación era necesaria para que estos modelos elementales fueran matemáticamente manejables y se consideró una primera aproximación razonable a la dinámica evolutiva real. Esto creó inmediatamente un desajuste entre el trabajo empírico y el teórico, porque los empíricos tenían que estudiar las manifestaciones fenotípicas de organismos enteros que, por lo general, eran el resultado de muchos genes.

A pesar de ello, de estas primeras consideraciones teóricas surgieron varias cuestiones empíricas clave. Una pregunta obvia era cuánta variación genética existe realmente en las poblaciones naturales de organismos típicos. Dicho de otro modo, la pregunta era: de los presumiblemente miles de genes del genoma, ¿qué proporción tiene dos o más formas mutacionales (alelos) con frecuencias cuantificables en las poblaciones naturales? Evidentemente, para que la selección natural impulsara el cambio evolutivo, tenía que haber suficiente variación genética preexistente en las poblaciones para permitir una respuesta adaptativa a circunstancias ambientales nuevas o cambiantes. El problema era que en aquella época no existían buenas herramientas para responder a esta pregunta esencial. Aún no se había descubierto el ADN, por lo que los genetistas de los años 30 y 40 no conocían la base física del gen. Incluso después de que en 1953 se descubriera que el ADN es la base física de la herencia, no se dispuso de herramientas para medir los cambios mutacionales en la molécula de ADN, o en sus proteínas derivadas, hasta dentro de una década o más.

Los primeros genetistas recurrieron a diversas técnicas indirectas para intentar medir la variación genética. Entre ellas figuraba la endogamia (en organismos diploides) para descubrir mutaciones previamente enmascaradas en heterocigotos. Este enfoque ayudó a revelar una gran cantidad de fenotipos, en su mayoría deletéreos, que se segregaban como mutaciones de un solo gen, pero no podía evaluar el nivel general de variación genética. Dado que la mayoría de estos fenotipos deletéreos eran recesivos y, por tanto, estaban enmascarados en los heterocigotos, se llegó a la conclusión de que los organismos diploides llevaban una "carga genética" de mutaciones deletéreas ocultas (Muller, 1950).

Un segundo enfoque consistió en realizar experimentos de selección a largo plazo. Las poblaciones sometidas a varias generaciones de selección fenotípica mostraban a menudo una respuesta sustancial, de modo que tras varias generaciones la media de la población resultante superaba la distribución de

la variación en la población parental, lo que demostraba una amplia variación genética subyacente al rasgo seleccionado. Pero los resultados dependían del fenotipo seleccionado y de la población de referencia, por lo que no permitían hacer generalizaciones sobre los niveles generales de variación genética. Otro enfoque consistía en utilizar los modelos estadísticos de la genética cuantitativa para dividir el componente hereditario de la variación en componentes asociados a mecanismos de acción génica (acción génica aditiva, dominante o epistática). Una vez más, los resultados eran específicos del fenotipo y de la población de referencia y dependían en gran medida del modelo. Aunque indirectos y sujetos a crítica, los resultados de numerosos experimentos de selección y genética cuantitativa se combinaron para sugerir niveles sustanciales de variación genética en las poblaciones de la mayoría de los organismos investigados (resumidos en Lewontin, 1974). Sin embargo, era evidente que existía una necesidad acuciante de métodos más directos para medir los niveles generales de variación genética.

### 3. LA ERA DE LA ISOENZIMAS

En 1957, Clem Markert y su colega Robert Hunter (Hunter y Markert, 1957) desarrollaron el método de las isoenzimas, que revolucionó el estudio empírico de la genética de poblaciones en las décadas de 1960 y 1970 e inició una era de rápidos cambios tecnológicos en genética. Markert había sido estudiante posdoctoral en Cal Tech, donde estudió el entonces nuevo campo de la genética bioquímica bajo la dirección de George Beadle, Premio Nobel y creador de la hipótesis de un gen y una enzima. Clem Markert era veterano de la Brigada Abraham Lincoln de la Guerra Civil española y un firme creyente en la justicia social en Estados Unidos. Más tarde, el infame Comité de Actividades Antiamericanas de la Cámara de Representantes estuvo a punto de desbaratar los inicios de la carrera académica de Markert cuando fue objeto de una investigación. Era un hombre extraordinario y quizá un poco desconcertado por el impacto que su técnica tuvo en la genética evolutiva.

El método de las isoenzimas permitía visualizar diferentes formas de proteínas enzimáticas en un gel. Las distintas formas proteínicas se separaban en un campo eléctrico y aparecían como bandas tras la aplicación de una tinción histoquímica. Las proteínas están cargadas eléctricamente debido a la carga de sus aminoácidos constituyentes. Si una mutación provocaba una sustitución de aminoácidos, especialmente en el subconjunto de aminoácidos cargados, la carga eléctrica neta de la proteína se alteraba y, por tanto,

cambiaba su movilidad en el campo eléctrico. Rápidamente se descubrió que los diferentes alelos de un mismo locus genético podían visualizarse en un gel, por lo que fue posible detectar formas mutantes de diversas proteínas enzimáticas para una amplia gama de enzimas, proporcionando así un medio para estimar la variabilidad genética a nivel de loci individuales. Un locus con dos o más formas de una proteína se consideraba polimórfico y era fácil calcular la fracción de *loci* polimórficos.

Si echamos la vista atrás, resulta curioso que los genetistas de poblaciones tardaran casi una década en darse cuenta de que existía un método directo y basado en una muestra más o menos aleatoria del genoma para medir la variación genética. En 1966, Harry Harris (1966) y Lewontin y Hubby (1966) cambiaron el rumbo de la genética de poblaciones al publicar dos importantes trabajos en los que se utilizaba la electroforesis en gel para demostrar que los niveles de polimorfismo eran muy superiores a lo que se pensaba. Harris demostró que alrededor del 30% de los loci humanos, que codificaban proteínas enzimáticas, son polimórficos, basándose en la electroforesis en gel de una muestra de diez loci. Lewontin y Hubby obtuvieron una estimación sorprendentemente similar a partir de un estudio electroforético de 18 loci enzimáticos en *Drosophila pseudoobscura* muestreados en una amplia zona geográfica. El artículo de Lewontin y Hubby fue especialmente importante porque los autores explicaron con clarividencia las implicaciones de estos hallazgos en términos de genética de poblaciones.

La implicación más sorprendente de los trabajos de Harris y de Lewontin y Hubby fue que si el 30% de los loci son polimórficos, entonces literalmente miles o incluso decenas de miles de genes deben tener dos o más formas segregadas en las poblaciones. Además, se trata de una grave subestimación porque la electroforesis en gel sólo detecta una fracción de todos los cambios de aminoácidos (principalmente los que inducen un cambio de carga). (Las mutaciones sinónimas en genes codificantes y, por supuesto, las mutaciones en regiones no codificantes del genoma, potencialmente importantes en la regulación génica, tampoco pueden detectarse mediante la técnica isoenzimática). Hasta ese momento, la mayoría de los genetistas de poblaciones suponían que los polimorfismos se mantenían en las poblaciones mediante alguna forma de selección equilibradora. Pero los enormes niveles de variación genética descubiertos por el método isoenzimático parecían incompatibles con esta visión clásica.

#### 4. LA CONTROVERSIA SOBRE LA NEUTRALIDAD

Hasta la introducción del método isoenzimático, la mayoría de los estudios sobre polimorfismo genético se centraban en rasgos identificables como los patrones de coloración de las alas en las polillas (Ford, 1965) o los polimorfismos de inversión cromosómica en *Drosophila pseudoobscura* (Dobzhansky, 1970). Un caso paradigmático de polimorfismo equilibrado de aquella época fue la anemia falciforme, en la que el heterocigoto gozaba de una importante protección frente a la malaria y no sufría la grave anemia del homocigoto mutante (Allison, 1955). El homocigoto para el alelo normal era susceptible a la malaria y sufría mayores tasas de mortalidad a causa de la enfermedad. La distribución geográfica del alelo mutante falciforme se correspondía muy bien con la distribución de la malaria en África y en otros lugares, lo que inicialmente sugería una asociación con la resistencia a la enfermedad (Haldane, 1949). Estos casos y muchos otros se consideraron polimorfismos equilibrados en los que la selección favorecía formas alternativas en función de las circunstancias ecológicas. Pero los nuevos resultados de las isoenzimas revelaron que literalmente miles de genes eran polimórficos y era difícil conciliar esta nueva variación encontrada con la selección equilibrada clásica.

Dos líneas de argumentación teórica reforzaron las dudas sobre el papel de la selección en el mantenimiento de la variación molecular. La primera se basaba en un famoso cálculo de J. B. S. Haldane (1957, véase también Felsenstein, 1971) sobre el coste de la sustitución de un gen. Haldane demostró que había un límite superior para el número de genes que podían estar bajo selección en un momento dado y que el límite venía determinado por el potencial reproductivo de la especie. En esencia, la supervivencia o la reproducción diferenciales exigían la eliminación de algunos tipos, lo que reducía el potencial reproductivo de la especie con respecto a su máximo. Si se seleccionan simultáneamente demasiados genes, la reducción podría ser mayor que el potencial reproductivo y la especie declinaría hasta la extinción. El segundo argumento, estrechamente relacionado, surgió del concepto de “carga de segregación”, según el cual en los organismos diploides el polimorfismo equilibrado implicaba la segregación de los tipos homocigóticos menos aptos, como en el caso de la anemia falciforme antes citado. Si literalmente miles de loci están sometidos a una selección equilibrada independiente, lo que implica que la aptitud es multiplicativa entre loci, entonces la reducción de la aptitud (potencial reproductivo) sería enorme (Crow y Kimura, 1970).

Una solución a este dilema fue afirmar que la mayor parte de la variación molecular es neutral a la selección. La afirmación era que la mayoría de las



nuevas mutaciones en el ADN (y, por tanto, en las proteínas enzimáticas) no afectan al fenotipo y, por tanto, no son percibidas por la selección. Estas nuevas mutaciones simplemente derivan a través de las poblaciones y en los diploides una fracción  $1/2N$  de las nuevas mutaciones se fijará en última instancia (donde  $N$  es el tamaño efectivo de la población de la especie). Para la pequeña fracción de nuevas mutaciones destinadas a ser fijadas, se necesitarán  $4N$  generaciones de media para que se produzca la fijación, lo que para la mayoría de las especies sería un tiempo muy largo, por lo que en cualquier momento una muestra revelaría mutaciones neutras en la mayoría de los loci a la deriva en la población (Kimura, 1968).

La suposición de que la mayoría de las nuevas mutaciones se rigen únicamente por la deriva simplificó los cálculos teóricos y permitió obtener muchos resultados importantes, como los que acabamos de citar sobre el tiempo esperado hasta la fijación de una nueva mutación, lo que dio lugar a un rico corpus de predicciones teóricas comprobables. También dio lugar a algunos corolarios importantes, como la hipótesis del reloj molecular (Crow y Kimura, 1970). Los resultados teóricos fueron criticados por ser demasiado simplistas al no tener en cuenta la llamada selección epistática (interacciones entre diferentes loci genéticos en la aptitud), o modelos más plausibles de selección de un solo locus como la selección dependiente de la frecuencia o la selección temporalmente variable o la selección que variaba según el nicho ecológico. Pero, en última instancia, la cuestión era empírica y requería la recopilación de grandes conjuntos de datos para poner a prueba la teoría neutral.

Surgieron casi de inmediato dos escuelas de pensamiento que podrían caracterizarse como los “seleccionistas” frente a los “neutralistas”. En retrospectiva, resulta revelador lo tenazmente que muchos de nosotros nos aferramos a estas posturas contrapuestas. Para los “seleccionistas”, todo el programa darwinista parecía estar en peligro, mientras que para los “neutralistas” la verdad de los cálculos teóricos parecía innegable. (¡Probablemente no ayudó que la teoría neutral llegara a conocerse como evolución no darwiniana!). La gente se enfadó y se emocionó por estas posturas contrapuestas y las amistades se resintieron.

La controversia subsiguiente duró alrededor de una década y consumió muchas páginas de revistas. Muchas de las cuestiones que iban a definir la controversia se analizaron en 1971 durante un simposio celebrado en la Universidad de Berkeley y posteriormente se publicaron en 1972 como *Proceedings of the V Berkeley Symposium of Mathematical Statistics and Probability* (Actas del V Simposio de Berkeley de Estadística Matemática y Probabilidad). Tuve la suerte de asistir al simposio y de escuchar a las principales figuras de

la genética de poblaciones debatir las cuestiones. Entre ellos estaban Dick Lewontin, Jim Crow, Motoo Kimura, Warren Ewens, R. W. Allard y Francisco Ayala, entre otros. Para un estudiante de posgrado era algo embriagador y dejó una huella imborrable en mi forma de pensar. Por aquel entonces, estaba terminando mi tesis doctoral sobre los patrones geográficos de variación isoenzimática en la avena silvestre de California, y las conferencias fueron el material perfecto para mi tesis.

Francisco Ayala representó el lado empírico del campo en el simposio de Berkeley. Francisco comenzó su carrera estudiando filosofía de la biología y se vio muy influido por la obra de Karl Popper (1959), que sostenía que para que una teoría científica sea válida sus predicciones deben estar sujetas a falsación mediante experimentos u observaciones empíricas. Francisco había empleado el enfoque popperiano en su trabajo de los años sesenta sobre la competencia entre especies de *Drosophila* para cuestionar el principio de exclusión competitiva en ecología (Ayala, 1969) y enseguida se dio cuenta de que las predicciones de la teoría neutral eran ideales para la comprobación empírica.

Siguiendo el marco filosófico de Karl Popper, Ayala y sus estudiantes se propusieron recopilar grandes conjuntos de datos de variación isoenzimática del grupo *Drosophila willistoni* para poner a prueba las predicciones de la teoría neutral (Ayala et al., 1970). El diseño del muestreo consistió en recoger moscas de cuatro especies diferentes del grupo *D. willistoni* en una serie de islas del Caribe. Se analizó el genotipo de cada mosca en 28 loci isoenzimáticos diferentes y se calcularon las frecuencias alélicas dentro de cada población, isla y especie y entre ellas. A partir de estas muestras estructuradas se calcularon una serie de estadísticas y se compararon con las expectativas basadas en la teoría neutral (Ayala y Tracey, 1974). Los resultados de los cálculos parecían proporcionar un claro rechazo de la teoría neutral, porque la distribución de la identidad genética específica de locus entre especies no se ajustaba a las predicciones de la teoría (por ejemplo, Ayala y Tracey, 1974). El trabajo empírico de Ayala para probar la teoría neutral proporcionó pruebas convincentes, debido al gran tamaño de las muestras, el gran número de loci estudiados, la naturaleza geográficamente estructurada de la muestra y la inclusión de muestras dentro de cada especie y entre especies. Y lo que es más importante, representó una transición hacia la comprobación rigurosa de hipótesis en genética de poblaciones, basada en las predicciones claras de un cuerpo teórico bien definido. Este trabajo atrajo mucha atención y contribuyó a que Ayala fuera elegido miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos en 1980.

Finalmente, la idea de la variación molecular neutra se convirtió en una hipótesis nula aceptada en este campo. Al mismo tiempo, la propia teoría neutra se modificó para incluir diversos efectos selectivos (por ejemplo, selección asociativa, teoría casi neutra, Ohta, 1971; Kimura y Ohta, 1971), de modo que la elegante estructura teórica de la teoría neutra se amplió al tiempo que se hacía más compatible con las observaciones empíricas. Esto hizo que la teoría fuera menos comprobable, pero más realista.

Casi al mismo tiempo, la biología molecular empezó a producir una serie de descubrimientos inesperados sobre la organización del genoma eucariota, como la existencia de intrones y de familias multigénicas, y a proporcionar pruebas moleculares convincentes de la existencia de elementos transponibles. Cada uno de estos nuevos fenómenos escapaba por completo a los postulados de la genética de poblaciones teórica y supuso un enorme estímulo para la investigación empírica. Al tiempo que se modificaban los modelos de genética de poblaciones para dar cuenta de estos nuevos fenómenos, el impulso de la investigación pasó de los descubrimientos teóricos a los empíricos. La investigación empírica en evolución molecular siguió acelerándose con la rápida elaboración de nuevas tecnologías a lo largo de las décadas transcurridas desde mediados de los setenta hasta la actualidad.

A lo largo de su carrera, Francisco Ayala adoptó rápidamente las nuevas tecnologías, empezando por las isoenzimas y terminando por la secuenciación rápida del ADN. También se apresuró a emplear nuevos métodos analíticos y a ampliar el abanico de cuestiones evolutivas que investigaba, al tiempo que hacía hincapié en un marco riguroso de comprobación de hipótesis. Para profundizar en este punto, me detendré brevemente en sus primeros trabajos sobre las filogenias moleculares y el reloj molecular.

## 5. ÁRBOLES FILOGENÉTICOS

Una vieja idea de la biología evolutiva es la de un árbol evolutivo que represente la historia de las relaciones de ramificación entre especies (u otras categorías de diversidad biológica), basándose en su separación en el tiempo de ancestros comunes. En uno de los primeros usos de los datos genéticos para la inferencia filogenética, Dobzhansky dedujo las relaciones de ramificación entre los polimorfismos de inversión en *Drosophila pseudoobscura* a finales de la década de 1930 (Dobzhansky, 1970). Ayala no tardó en darse cuenta de que los nuevos datos isoenzimáticos también proporcionaban un potente

enfoque para inferir relaciones históricas entre poblaciones y especies. Pero hay dos sutiles diferencias entre los árboles derivados de polimorfismos de inversión y los árboles derivados de muchos loci isoenzimáticos. En primer lugar, un árbol derivado de muchos loci isoenzimáticos proporciona una buena representación de las relaciones medias en todo el genoma, mientras que uno derivado de un único carácter, como un tipo de inversión, no representa necesariamente el árbol de especies. En segundo lugar, en el caso de la inversión puede deducirse el orden temporal de las ramificaciones, pero las mutaciones individuales detectadas en los loci isoenzimáticos no proporcionan información sobre su orden temporal. La inferencia temporal se basa más bien en alguna medida de distancia genética promediada sobre los loci y a menudo combinada con la suposición de un reloj molecular.

Ayala y sus colegas fueron de los primeros en utilizar datos isoenzimáticos para estimar filogenias, en su caso para el complejo de especies de *Drosophila willistoni* (Ayala et al., 1974), proporcionando así una imagen completa de las relaciones evolutivas entre las especies insulares y continentales del Caribe. Este trabajo prefiguró una gran cantidad de investigaciones posteriores que proyectaron las filogenias sobre la geografía, permitiendo así inferencias sobre la historia de las migraciones entre islas y los eventos de especiación. En una aplicación diferente y médicamente importante de la inferencia filogenética, Escalante y Ayala (1994) utilizaron secuencias de ADN ribosómico de subunidad pequeña para investigar la relación entre los parásitos de la malaria con el objetivo de determinar el origen de los parásitos de la malaria humana. La evolución de los parásitos humanos se convirtió en uno de los temas principales de la investigación posterior de Ayala y contribuyó de forma importante a las estrategias de control de la enfermedad (por ejemplo, Tibayrenc y Ayala, 2000).

## 6. RELOJES MOLECULARES

La noción de reloj molecular fue postulada por primera vez por Zuckerkandl y Pauling (1965) basándose en su consideración de los primeros datos de secuencias de la proteína citocromo c. El argumento que se desprende de la teoría neutra es que si la tasa de mutación es  $u$  y hay  $2N$  copias de un gen en una población diploide, la tasa de fijación de una nueva mutación es  $u2N(1/2N) = u$ . Es decir, la tasa de fijación de las mutaciones neutras es exactamente igual a la tasa de mutación, una supuesta constante, lo que implica

una tasa constante de divergencia molecular entre especies en cualquier gen neutro.

La hipótesis del reloj molecular es una idea poderosa porque ofrece un medio para estimar el tiempo de divergencia entre especies basándose únicamente en medidas de distancia genética. Ayala y sus colegas (Ayala, 1997; 1999) demostraron que, aunque importante, el reloj molecular variaba mucho entre genes, por lo que su aplicación debía reflejar diferentes tasas de evolución molecular entre distintos genes. Mi propia investigación sobre la evolución del ADN del cloroplasto fue paralela a estos temas durante este periodo (Ritland y Clegg, 1987; Gaut et al., 1992), por lo que me sentí especialmente atraído por estos resultados.

## 7. EVOLUCIÓN HUMANA

La investigación con *Drosophila*, bacterias y virus dominó el primer periodo de la genética experimental, porque estos organismos tenían tiempos de generación cortos y podían cultivarse en grandes cantidades, lo que los hacía ideales para rastrear la transmisión genética en el laboratorio a lo largo de varias generaciones. Los humanos, por supuesto, no se prestaban a la manipulación experimental y tenían tiempos de generación largos, por lo que los primeros estudios de genética humana se limitaron sobre todo a catalogar fenotipos mutantes. Todo esto cambió con la introducción de las técnicas moleculares y, especialmente, con la llegada de la secuenciación rápida del ADN y la capacidad de secuenciar ADN antiguo. En los últimos veinte años, el estudio de la evolución humana ha florecido, tanto gracias a las tecnologías moleculares como a la riqueza acelerada de nuevos hallazgos paleontológicos (Seddon, 2022). También en este caso Francisco Ayala se apresuró a apreciar los nuevos hallazgos y a interpretar las profundas implicaciones para nuestra comprensión o nuestra historia humana (Ayala y Cela-Conde, 2017; Cela-Conde y Ayala, 2017a, b).

Ahora sabemos que en los últimos 2 millones de años han caminado por la Tierra numerosas especies (o subespecies) de homínidos, aunque sólo queda la nuestra. En el momento de escribir estas líneas, podemos contar al menos 6 o 7 *Homo* diferentes, todos los cuales fabricaban herramientas y funcionaban como bandas cooperativas. También sabemos que, durante los últimos millones de años, la Tierra ha experimentado múltiples cambios climáticos dramáticos, habiendo pasado por múltiples edades de hielo y alternando

periodos secos y húmedos. Es casi seguro que estos cambios climáticos impulsaron la evolución cultural y biológica de las poblaciones de homínidos (Seddon, 2022).

Nuestros parientes más cercanos, *H. neanderthalensis* y *H. denisova*, se separaron del linaje que dio lugar a *H. sapiens* hace entre 600.000 y 500.000 años y posteriormente se cruzaron con nuestros antepasados hace entre 47.000 y 65.000 años (Sriram et al., 2016). Pruebas recientes procedentes de Marruecos datan la aparición del *Homo sapiens* hace unos 300.000 años (Richter et al., 2017). Las tres especies probablemente tenían lenguaje y utilizaban el fuego. De esta diversidad de homínidos, solo quedamos nosotros.

Análisis recientes estiman que la especie ancestral del *Homo sapiens* sufrió un grave cuello de botella poblacional entre hace unos 930.000 y 813.000 años que duró unos 117.000 años, alcanzando un tamaño mínimo de población de sólo unos 1.280 individuos reproductores (Hu et al., 2023). Este marco temporal abarca la transición del Pleistoceno temprano al Pleistoceno medio, un periodo de grandes cambios climáticos. Además, durante este horizonte temporal se produce una importante fusión cromosómica en el linaje humano, lo que lleva a especular con la posibilidad de que el ancestro común de neandertales, denisovanos y *Homo sapiens* haya surgido como una especie distinta durante este periodo de estrés demográfico extremo. Hoy clasificaríamos en peligro de extinción a una especie con una población efectiva de 1.280 individuos. Es aleccionador reflexionar sobre el peligroso camino que hemos seguido.

Aquí me gustaría permitirme algunas reflexiones especulativas sobre el papel de la tecnología en nuestro viaje histórico colectivo. La evolución del lenguaje hablado requirió cambios genéticos y probablemente fue un requisito previo para posteriores adaptaciones culturales como la fabricación de herramientas y la utilización del fuego. A lo largo de los aproximadamente 350.000 años transcurridos desde la aparición del *H. sapiens* anatómicamente moderno, funcionamos como bandas de cazadores-recolectores durante aproximadamente el 95% de nuestra historia. Sólo en el último 5% de nuestra historia pasamos a la agricultura y a sociedades más complejas. Sorprendentemente, la transición a la agricultura se produjo en varias partes del planeta de forma más o menos simultánea, presumiblemente impulsada por el cambio climático asociado al final del último periodo de glaciación. Si el clima hubiera sido más estable, ¿seguiríamos siendo cazadores-recolectores?

Durante la mayor parte de la historia posterior, desde la invención de la agricultura, se recurrió a la mano de obra humana o animal para satisfacer las

necesidades de civilizaciones cada vez más complejas. Los esclavos humanos fueron una parte importante de la economía de muchas de las primeras civilizaciones (por ejemplo, la antigua Roma). El uso sistemático del método científico para investigar nuestro mundo, y como fuente de nuevas tecnologías, parece haber comenzado en serio con el periodo del Renacimiento, hace unos 400 años. Aunque conocemos otros medios de aprovechar la energía para realizar trabajos desde la antigüedad (por ejemplo, la Biblioteca de Alejandría tenía un modelo de máquina de vapor hace más de 2000 años, la fuerza hidráulica se ha utilizado durante miles de años), no iniciamos el uso a gran escala de la energía de vapor hasta el comienzo de la revolución industrial hace unos 250 años. ¿Fue esta transición impulsada en parte por el movimiento emancipador? En el último 0,07% de la historia de la humanidad, hemos creado de repente un mundo altamente tecnológico dependiente de los combustibles fósiles para trabajar. A ello se ha asociado un vasto aumento de los conocimientos científicos, incluida una profunda comprensión del universo y de nuestro lugar en el universo, una duplicación o más de la esperanza de vida, un aumento de la población humana de aproximadamente diez veces, induciendo así graves tensiones sobre la capacidad de carga global de la Tierra que amenazan nuestro bienestar futuro. ¿Qué ha desencadenado esta repentina explosión tecnológica y podemos gestionar sus consecuencias? ¿Nos impulsará el poder computacional de la Inteligencia Artificial hacia una nueva transición similar a la revolución industrial, como especulan algunos? Echo de menos la presencia de Francisco Ayala para explorar estas y otras especulaciones sobre el futuro de la humanidad.

## 8. CONTROVERSIAS SOBRE CIENCIA Y CREACIONISMO

Desde Darwin ha existido una tensión entre la religión y la enseñanza de la evolución. Cuando se interpretan literalmente, las historias de la creación de muchas religiones entran en conflicto con nuestra comprensión de los orígenes humanos basada en la ciencia moderna de la evolución biológica. Esto ha creado conflictos recurrentes entre estos dos ámbitos. A finales de los años setenta y principios de los ochenta surgió una lucha sobre los planes de estudios científicos, cuando los creacionistas reclamaron una especie de derecho de "igualdad de tiempo" para enseñar el dogma religioso como parte de los planes de estudios científicos en Estados Unidos, enmascarado bajo el engañoso apelativo de "ciencia de la creación". La comunidad científica lo consideró una grave amenaza para la integridad de la enseñanza de las ciencias y, en última instancia, para los fundamentos del conocimiento científico.

Una de las figuras más importantes en la lucha contra la exigencia de utilizar los planes de estudios científicos para propagar creencias religiosas fue Francisco Ayala, que se implicó a fondo en un importante caso judicial en torno a una ley de Arkansas que obligaba a enseñar la "ciencia de la creación" en las escuelas públicas (McLean contra Arkansas, 1982). Ayala testificó como perito en el caso y sus credenciales como científico y antiguo sacerdote le conferían una autoridad considerable. En 1982, el juez William Overton falló en contra de la ley, declarando que la "ciencia de la creación" era religión y no se ajustaba a la definición de ciencia.

La Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos también se preocupó por la amenaza que suponían para la ciencia la "ciencia de la creación" y un argumento derivado posterior conocido como "diseño inteligente", y nombró un comité ad hoc presidido por Francisco Ayala para elaborar un libro blanco en el que se explicaran los argumentos científicos a favor de la evolución (Ayala et al., 1984). El folleto resultante, *Science and Creationism. A View from the National Academy of Sciences (Ciencia y Creacionismo. Una visión desde la Academia Nacional de Ciencias)*, se envió a prácticamente todos los distritos escolares de Estados Unidos y resultó bastante eficaz en la educación pública (NAS, 1984). Tuve el privilegio de formar parte de un comité de seguimiento que elaboró ediciones actualizadas del libro blanco en 1999, también bajo la presidencia de Francisco Ayala.

Durante muchos años, Ayala fue uno de los oradores y escritores más activos que se oponían a la introducción del dogma religioso en los programas escolares bajo falsas premisas. En 2007, escribió un libro bellamente razonado, *El don de Darwin*, destinado a reconciliar y explicar los dominios separados de la evidencia científica y la fe religiosa. Posteriormente recibió el Premio Templeton por este libro y por sus amplios esfuerzos para reconciliar los dos dominios de la ciencia y la religión. Ayala donó el millón de dólares del premio a su universidad para financiar becas de postgrado en ecología y evolución.

## 9. ÉTICA

La ética es fundamental para la práctica de la ciencia; obviamente, un proceso de búsqueda de la verdad debe crear un sistema de prácticas que sitúe la honestidad y la integridad por encima de cualquier otra consideración. Uno de los problemas de la enseñanza de las ciencias, especialmente a nivel de postgrado, es transmitir este sistema de valores a las generaciones futuras.



A menudo, las consideraciones éticas plantean cuestiones difíciles que requieren una cuidadosa reflexión para su resolución. En 1989, la Academia Nacional de Ciencias creó un comité ad hoc, presidido por Francisco Ayala, para redactar un informe, *On Being a Scientist (Sobre ser un científico)*, que codificara las mejores prácticas éticas. *On Being a Scientist* explora cuestiones éticas fundamentales y aborda temas críticos como el reparto adecuado del mérito científico, la responsabilidad de los profesores y mentores científicos para con sus estudiantes, la integridad de los datos, la mala conducta científica y otros temas relacionados. Ayala también formó parte de un comité posterior que elaboró una versión actualizada de *On Being a Scientist* en 2009. El folleto *On Being a Scientist* se distribuyó ampliamente entre la comunidad científica y sigue siendo la mejor y más completa fuente de información sobre el comportamiento ético en la ciencia.

Francisco Ayala ha escrito mucho sobre ética a lo largo de los años. Sus puntos de vista se resumen mejor en un capítulo de un libro de 2017 (Ayala, 2017) donde argumenta que los valores morales y la ética son universales en la sociedad humana, y afirma que estos valores son un producto indirecto de la evolución biológica. Afirma que la ética es indirectamente el resultado de la evolución porque depende de la inteligencia avanzada, que es en sí misma un resultado directo de la selección natural. Ayala identifica dos condiciones previas para la adquisición de valores morales: (1) el razonamiento abstracto; y (2) la capacidad de prever las consecuencias futuras de una acción presente. A continuación, plantea la fascinante pregunta de en qué momento de la evolución de los homínidos se incorporaron estos rasgos a la dotación genética y cultural de nuestros antepasados. Por último, concluye que los códigos morales son un fenómeno cultural y están determinados por la evolución cultural, no biológica. Ayala examina a continuación cuándo surgieron los valores estéticos en la evolución de los homínidos y argumenta de forma convincente que, como mínimo, estos valores eran compartidos con nuestros primos neandertales.

## 10. FRANCISCO AYALA: UN HOMBRE EXTRAORDINARIO

Nunca oí a Francisco hablar mal de otra persona. Siempre fue amable y especialmente generoso a la hora de promover las carreras de sus estudiantes y colegas. Me impresionaron profundamente sus continuos esfuerzos por nominar a sus colegas para recibir altos honores. Preparar estas nominaciones requiere un esfuerzo y una reflexión considerables, y Francisco era el primero

en dar un paso al frente para asumir estas tareas. Era como si sintiera la obligación de compartir su buena fortuna lo más ampliamente posible. Nos puso el listón muy alto a todos.

Durante más de sesenta años residió principalmente en Estados Unidos, pero Francisco seguía siendo un caballero europeo en su comportamiento externo. Siempre vestía con elegancia, incluso en ocasiones informales. Era un hombre apuesto, pero con un estilo abierto y amistoso que se relacionaba fácilmente con la gente. Era ingenioso y disfrutaba compartiendo un buen chiste con sus colegas. A pesar de su prominencia, se esforzaba por que los estudiantes se sintieran cómodos en su presencia. Pero también era muy eficiente en el uso del tiempo. Una vez le pregunté cómo se las arreglaba para escribir tanto y me dijo que empezaba a las tres de la mañana y que rara vez dormía más de cuatro horas. Esta férrea disciplina era probablemente una consecuencia de sus días en el seminario, pero la mantuvo durante toda su vida y consiguió hacer más que ningún otro hombre.

Francisco Ayala ha recibido casi todas las distinciones científicas de su profesión, incluida la Medalla Nacional de la Ciencia en 2002. Formó parte del Consejo de Asesores Científicos del Presidente durante la mayor parte de la administración Clinton y fue elegido Presidente de varias sociedades científicas, entre ellas la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia. Creía en el servicio y casi siempre aceptaba comisiones y otras tareas.

Sorprendentemente, Francisco se las arregló para ser un agricultor de éxito además de sus actividades académicas. Poseía una extensión considerable de viñedos en el Valle de San Joaquín (California) y era un gran productor de uva. Tenía administradores de viñedos profesionales, pero planificaba las tareas diarias con ellos por teléfono la mayoría de las mañanas mientras se dirigía a su oficina en la UC Irvine. Estas operaciones produjeron una riqueza considerable y, como era de esperar, Francisco y Hana dedicaron su fortuna a causas filantrópicas, realizando una importante donación a la universidad para la dotación de cátedras y el apoyo a los estudiantes de posgrado y otras generosas donaciones en apoyo de las artes, destacando la destinada a la Pacific Symphony del condado de Orange.

Francisco reservaba una parte de las uvas de mayor calidad de sus granjas para su vino personal y disfrutaba compartiendo estos maravillosos vinos de cosecha con sus colegas. No en vano, era un charlatán que disfrutaba con la buena comida y la buena conversación. Tengo muchos buenos recuerdos de cenas en los mejores restaurantes locales con Francisco y Hana. Compar-

tíamos uno de los vinos de Francisco mientras disfrutábamos de una comida estupenda y una charla estimulante.

Al igual que su mentor, Th. Dobzhansky, Francisco tenía talento para escribir en inglés, a pesar de no ser su lengua materna. Me han dicho que escribía con rapidez y que rara vez tenía que editar. Francisco se mantuvo comprometido y ocupado escribiendo casi hasta su muerte, en febrero de 2023. A veces me lo encontraba paseando por nuestro barrio durante este último año y estaba ansioso por hablar de su último proyecto de escritura. Tuvo la suerte de conservar su agudeza mental hasta el final.

Francisco J. Ayala dejó un legado asombroso. Influyó en el curso de la ciencia al centrarse en la comprobación empírica de las hipótesis evolutivas. Elevó permanentemente el nivel de rigor empírico en genética de poblaciones, ecología de poblaciones, evolución molecular y epidemiología evolutiva. Estos campos alcanzaron un nuevo nivel de madurez gracias a la combinación única que hizo Ayala de ciencia empírica y filosofía. Sus profundas reflexiones sobre la ciencia y la religión, la ética y los fundamentos de la ciencia influyeron decisivamente en el desarrollo de la filosofía de la biología como disciplina académica.

El legado de una persona se mide por las personas que ha formado, y en este sentido Francisco Ayala también fue excepcional. En total, formó a más de 100 estudiantes de doctorado y posdoctorado. Recibió en su laboratorio a más de 115 visitantes científicos y constituyó un valioso vínculo entre las comunidades científicas de América Latina, Europa y Estados Unidos. Muchos de sus antiguos alumnos y colaboradores son hoy líderes científicos en más de 20 países. Su pensamiento y su enfoque de la ciencia seguirán siendo influyentes en el futuro. Francisco J. Ayala falleció nueve días antes de cumplir 89 años, como un erudito hasta el final.

## Referencias

- Allison, A. C. (1955). Aspects of polymorphism in man, Cold Spring Harbor Symp. *Quant. Biol.*, 20, 239-255.
- Ayala, F. J. (1969). Experimental invalidation of the principle of competitive exclusion, *Nature*, 224, 1076-1079.
- Ayala, F. J. (1989). On Being A Scientist (NAS Committee on the Conduct of Science, F.J. Ayala, Chairman.), *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 86, 9053-9074.

- Ayala, F. J. (1997). Vagaries of the molecular clock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 7776-7783.
- Ayala, F. J. (1999). Molecular clock mirages, *BioEssays*, 21, 71-75.
- Ayala, F. J. (1999). *Science and Creationism. A View from the National Academy of Sciences*. National Academy Press.
- Ayala, F. J. (2007). *Darwin's Gift to Science and Religion*. Joseph Henry Press.
- Ayala, F. J. (2013). On the Origins of Modern Science: Copernicus and Darwin, In: S.L. Sorgner and B.-R. Jovanovic (eds.). *Evolution and the Future. Anthropology, Ethics, Religion* (pp. 101-113). Peter Lang.
- Ayala, F. J. (2017a). The Evolution of Ethics, *Center For Humans & Nature*, <https://www.humansandnature.org/the-evolution-of-ethics>.
- Ayala, F. J. (2017b). Adaptive Significance of Ethics and Aesthetics, In: M. Tibayrenc and F.J. Ayala, eds., *On Human Nature. Biology, Psychology, Ethics, Politics, and Religion* (pp. 601-623). Academic Press.
- Ayala, F. J. (2017c). Human Evolution and Progress, In: M. Tibayrenc and F.J. Ayala (eds.). *On Human Nature. Biology, Psychology, Ethics, Politics, and Religion* (pp. 565-577). Academic Press.
- Ayala, F. J., Mourão, C.A., Pérez-Salas, S., Richmond, R., y Dobzhansky, Th. (1970). Enzyme variability in the *Drosophila willistoni* group. I. Genetic differentiation among sibling species, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 67, 225-232.
- Ayala, F. J., y Tracey, M. L. (1974). Genetic differentiation within and between species of the *Drosophila willistoni* group, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 999-1003.
- Ayala, F. J., Tracey, M. L., Hedgecock, D., y Richmond, R. C. (1974). Genetic differentiation during the speciation process in *Drosophila*, *Evolution*, 28, 576-592.
- Ayala, F. J., Barrio, E., y Kwiatowski, J. (1996). Molecular clock or erratic evolution? A tale of two genes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 11729-11734
- Ayala, F. J., y Cela-Conde, C. J. (2017). *Processes in Human Evolution. The journey from early hominins to Neanderthals and modern humans*. Oxford University Press.
- Bateson W. (1909). *Mendel's principle of heredity*. Cambridge University Press.
- Benton, M. J., y Ayala, F. J. (2003). Dating the Tree of Life, *Science*, 300, 1698-1700.
- Cela-Conde, C. J., y Ayala, F. J. (2017a). The Advent of Biological Evolution and Humankind: Chance or Necessity?, In: M. Tibayrenc and F.J. Ayala (eds.). *On Human Nature. Biology, Psychology, Ethics, Politics, and Religion* (pp. 3-15). Academic Press.
- Cela-Conde, C. J., y Ayala, F. J. (2017b). Science and Technology in Human Societies: From Tool Making to Technology. In: M. Tibayrenc and F.J. Ayala

- (eds.). *On Human Nature. Biology, Psychology, Ethics, Politics, and Religion* (pp. 729-755). Academic Press.
- Crow, J. F., y Kimura, M. (1970). *An introduction to population genetics theory*. Blackburn Press.
  - Dobzhansky, Th. (1970). *Genetics of the Evolutionary Process*. Columbia University Press.
  - Escalante, A. A., y Ayala, F. J. (1994). Phylogeny of the malarial genus *Plasmodium*, derived from rRNA gene sequences, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 11373-11377.
  - Escalante, A.A., Lal, A .A., y Ayala, F. J. (1998). Genetic Polymorphism and Natural Selection in the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*, *Genetics*, 149, 189-202.
  - Felsenstein, (1971). On the biological significance of the cost of a gene substitution, *Amer. Natur.*, 105, 1-11.
  - Fisher, R. A. (1918). The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance, *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 53, 399-433.
  - Fisher, R. A. (1930). *The Genetical Theory of Natural Selection*, Clarendon Press.
  - Ford, E. B. (1965). *Genetic polymorphism*, MIT Press.
  - Gaut, B. S., Muse, S. V., Clark, W. D., y Clegg, M. T. (1992). Relative rates of nucleotide substitution at the *rbcl* locus in monocotyledonous plants, *J. Molec. Evol.*, 35, 292-303.
  - Haldane, J. B. S. (1932). *The Causes of Evolution*, Longmans, Green & Co.
  - Haldane, J. B. S. (1949). Disease and evolution. *Ricerca Science Supplement*, 19, 3-10.
  - Harris, H. (1966). Enzyme polymorphisms in man. *Proc. Roy. Soc. Ser.B.*, 164, 298-310.
  - Hu, W., Hao, Z., Du, P., Vincenzo, F. D., Anzi G., Cui, J., Fu, Y-X., Pan, Y-H., y Li, H. (2023). Genomic inference of a severe human bottleneck during the Early to Middle Pleistocene transition, *Science*, 381, 979-984.
  - Hunter, R. L., y Markert, C. L. (1957). Histochemical demonstration of enzymes separated by zone electrophoresis in starch gels, *Science*, 125 (3261), 1294-1295.
  - Kimura, M. (1968). Evolutionary rate at the molecular level, *Nature*, 217 (5129), 624-626.
  - Kimura, M., y Ohta, T. (1971). *Theoretical Aspects of Population Genetics*. Princeton University Press.
  - Lewontin, R. C. (1974). *Genetic Basis of Evolutionary Change*. Colombia University Press.
  - Muller, H. J. (1950). Our load of mutations, *Am. J. Hum. Genet.*, 2, 111-76.

- Ohta, T. (1971). Associative overdominance caused by linked detrimental mutations, *Genet. Res.*, 18, 277-286.
- Popper, K. (1959). *The logic of Scientific Discovery. The logic of scientific discovery. Central Works of Philosophy v4: Twentieth Century.*
- Provine, W. B. (1971). *The Origins of Theoretical Population Genetics.* University of Chicago Press.
- Richter, D., Grün, R., Joannes-Boyau, R., Steele, T. E., Amani, F., Rué, M., Fernandes, P., Raynal, J.-P., Geraads, D., Ben-Ncer, A., Hublin, J.-J., y McPherron, S. P. (2017). The age of the hominin fossils from Jebel Irhoud, Morocco, and the origins of the Middle Stone Age, *Nature*, 546 (7657), 293-296.
- Ritland, K., y Clegg, M. T. (1987). Evolutionary analysis of plant DNA sequences, *Amer. Natur.*, 130, S74-S100.
- Rodriguez-Trelles, F., Tarrío, R., y Ayala, F. J. (2001). Erratic overdispersion of three molecular clocks: GPDH, SOD, and XDH, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 11405-11410.
- Schrödinger, E. (1944). *What is life?* Cambridge Univ Press.
- Seddon, C. (2022). *Humans from the Beginning.* Glanville Publications.
- Sriram, S., Mallick, S., Patterson, N., y Reich, D. (2016). The combined landscape of Denisovan and Neanderthal ancestry in present-day humans, *PLOS Genet.*, 26, 1241- 1247.
- Tibayrenc, M., y Ayala, F. J. (2000). Molecular epidemiology and evolutionary genetics of pathogenic microorganisms: analysis and interpretation of data, In: R.C.A. Thompson, (ed.). *Molecular Epidemiology of Infectious Diseases* (pp. 20-29). Arnold.
- Wright, S. (1931). Evolution in Mendelian Populations, *Genetics*, 16, 97-159.
- Zuckerkandl E., y Pauling, L. (1966). Evolutionary Divergence and Convergence in Proteins, In V. Bryson, H. Vogel (eds.). *Evolving Genes and Proteins* (pp. 97-166). Academic Press.