

# International Journal of Biological and Natural Sciences

## DISTANCIA AL AZAR DE DINUCLEÓTIDOS Y DISEÑO INTELIGENTE GENERALIZADO

---

*Carlos Y Valenzuela*

Programa de Genética Humana. Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
Orcid ID 0000-0002-2235-1050

All content in this magazine is licensed under a Creative Commons Attribution License. Attribution-Non-Commercial-Non-Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).



**Resumen:** El debate Evolución Orgánica desde el modelo Darwin-Wallace y Diseño Inteligente parece interminable. Planteo que es una discusión originada por conceptos y realidades imprecisamente formuladas o erróneas. El diseño inteligente ha sido propuesto precisamente por Platón, Newton, Laplace, Einstein y otros como concepción general del determinismo en la evolución universal. Puede plantearse ambiguamente en inglés, pero no en español ya que design en inglés incluye dos significados distintos en español: diseño que es un dibujo o modelo (drawing, model) y siempre es inteligente y designio que es voluntad intencionada de alguien o algo para que algo sea realizado (will, intention, objective). Definiendo evolución como la serie de transformaciones concretas (idiográficas) concatenadas y determinadas o condicionadas de las posteriores por las anteriores concluimos que la evolución y la información que implica tiene que estar determinada desde siempre; de no ser así debe haber una fuente de información oscura que se está entregando constantemente ¿por quién o qué y desde dónde? En el estudio de la evolución molecular dejando todas las investigaciones de secuencias nucleotídicas estudié la distribución de nucleótidos (bases) en genomas probando la distribución neutral o selectiva. El estudio de dinucleótidos de las dos bases separadas por 0, 1, 2 ... sitios nucleotídicos demostró prácticamente que nada es neutral en la evolución. Una base en genomas procariontes co-evoluciona con otra que puede estar separada por 6.000 y en eucariontes por 15.000.000 de sitios nucleotídicos. Las probabilidades encontradas que estas distribuciones sean al azar pueden ser inferiores a  $10^{-1.000.000}$  lo que muestra que estos cromosomas estaban determinados desde el Big-Bang o antes. Este resultado confirma los planteamientos de Platón, Newton, Laplace o Einstein. El diseño inteligente es la evolución

misma y la evolución es el mejor diseño inteligente puesto que produjo la inteligencia humana que puede plantearse este pseudo-dilema.

## INTRODUCCIÓN

El debate entre la evolución desde la teoría sintética y desarrollo posterior y la proposición de diseño inteligente ha recibido nuevos impulsos y parece seguir indefinidamente. El dilema es si el universo ha sido creado por un ser trans-materio-energético que ha determinado desde el origen las formas existentes y en ellas todas las especies y también los seres inanimados, o por la evolución entendida como proceso principalmente de mutación-selección-deriva. Este dilema puede plantearse bien en inglés. En castellano no tiene ningún sentido de debate. En inglés existe una sola palabra "design" para significar dos muy distintas en castellano: designio (will, intention, plan) que es la voluntad de alguien o algo que determina un hecho; diseño (drawing, model) que es una configuración que se reconoce como tal. Diseño inteligente es una trivialidad, siempre lo es desde que puede reconocerse una configuración integrada en sus partes. Designio inteligente implica preguntar: designio de quien o de que y puede ser inteligente o no; en general es un designio de la divinidad, pero puede ser de cualquiera autoridad o del universo per se. Este trabajo sigue a dos presentaciones en congresos realizados en Chile al respecto [1, 2].

Precisemos evolución para aclarar el debate. Evolución es el proceso que ha producido y va produciendo seres similares y diferentes originados de los seres o procesos anteriores. Así, la evolución orgánica se debe a que en los seres vivos determinados por sus genoma-ambientes se producen mutaciones que dan variabilidad a sus descendientes, que también conservan caracteres similares a ellos.

Estas variaciones son seleccionadas o varían por simple azar y dada una reproducción diferencial van produciendo variabilidad que conserva similitudes. Entonces, la evolución es una serie concatenada de eventos de herencia con variación (concepto Darwiniano original) que por selección elimina parte de la variación y permite la permanencia y reproducción de otra parte de esa variación y se agregan algunas variaciones azarosas. Queda clara la pregunta a discutir, que no es tan solo sobre configuraciones actuales sino la determinación y origen de la serie de eventos mutacionales, selectivos y azarosos que han configurado al universo que conocemos. Está claro que estos eventos o estaban determinados desde el origen o toda eternidad (un universo eternamente existente sin origen) o no lo estaban y entonces a la existencia del universo se ha ido agregando algo que lo configura en cada momento. O la información para el desarrollo de estos eventos evolutivos ha estado siempre o se ha agregado como información oscura a medida que aparece ¿Cuál es el origen de esa información universal? Queda claro que el diseño llamado inteligente es este proceso secuencial y entonces es la evolución misma. La evolución es el diseño más inteligente que conocemos, ya que por ella se ha llegado al cerebro humano y a su inteligencia que se puede preguntar si la evolución ha ocurrido de esta o de otra manera. De hecho, la inteligencia es un carácter adaptativo y se tiene incluso heredabilidad. El debate se desvanece porque es subsumido en el determinismo generalizado ¿Está todo determinado desde su origen o desde toda eternidad (siempre)? Sin escamotear el problema ni desde la Teología, ni desde la Filosofía, ni desde la Ciencia, ni desde el sentido común diremos que la humanidad y la ciencia tienen solo dos respuestas: 1) Hay un ser superior trans-materio-energético que originó y mantiene el

universo y toda existencia, con a su vez dos versiones; I) este ser superior es trascendente a la materia-energía (u otra existencia similar) como en el caso de las religiones Abrahámicas Judaísmo, Cristianismo e islamismo, II) este ser superior y toda existencia son co-existentes y toda existencia es emanación del ser superior como en el caso del Hinduismo. 2) No hay tal ser superior y el universo y toda existencia son en sí mismos autosuficientes en su origen y mantención, algo así como la autopoiesis de Maturana y Varela (teológicamente es Panteísmo). Dios es el impensable por definición, entonces debemos adelantar una definición operacional de al menos características de Dios en relación con nuestro problema. Dios es aquello, o aquel, o el ser que originó, fundamenta, mantiene, desarrolla y eventualmente extingue el universo (o la existencia).

El lector puede estar inquieto además que no puedo entrar en más especificaciones teológicas, filosóficas o del sentido común. Se entronca este dilema con la evolución orgánica. La discusión entre la teoría sintética de la evolución (agregando la epigenética, evolución puntuada, simbiogénesis etc.) y la teoría neutral más la casi neutral de la evolución también parece ser un debate sin término ya que se utilizan conceptos sin fundamento en la realidad o no demostrados como fijación neutral, destino de alelos, pan-selección y otros [3-6]. Por este motivo decidí estudiar la evolución selectiva o neutral directamente de la distribución de nucleótidos o bases en los genomas o segmentos genómicos (cromosomas). Me pregunté si las bases nucleotídicas (A, T, G y C) estaban distribuidas al azar en un segmento de ADN o cromosoma. El resultado fue que su distribución era tan lejana a la neutralidad o azar que las teorías neutral y casi neutral de la evolución no podían mantenerse [1-6]. Para confirmar este resultado inicié el estudio de dinucleótidos

cuyas bases estaban separadas por 0, 1, 2, ... K sitios nucleotídicos olvidando todo lo que se sabe de estructuras nucleotídicas codificantes o no, organizaciones como centrómeros, télómeros, ADN simple o repetitivo y todo lo que se sabe de la organización del genoma. Una vez obtenido el conjunto de dinucleótidos separados por K sitios estudié la distancia al azar o neutralidad de esos dinucleótidos por una prueba de contingencia de la distribución de las bases del primer nucleótido o río arriba en relación a las bases del segundo nucleótido o río abajo por una prueba de  $\chi^2$ . Este estimador mide la distancia a la neutralidad. Los resultados indicaron distancias enormes a la neutralidad cuyas probabilidades en grandes cromosomas eran incluso inferiores a  $10^{-1.000.000}$ . Por otra parte, esta distancia resultó periódica con periodo 3 en procariontes y eucariontes pequeños y con periodo 2 y 6 en cromosomas humanos. Esto demostraba que la evolución neutral y casi neutral son imposibles.

## GENOMAS Y MÉTODOS

Los genomas se obtienen de GenBank (trabajos citados para su número de acceso). Las bases de estos genomas se leen y se construyen los conjuntos de dinucleótidos cuyas bases están separadas por 0, 1, 2, ... K sitios nucleotídicos. En cada conjunto se estudia la lejanía a la neutralidad por una prueba  $\chi^2$  que entrega un valor para cada nucleótido y para la suma de los 16 valores una prueba del total. Se calcula el valor para cada nucleótido como  $[(Obs_i - Exp_i)^2 / Exp_i]$ , donde  $Obs_i$  es el número de dinucleótidos observados del nucleótido i (de 1 a 16) y  $Exp_i$  es el número esperado de ese nucleótido.  $Exp$  se calcula multiplicando la frecuencia de la primera base por la frecuencia de la segunda base y por el número total de dinucleótidos. La suma de los valores es el  $\chi^2$  total. El  $\chi^2_1$  para cada nucleótido tiene un grado de libertad

y su valor para una significación mínima de 0,05 es 3,84; el  $\chi^2_9$  total tiene 9 grados de libertad y el valor para la significación mínima o probabilidad = 0,05 es 17. La determinación de la distancia a la neutralidad clasifica a cada dinucleótido en 16 grados según el valor del  $\chi^2_1$ ; según su coeficiente de selección y según el signo de selección, lo que se consigna en las columnas de una matriz que en sus filas tiene la separación ( $Sep = K$ ). De esta matriz se obtienen los valores para los análisis más complejos. El coeficiente de selección y su signo se obtienen de  $[(Obs_i - Exp_i) / Exp_i]$  que es una expresión lineal.

El diseño inteligente se examina a través de la historia previa a la discusión actual para no caer en una circularidad metodológica.

## RESULTADOS

### RESULTADOS EN INVESTIGACIÓN DE TEXTOS EN LA HISTORIA

En lo siguiente el diseño inteligente desde la noción anglosajona (design)

**El diseño inteligente en Platón** que dice en el Timeo [7] "... Que Dios inventó la visión para nosotros y nos hizo presente de ella para que contemplando los cursos de la inteligencia en el firmamento, los pudiésemos trasladar a los movimientos de nuestro propio pensamiento, de la misma naturaleza que aquellos en tanto lo pueden ser lo perturbable y lo imperturbable, y para que tras su indagación minuciosa y una vez efectuado el cálculo de su justo caminar como corresponde a su esencia, ordenemos a imitación de los cursos circulares, libres de todo error en Dios, los de nosotros mismos" (6 Boshenski). En mi opinión este es uno de los párrafos más claros, profundos, hermosos y éticos que se haya escrito.

**El diseño inteligente en Einstein.** En su discusión con Heisenberg sobre la imposibilidad de determinar la posición y momento (velocidad) de una partícula sin

error, Einstein habría escrito a Bohr “La teoría produce un buen caso, pero no nos acerca al secreto del Viejo. Estoy del todo convencido que *Él* no juega a los dados” (múltiples accesos en internet). El universo es determinista para Einstein, pero ¿quién o cómo se determina? El origen de la nomología (leyes de la naturaleza) y de la idiografía (propiedades, posiciones, características de las partículas y de los campos) queda sin determinar y no se quiere preguntar por ello.

**El diseño inteligente en Newton I** [8] “Cuando escribí mi Tratado acerca de nuestro Sistema, puse un ojo sobre tales Principios de manera que pudiesen servir a los hombres cuando consideran la creencia de una Deidad (Deity), y nada me regocija más que ver que es útil para tal propósito ... Pero, aunque esos cuerpos puedan continuar con sus órbitas por las meras leyes de la gravedad, en modo alguno podrían haber adquirido a partir de esas leyes la posición regular de las órbitas mismas ... Por lo tanto, para hacer este Sistema, con todos sus movimientos, se requirió una Causa que entendió y comparó las cantidades de materia en los diversos cuerpos del sol y planetas, y las fuerzas gravitacionales resultantes de aquellos; las diversas distancias de los planetas ... se demuestra que la Causa no es ciega ni fortuita, sino muy bien instruida en Mecánica y Geometría ... Finalmente, no veo nada de extraordinario en la inclinación del eje de la Tierra para probar una Deidad (Deity), salvo que usted lo presentará como un plan para el invierno y verano, y para hacer la Tierra habitable en los Polos; ... determinadas con la misma ruta con los movimientos anuales y mensuales, ellos parecen ajustar esa armonía en el Sistema que, como expliqué arriba, fue el Efecto de una Elección más bien que del Chance...”. trae Newton un problema que está aclarado: los planetas, dice, se mueven en sus orbitas por una causa que conoce las leyes gravitacionales (introduce la Deidad).

Algunos dicen las partículas y los planetas se mueven u obedecen las leyes de la mecánica incluida la cuántica. Los planetas no obedecen nada, tienen en sí mismo esas regularidades que surgen de su constitución, es decir, los planetas hacen las leyes gravitacionales como los cromosomas hacen las leyes de Mendel. ¿Cómo sabe cualquier elemento del universo cual es o debe ser su comportamiento? Lo tiene en sí mismo desde toda eternidad o desde su nacimiento. La respuesta es la mismo o alguien le puso esos comportamientos o lo tienen desde sí mismos y siempre. **El diseño inteligente en Newton II** [8] “Pues Fortuna no es una entidad real (real entity) ni una esencia física (physical essence), sino una mera significación relativa, denotando sólo esto: que una cosa de la cual se dice que ocurre por Fortuna (to fall out by Fortune), fue realmente efectuada por Causas materiales necesarias, pero la Persona con respecto a la cual se llama Fortuna, era ignorante de aquellas causas o sus propensiones (tendencias), y no concibió ni previó un tal efecto ... Pero afirmar que el Mundo fue hecho fortuitamente, es tanto como decir que antes que el mundo fuese hecho, había algún Agente Inteligente o Espectador (Intelligent Agent or Spectator), quien diseñando hacer otra cosa, o esperando que alguna cosa se hiciera con los Materiales del Mundo, habrían algunos movimientos y tendencias ocultas y desconocidas en la Materia, las que mecánicamente formarían el Mundo junto a su diseño o expectación ...” Cabe decir que Fortuna, Chance son ocupadas con matices distintos para lo que ahora decimos azar. Es claro que para Newton y Einstein el azar como determinante de los procesos naturales no existe sino es una aproximación gnósica (intelectual o mal dicha racional) para procesos que ocurren influidos por factores múltiples que no conocemos pero que tratamos probabilísticamente. Tiramos una moneda al aire, proceso que es totalmente

determinístico, pero no sabemos el resultado porque hay múltiples factores distintos en juego que lo determinan. Si sabemos cómo empezó con cara o sello arriba y el número de medios giro que hizo el resultado es 100% determinado: número par de medios giros igual al comienzo, número impar de medios giros distinto al comienzo. A qué se debe que dio un número par o impar de medios giros es otro problema también determinístico.

**Diseño inteligente en Laplace I [8]:** “Una inteligencia que, por un instante dado, conociera todas las fuerzas que animan la naturaleza y la situación respectiva de los seres que la componen; si además fuera tan basta para someter estos datos al Análisis, abrazaría en una misma fórmula los movimientos de los más grandes cuerpos del universo, así como del más ligero átomo: nada sería incierto para ella, y tanto el porvenir como el pasado estarían presentes ante sus ojos ... Todos sus esfuerzos en la búsqueda de la verdad tienden a acercarlo sin cesar a la inteligencia que acabamos de concebir, la cual, sin embargo, estará siempre infinitamente alejada. Esta tendencia, propia de la especie humana, es la que lo hace superior a los animales, y sus progresos en estas materias distinguen a las naciones y los siglos, y representan su verdadera gloria ... Siendo que cada evento está determinado en virtud de las leyes generales de este universo, dicho evento es probable sólo relativamente a nosotros... Pero la ignorancia de las diferentes causas que concurren en la producción de los eventos, y su complicación, junto a la imperfección del Análisis ...” Fama tiene Laplace de ser un ateo o agnóstico, pero este párrafo lo caracteriza por ser un creyente completo. Acepta que todos los movimientos de la naturaleza se producen por fuerzas (concedamos energía, leyes, nomología, etc.) y por posiciones previas (idiografía, contingencias, historia previa) que son inteligentes puesto que solo

una inteligencia podría conocerlas. Pero esa inteligencia entonces está implícita en el universo la conozca o no el ser humano. El ser inteligente de Laplace ¿existe? Evidentemente sí y él lo confiesa implícitamente. El resto es Newton II. **Diseño inteligente en Laplace II** “... En la imposibilidad de conocerlas, ha buscado una manera de liberarse determinando sus diferentes grados de verosimilitud, de manera que debemos a la debilidad del espíritu humano una de las teorías más delicadas y más ingeniosas de la Matemáticas, a saber la ciencia del azar o de las probabilidades... Consideramos una cosa como el efecto del azar cuando no ofrece a nuestros ojos nada de regular, o que anuncie un diseño, y que nosotros ignoramos las causas que lo produjeron. El azar no tiene, por tanto, ninguna realidad en sí mismo: es sólo un término propio para designar nuestra ignorancia sobre la manera en que diferentes partes de un fenómeno se coordinan entre sí y con el resto de la Naturaleza...” Es Newton II, pero ahora está la teoría de probabilidades y el concepto de azar está maduro, para decir que no existe. Se equivoca al decir que el azar es irregular y si quiere decir que toda irregularidad es azarosa. El azar tiene un comportamiento estocástico regular perfecto. El clima los cataclismos y la historia parecen irregulares, muchas veces impredecibles, pero no son azar. Confundir contingencia con azar es un error capital.

## RESULTADOS CON DINUCLEÓTIDOS

La Tabla 1 (tomada parcialmente de [5]) muestra la descripción de los valores de  $\chi^2_1$  como medida de distancia a la neutralidad de un dinucleótido, en este caso, el más significativo de los 16 y el  $\chi^2$ , para el total. Tomé el genoma de *Metanobrevibacter smithii* archaea que vive en el intestino humano y el cromosoma 21 humano para indicar los

Sep	<i>M. smithii</i>			Human Ch21		
	$\chi^2_9$	1°DN	$\chi^2_1$	$\chi^2_9$	1°DN	$\chi^2_1$
1	45,469.3	CG(-)	13,210.2	1,885,266.8	CG(-)	882,286.7
2	17,658.5	CG(+)	7,962.4	<b>524,989.7</b>	AA(+)	108,841.0
3	17,489.1	<b>CC(+)</b>	<b>5,905.4</b>	143,071.9	GG(+)	30,632.7
4	5,333.5	CG(-)	1,125.0	<b>223,073.3</b>	AA(+)	36,261.4
5	4,734.2	GC(-)	1,125.0	130,240.9	CC(+)	21,195.2
6	13,978.8	<b>CC(+)</b>	5,220.7	232,327.6	CC(+)	46,338.4
7	4,204.9	GC(+)	1,147.2	137,408.0	GG(+)	36,654.3
8	2,683.6	CG(+)	988.2	<b>200,806.8</b>	GG(+)	35,345.5
9	16,230.4	<b>CC(+)</b>	<b>4,805.5</b>	168,931.2	GG(+)	38,267.5
10	3,621.9	GC(+)	1,247.9	<b>179,941.9</b>	CC(+)	30,987.9
11	3,181.3	CG(+)	1,100.9	97,021.9	AA(+)	12,523.8
12	18,816.5	<b>CC(+)</b>	5,921.3	172,146.7	TT(+)	28,086.2
13	2,913.5	GC(+)	1,104.4	118,939.4	TT(+)	21,745.2
14	3,830.5	CG(+)	1,487.8	<b>140,757.2</b>	AA(+)	25,256.0
15	14,486.0	<b>CC(+)</b>	<b>4,624.5</b>	108,724.8	CC(+)	19,839.1
16	3,208.5	GC(+)	1,196.6	<b>125,307.4</b>	AA(+)	17,579.7
17	3,015.7	CG(+)	1,130.7	73,618.5	CC(+)	10,267.1

Tabla 1 Interacciones internucleotídicas medidas por un test de  $\chi^2$  en dinucleótidos. Genoma de *M. smithii* y cromosoma 21 humano.  $\chi^2_9$  para el total;  $\chi^2_1$  para el dinucleótido específico.

1° DN = Dinucleótido más significativo ; K + 1 = número de separaciones +1 Las periodicidades del valor de los  $\chi^2$  son evidentes.

valores enormes de distancia a la neutralidad y la evidente periodicidad de ese valor (con negro el valor mayor entre dos menores). Observamos en la tabla que los  $\chi^2_9$  para *M. smithii* son siderales ya que la significación estadística al 0,05 se encuentra con un valor de 16,9 y tenemos valores todos superiores a 2 mil, el mayor es 45,469.3 cuya probabilidad no está en las tablas o programas de cálculo. Una aproximación por la distribución Gaussiana aceptando el número de desviaciones típicas (la desviación típica es en  $\chi^2_9$ ,  $2\text{xg.l.} = 18$ , el promedio es  $9 = \text{a los g.l.}$ ) sobre el promedio y un decimal cada dos desviaciones típicas, nos da para *M. smithii*  $\chi^2_9 = 45.469,3$ ,  $P = 10^{-5.357,5}$  y en el caso del ser humano El  $\chi^2_9 = 1.885.266,8$ ,  $P < 10^{-530.762,1}$ , no hay tiempo ni siquiera desde el Big-Bang para producir esta estructura tan

improbable.

## DISCUSIÓN

Si no supiésemos las opiniones de Platón, Newton, Laplace y Einstein y solo analizáramos los dinucleótidos en *M. smithii* y el cromosoma 21 humano deberíamos llegar a la conclusión que estos cromosomas o la información para construirlos estaba presente en el Big-Bang o antes o ha estado siempre presente ¿Cuál es el origen de esta información si en el Big-Bang donde no había energía ni potencial ni cinética (todo estaba concentrado en un punto inmóvil) ni espacio ni tiempo? Dos posibles respuestas: ha sido siempre así u omnipresente (autopoyesis de la existencia), o un ser trans-materio-energético (religiones Abrahámicas y otras), o un ser que comprende como emanación la materia-

energía (hinduismo) lo ha producido. Como Chile es cuna de Maturana y Varela, cabe decir que discutimos el tema con Maturana, que nunca aceptó que el universo fuera autopoyético. La evidencia es conclusiva y no he encontrado ningún análisis que plantee otras alternativas. Es curioso que el científico haga ciencia hasta un determinado nivel de preguntas y cuando estas deslindan con planteamientos filosófico o teológicos no las considere científicas cuando es ahí donde empieza la ciencia profunda de más nivel. Mis citas son auto-referentes porque no he encontrado otro investigador en el tema. Es fuerte decir que la teoría neutral y la casi-neutral son teorías mal construidas y más fuerte aún demostrar que el dilema diseño

inteligente vs evolución orgánica se instala simplemente porque no se han definido operacionalmente y conceptualmente los términos que se utilizan (como Dios, designio, diseño, evolución, etc.). Mis ideas, y yo soy el primero en plantear, a su vez tienen críticas sustantivas que yo ya estoy trabajando, pero es lamentable que como no están aceptadas (desde hace más de 30 años) la comunidad científica no pueda ir más allá y así acelerar la ciencia de la evolución.

## CONCLUSIÓN

Este trabajo, su crítica y todo lo que se haga al respecto de él estaba ya presupuestado desde el Big-Bang o antes.

## REFERENCIAS

1. Valenzuela CY. Interacciones y periodicidades nucleotídicas no-neutrales ;Prueba de un meta-diseño inteligente? LIX Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Chile; X Reunión Anual de la Sociedad Chilena de Evolución; XXVII Reunión anual de la Sociedad de Botánica de Chile. Concón, Chile, 8 al 10 de noviembre de 2016.
2. Valenzuela CY. Interacciones y periodicidades dinucleotídicas no-azarosas y diseño inteligente generalizado. XVII Congreso Latinoamericano de Genética, XLVII Congreso Argentino de Genética, LII Reunión Anual de la Sociedad de Genética de Chile, VI Congreso de la Sociedad Uruguaya de Genética, V Congreso Latinoamericano de Genética Humana y V Simposio Latinoamericano de Citogenética y Evolución (ALAG/2019). Mendoza, Argentina, 6-9 de octubre de 2019.
3. Valenzuela CY. Foundational errors in the Neutral and Nearly-Neutral theories of evolution in relation to the Synthetic Theory. Is a new evolutionary paradigm necessary? Biol Res. 2013;46:101-119. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602013000200001>
4. Valenzuela CY. The structure of selective dinucleotide interactions and periodicities in *D melanogaster* mtDNA. Biol Res. 2014;47:1-12. <https://doi.org/10.1186/0717-6287-47-18> PMID: 25027717
5. Valenzuela CY. Selective intra-dinucleotide interactions and periodicities of bases separated by K sites: a new vision and tool for phylogeny analyses. Biol Res. 2017;50:3-16. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0112-0>
6. Valenzuela CY. Neutral illusions, selective nightmares and autopoietic madness. Rev Chil Hist Nat. 2010;83:497-500.
7. Bochenski IM. Historia de la lógica formal. Ed. Gredos. Madrid, 1985. Pp 45.
8. San Martín E. Todo es efecto de un diseño no del chance. Ed. AYUN, Santiago, Chile. 2005. (se encuentra on line).