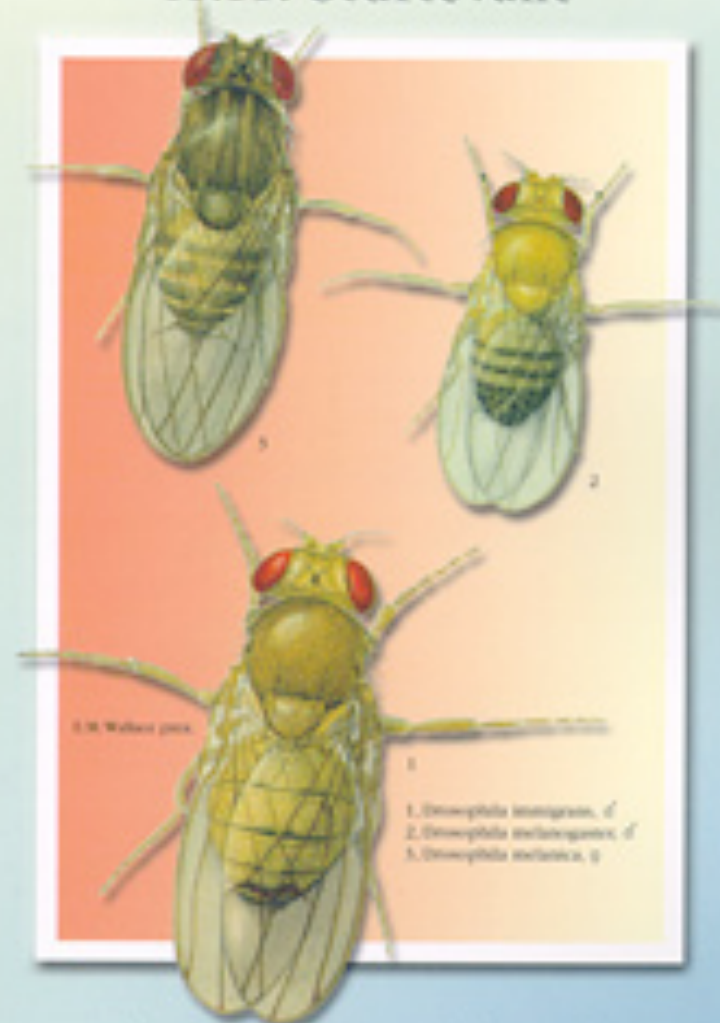


A History of Genetics

A.H. Sturtevant



with an introduction and afterword by
E.B. Lewis



Cold Spring Harbor Laboratory Press

ESP

Electronic Scholarly Publishing Project

Una Historia de la Genética

Una Historia de la Genética

A. H. Sturtevant

Thomas Hunt Morgan

Professor of Biology, Emeritus

California Institute of Technology

Con una introducción por Edward B. Lewis

Contenido

Nota de los editores	
Introducción	
Prefacio del autor	
1 Antes de Mendel	
2 Mendel	
3 1866 a 1900	
4 El redescubrimiento.....	
5 Genes y Cromosomas	
6 Ligamiento.....	
7 El "Cuarto de las Moscas"	
8 Desarrollo del Trabajo con Drosophila	
9 La Genética de la Variación Continua	
10 Oenothera.....	
11 Mutación.....	
12 Mapas Citológicos y la Citología del Sobrecruzamiento..	
13 Determinación del Sexo	
14 Efecto de Posición	
15 Genética e Inmunología	
16 Genética Bioquímica	
17 Genética de Poblaciones y Evolución	
18 Protozoos.....	
19 Efectos Maternos.....	
20 La Genética del Hombre	
21 Consideraciones Generales	
Apéndice A: Cronología	
Apéndice B: Pedigrís Intelectuales	
Bibliografía	
Índice	
Epílogo: Recordando a Sturtevant.....	

Nota de los Editores

Este libro es especial en varios aspectos bastante diferentes. Publicado inicialmente por Alfred Sturtevant en 1965, es uno de los pocos relatos existentes sobre los primeros días de la genética hecho por alguien que estuvo allí - las verdades de un reportero más que de un historiador. Sturtevant fue uno de los componentes del experto trío de estudiantes de Thomas Hunt Morgan, y aunque su nombre puede resonar menos entre los científicos actuales que los nombres de sus colegas Bridges y Muller, su clara inteligencia y sus amplios intereses científicos hacen que su libro tenga un alcance de una profundidad y un interés excepcionales. Duró poco. Apareció una segunda impresión en 1967. Tres años más tarde murió Sturtevant, y un número creciente de copias de su libro fueron confinadas en las estanterías de las bibliotecas y en librerías de viejo a medida que crecía el dominio de los conceptos y técnicas de la biología molecular en el campo de la genética.

Esta edición reimpressa tiene sus orígenes en dos iniciativas independientes. Promovida por colegas del equipo científico, la Cold Spring Harbor Laboratory Press ha republicado en años recientes dos libros que no se reimprimían desde hace mucho tiempo que tienen interés histórico y que siguen teniendo relevancia científica: *The Biology of Drosophila* por Milislav Demerec y *The Structure and Reproduction of Corn* por Theodore Kiesselbach. La respuesta a estos volúmenes fue cálida y alentadora, de tal manera que cuando se sugirió la idea de revivir el clásico libro de Sturtevant, estuvimos entusiasmados, particularmente cuando se indicó que el estudiante de Sturtevant y reciente ganador del premio Nobel, Edward Lewis, podría ser persuadido para escribir una nueva introducción del libro. El Dr. Lewis, amablemente, estuvo de acuerdo en realizar esa tarea y la realizó rápidamente y bien. Sin embargo, la rápida velocidad de crecimiento y expansión actuales dentro de la Press hicieron que el ímpetu del proyecto se ralentizara, ya que el proyecto no tenía la urgencia de libros con los últimos resultados de investigaciones que son nuestro producto típico.

Independientemente, Robert Robbins, un biólogo transformado a informador científico con un interés ampliamente demostrado, tanto en la historia de la ciencia, como en la tecnología de la publicación, llegó a estar interesado en hacer que el libro volviera a la imprenta. Intrigado por las posibilidades de la información colgada en la red, había establecido el Electronic Scholarly Publishing Project, un archivo de libros y artículos interesantes desde el punto de vista histórico disponible de forma que explota al máximo las grandes ventajas de la publicación online - publicaciones basadas en textos completos, links a otras fuentes de información electrónica, y anotación personal del

Una Historia de la Genética

documento almacenado. El proyecto ESP dedica un énfasis especial a trabajos relacionados con los inicios de la genética clásica.

El deseo de Robbins de añadir el libro de Sturtevant a este archivo le llevó primero a la familia Sturtevant, más tarde a Ed Lewis, y a continuación al propio Cold Spring Harbor Laboratory, con el resultado de que el Electronic Scholarly Publishing Project y la Cold Spring Harbor Laboratory Press llegaron al acuerdo de producir el libro conjuntamente, con una versión online y otra impresa que aparecerían simultáneamente.

El resultado es el libro que usted tiene en sus manos. Junto al libro físico, hemos producido también una página web asociada con el proyecto. En ese sitio, los lectores pueden obtener versiones electrónicas de muchos de los artículos clave discutidos por Sturtevant, incluido el artículo propio de Sturtevant "The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association", que contiene el primer mapa genético de la historia. La página web del libro puede verse en <http://www.esp.org/books/sturt/history>.

La asociación entre la Cold Spring Harbor Laboratory Press y el Electronic Scholarly Publishing Project es un experimento, uno de los muchos que se están realizando en esta era de nuevos paradigmas en la publicación. Es nuestra esperanza el que esta combinación "print-online" suponga para el lector la posibilidad de disponer de lo mejor de los dos medios, como un vehículo de un trabajo excepcional de enseñanza que merece el reconocimiento por parte de una nueva generación de científicos.

Estamos encantados de que este libro aparezca en el año 2000 - un año con una especial significación para la genética y para el estudio de *Drosophila melanogaster*. Este es el 100 aniversario de la fundación de la genética moderna con el redescubrimiento del trabajo de Mendel, y es el año en el que se ha obtenido la secuencia completa del DNA del genoma de *Drosophila*. La mosca de la fruta está aún en el centro de la investigación en genética, tal como estaba cuando Sturtevant empezó a trabajar en el "Cuarto de las Moscas" en la Universidad de Columbia.

John R. Inglis
Cold Spring Harbor Laboratory Press
Robert J. Robbins
Electronic Scholarly Publishing Project

Introducción

La reimpresión de este libro clásico proporciona a los estudiantes una de los pocos trabajos analíticos autorizados que tratan de la historia inicial de la genética. Los que tuvimos el privilegio de conocer a Sturtevant y trabajar con él, nos vimos muy favorecidos al oír de primera mano sus relatos sobre esta historia tal como él los conocía y, en muchos casos, los había experimentado. Afortunadamente, Sturtevant los juntó todos en este libro.

En su prefacio del libro, Sturtevant hace una lista de las personas que él conoció personalmente y que fueron artífices principales en ese campo, además de los que ocuparon el famoso cuarto de las moscas (Capítulo 7) de la Universidad de Columbia. Como resultado, la mayor parte de la historia está basada tanto en contactos directos como en la revisión crítica y académica de la literatura de la genética y la citología.

Sturtevant estuvo claramente presente en la creación de la genética moderna, si se data a partir de 1910 cuando Morgan comenzó a trabajar con *Drosophila*. De los tres estudiantes de Morgan - Sturtevant, Bridges y Muller - Sturtevant era el más indicado para escribir la historia debido a su extraordinaria memoria, su conocimiento de casi todos los aspectos de la biología, y una aguda habilidad analítica que se extendía no sólo a su trabajo experimental sino a trazar la historia de las ideas subyacentes.

Sturtevant fue un avezado escritor y una autoridad en muchos de los temas que abarca. Siendo estudiante de segundo año en el college, dedujo el orden lineal de los genes. Más tarde, postuló la existencia de inversiones y duplicaciones antes de que se verificaran citológicamente. Sturtevant estaba especialmente interesado en cómo los genes producen sus efectos y, consecuentemente, fue el padre de un campo que ahora se denomina genética del desarrollo. En este área, su estilo fue analizar excepciones a la regla. Al hacer eso, identificó el fenómeno del efecto de posición, en el que puede demostrarse que la posición de un gen (el de las mutaciones Bar y doble-Bar) afecta a su función. Identificó el primer caso claro de un gen expresado de forma no autónoma, vermilion, cuyos mutantes producen un ojo color bermellón en lugar del color rojo normal. Esta fue una excepción importante a la regla de que los mutantes ligados al sexo se comportaban de forma autónoma en los ginandromorfos. De qué forma este hecho condujo al campo de la genética bioquímica, es algo que se explica en el Capítulo 16.

En la tradición de biólogos como Darwin, Galton, y Bateson y de muchos de los primeros mendelianos, Sturtevant fue un ardiente evolucionista. Aparentemente, tenía un conocimiento inextinguible de embriología, anatomía, morfología, y taxonomía que le sirvió muy

bien al tratar históricamente conceptos evolutivos, tal como se describe en el Capítulo 17. Es un capítulo amplio que cubre muchos temas, incluyendo el desarrollo de la genética de poblaciones, el papel de las mutaciones génicas en la evolución, y, proféticamente, la conservación de las rutas bioquímicas en los grupos principales desde las bacterias a los vertebrados. Su propio trabajo experimental, generalmente citado con brevedad, incluyó su trabajo sobre híbridos interraciales e interespecíficos en el género *Drosophila*, y la demostración de que el contenido genético de especies diferentes de ese género está extraordinariamente conservado, ya sea en el cromosoma X o en cada uno de los brazos cromosómicos específicos. Sturtevant tenía siempre un saludable escepticismo, seguramente una de las cualidades más importantes de un científico de éxito. Esto se ve en sus dudas sobre el valor de muchos experimentos de laboratorio en genética de poblaciones, basándose en que no pueden duplicar fielmente lo que pasa realmente en el gran escenario de la naturaleza.

Podría ser una sorpresa para muchos estudiantes el darse cuenta de la gran oposición que hubo en muchos sitios frente a los primeros descubrimientos de la escuela de Morgan. El relato de Sturtevant de esas controversias es un tema recurrente de este libro, como corresponde a un tratado histórico.

Frecuentemente, la ciencia ha sido impulsada por científicos que cuestionaron el dogma existente y consideraron que no era válido. O bien, en algunos casos, es probable que el dogma haya ralentizado el progreso durante muchos años. Los avances en genética ¿habrían sido más rápidos si no hubiera existido la creencia universal de que los genes eran proteínas, o de que el desarrollo de un organismo tenía que ver con herencia citoplásmica en lugar de nuclear? Sturtevant no desperdicia espacio especulando con tales temas, pero en lugar de eso discute varios casos en los que el progreso se retrasó debido al fallo en el desarrollo de una terminología y un simbolismo satisfactorios.

Sturtevant tenía una fuerte conciencia social que se aprecia claramente en el Capítulo 20. Ahí, trata la historia de la genética humana, resaltando las dificultades y peligros que constituyen una plaga en este campo. Dedicar un espacio considerable a hacer un análisis crítico y objetivo de lo que se conoce como la cuestión "nature vs. nurture" (herencia frente a ambiente).

En el último capítulo, Sturtevant discute cómo surgen los descubrimientos en la ciencia, y particularmente en la genética. Con su forma de actuar típicamente analítica, se refiere al dicho frecuentemente citado de que el tiempo tiene que estar maduro para que se haga un descubrimiento y de que cuando llega ese momento siempre hay alguien que hace el descubrimiento. Concluye que esa

Una Historia de la Genética

opinión es una enorme simplificación de lo que generalmente ocurre en la ciencia.

Creo que, para Sturtevant, el escribir este libro tras su retiro fue un ejercicio intelectual para eliminar el aburrimiento. Había reducido su trabajo experimental a alrededor de una hora al día, y debía de ser difícil para él mantenerse al día con el crecimiento expansivo de la literatura en el campo. Su libro es, claramente, una labor hecha con amor y su personalidad resplandece en cada una de sus páginas.

E. B. Lewis

Julio 2000

Pasadena, California

Prefacio del Autor

La publicación del trabajo de Mendel de 1866 es el punto de partida en la historia de la genética; pero, como es bien conocido, el artículo pasó desapercibido hasta 1900, en que fue encontrado. Entonces, su importancia fue ampliamente reconocida de forma inmediata. Estos hechos hacen que la selección de temas para los capítulos iniciales de este libro sea casi automática. ¿Cuál era el estado del conocimiento sobre la herencia en la época de Mendel; qué ocurrió entre 1866 y 1900 que explique las diferentes reacciones a sus resultados; cómo llegó a ser encontrado el trabajo, y cual fue la reacción inmediata?

Estas cuestiones se discuten en los primeros cuatro capítulos. A continuación, me ha parecido más lógico tratar los diferentes temas separadamente en lugar de ajustarse más a un orden cronológico. El tratamiento ha sido, en cada caso, trazar los inicios de un tema y desarrollarlo hasta el trabajo que se está realizando en la actualidad - pero no el discutir los campos de trabajo activos, ya que eso está cubierto adecuadamente por los libros y las revisiones actuales. No hay una fecha final definitiva, pero, por lo general se omite el trabajo posterior a 1950, o bien se indica sólo de forma muy breve. En otros campos, el corte es incluso anterior a esa fecha.

Para los Capítulos 1 y 3 me he basado ampliamente en fuentes secundarias como las de Sachs (1875), Zirkle (1935), Roberts (1929), y Wilson (1925). Para el periodo después de 1900 he leído o releído una gran parte de la literatura original y, como fundamento general, he sido lo bastante afortunado como para haber tenido algún contacto personal directo con muchas de las personas que se mencionan - incluyendo, entre los primeros investigadores, a de Vries, Bateson, Johannsen, Wilson, Morgan, McClung, East, Shull, Castle, Emerson, Davenport, Punnett, Nilsson-Ehle, Goldschmidt, y otros. (Vi a Cuénot, a Baur, a Sutton y a Saunders, pero nunca los conocí realmente).

Estoy agradecido a numerosos colegas que han leído todo el manuscrito o parte de él y han hecho sugerencias constructivas. Deben nombrarse especialmente los Drs., N. H. Horowitz, E. B. Lewis, H. L. Roman, C. Stern, G. Hardin, y C. Fulton. Una gran parte del material se ha presentado en una serie de clases en el California Institute of Technology y en las Universidades de Washington, Texas, y Wisconsin; las numerosas discusiones con colegas de esas instituciones han sido muy útiles.

A. H. Sturtevant
Agosto 1965
Pasadena, California

Capítulo 1

Antes de Mendel

Cuando se escribe sobre la historia de un tema es frecuente comenzar con Aristóteles - él constituye un comienzo apropiado para la genética, aunque el auténtico inicio, incluso para la genética teórica, sea muy anterior. De hecho, una gran parte de las discusiones de Aristóteles sobre el tema está contenida en su crítica de las opiniones anteriores de Hipócrates.

Hipócrates desarrolló una teoría parecida a la que más tarde propuso Darwin, que llamó "pangénesis". Según este punto de vista, cada parte del cuerpo produce algo (denominado "gémulas" por Darwin) que, de alguna manera, es recolectado por el "semen" - o, como diríamos ahora, las células germinales. Esas serían las bases materiales de la herencia, ya que se desarrollarían dando lugar a los caracteres de la descendencia. La idea fue desarrollada, tanto por Hipócrates como por Darwin, en gran medida para explicar la supuesta herencia de los caracteres adquiridos. Aristóteles dedicó un amplio capítulo a la crítica de esta hipótesis, que descartó por varias razones. Señaló que los individuos a veces se parecen a antepasados remotos en lugar de a sus padres (lo que es, de hecho, uno de los argumentos utilizados por Darwin *a favor*, en lugar de *contra*, la pangénesis, ya que Darwin no supuso que las gémulas se expresaran en la primera generación y no supuso, como hizo Hipócrates, que se liberaran de las distintas partes del cuerpo en el momento de la cópula). Aristóteles también señaló que las peculiaridades del pelo y las uñas, e incluso de la forma de andar y de otros hábitos del movimiento, pueden reaparecer en la descendencia, y que tales cosas son difíciles de interpretar en términos de una forma simple de la hipótesis. Caracteres que no están aún presentes en un individuo pueden heredarse - cosas tales como el pelo gris o el tipo de barba de un padre joven - incluso antes de que se desarrolle su barba o su pelo gris. Más importante, señaló que los efectos de las mutilaciones o la pérdida de partes, tanto en animales como en plantas, a menudo no se heredan. Aristóteles, como todo el mundo hasta mucho más tarde, aceptó la herencia de los caracteres adquiridos; pero a pesar de eso era consciente de que no había una relación uno-uno entre la presencia de una parte en los padres y el desarrollo de esa parte en su descendencia. Su conclusión general fue que lo que se hereda no son los caracteres en sí mismos sino sólo la potencialidad de producirlos. Hoy esto suena como algo evidente, pero en aquél tiempo fue una conclusión importante, que no fue siempre totalmente entendida, incluso por los primeros mendelianos.

Aristóteles fue un naturalista y describió muchos tipos de animales - algunos imaginarios, otros reales y los describió con un detalle sorprendentemente preciso. Sabía que la mula era un híbrido entre distintas especies y supuso que otros animales también lo eran - la jirafa, por ejemplo, era un híbrido entre el camello y el leopardo. Según él, en el seco país de Libia hay pocos lugares en los que se disponga de agua; por tanto hay muchos tipos de animales que se congregan alrededor de los pozos de agua. Si tienen tamaños parecidos, y si tienen periodos de gestación similares, pueden cruzarse; esta es la base del dicho "something new is always coming from Libya" ("siempre hay algo nuevo que viene de Libia")

Algunas autoridades posteriores no tuvieron en cuenta las razonables limitaciones de Aristóteles sobre qué formas podría esperarse que se crucen, llegando a la conclusión de que el avestruz es un híbrido entre el gorrión y el camello. Hay una larga historia de tales supuestos híbridos - especialmente en los casos del cruzamiento entre la víbora y la anguila, y del híbrido entre el caballo y la vaca. Zirkle cita casos en los que se afirma la existencia de estas dos situaciones tan tardíos como el siglo diecisiete.

El conocimiento del sexo en los animales es muy anterior al principio de la historia y fue entendido muy pronto incluso en las plantas - al menos en dos importantes plantas alimenticias de Oriente Próximo, a saber, el higo de Esmirna y la palmera datilera, las dos dioicas (es decir, tienen árboles macho y árboles hembra diferentes). Zirkle indica que se suponía que una deidad especial del Oriente Próximo (el querubín) se encargaba de la polinización de los dátiles, y que pueden encontrarse representaciones de esta deidad desde una fecha alrededor del 1000 AC. De hecho, hay evidencias de que los árboles macho y los árboles hembra se cultivaban separadamente en fechas tan tempranas como el 2400 AC.

Aristóteles y otros relacionaron definitivamente las condiciones que se encuentran en esos dos árboles con el fenómeno del sexo en animales, pero fue mucho más tarde cuando se reconoció que las plantas en general tienen un proceso sexual.

El que las plantas superiores tienen una reproducción sexual y el que el polen representa el elemento masculino parece haber sido indicado por primera vez como una importante generalización por Nehemiah Grew en 1676. Camerarius fue el primero en aportar una primera base experimental (entre 1691 y 1694). A partir de entonces, la idea fue aceptada de forma bastante general, especialmente después de que Linneo presentara mas evidencias, lo que contribuyó al prestigio de su nombre en 1760.

Una Historia de la Genética

Se realizaron ocasionales observaciones de híbridos naturales o accidentales en plantas durante un largo periodo, que se inició con las observaciones de Cotton Mather en el maíz en 1716. Sin embargo, el estudio sistemático de los híbridos de plantas se inicia en el trabajo de Kölreuter, publicado de 1761 a 1766. Su trabajo sienta los principios del tema y fue conocido por Darwin y por Mendel, que lo comentarían alrededor de cien años más tarde.

Kölreuter realizó muchos cruzamientos, estudió el propio proceso de polinización, y también reconoció la importancia de los insectos en la polinización natural. Usó un microscopio simple para estudiar la estructura del polen y fue el primero en describir la diversidad de granos de polen que puede encontrarse en las plantas con semillas. También hizo estudios sobre la germinación del polen. Esos estudios sobre la germinación los llevó a cabo con polen en agua, con el resultado de que los tubos polínicos sufrían plasmolisis casi inmediatamente. Esto hizo que Kölreuter concluyera que el agente fecundante era el fluido derramado sobre el estigma, en lugar de un elemento formado a partir de un grano de polen particular.

En otro aspecto llegó a una conclusión errónea que retrasó el desarrollo de una clara comprensión de la fecundación, a saber, la idea de que hace falta más de un grano de polen para que se produzca una semilla normal. Esta idea estaba basada en experimentos que le parecieron concluyentes, en los que contó números de granos de polen. El resultado fue aceptado de forma general durante bastante tiempo, e incluso Darwin lo adoptó (*The Variation of Animals and Plants under Domestication*, Cap. 27) bajo la autoridad de Kölreuter, y de Gärtner, quien más tarde confirmaría los experimentos. Kölreuter supuso, como un resultado de sus experimentos, que podía reconocer "medios-híbridos", es decir, plantas individuales derivadas de polen que procedía en parte de la planta que formaba la semilla y en parte de otra planta diferente. Como Aristóteles y otros predecesores, creyó que la fecundación resultaba de una mezcla de fluidos, basándose en parte en sus observaciones directas sobre la germinación del polen.

Sus observaciones sobre los propios híbridos tuvieron mucha importancia. Reconoció que, generalmente, los híbridos eran intermedios entre los padres (casi siempre usó líneas que diferían en muchos aspectos), pero registró algunos casos en los que se parecían a uno solo de los padres. Reconoció la esterilidad que aparece a menudo en híbridos entre formas muy diferentes y mostró que en algunos de ellos el polen estaba vacío. Dio mucha importancia a la identidad de los híbridos obtenidos a partir de cruzamientos recíprocos - lo que es bastante sorprendente, ya que, dado el gran

número de híbridos entre especies analizados, podrían haberse esperado diferencias debidas a los plastos en algunos casos.

Kölreuter indicó algunos casos de aumento de variabilidad en la descendencia de los híbridos pero no puso mucho énfasis en esta observación. También observó la alta frecuencia con la que se producía un gran incremento en el vigor vegetativo de los híbridos y sugirió que podría tener importancia económica, especialmente si pudieran producirse árboles híbridos para aprovechar su madera.

Tras Kölreuter, hubo muchos hombres dedicados al estudio de los híbridos en plantas. Roberts (1929) describe con detalle sus trabajos, pero es probable que la mejor descripción general del estado de conocimiento en la época de Mendel se encuentre en la discusión del libro de Darwin, *The Variation in Animals and Plants under Domestication* (1868)¹.

Darwin recolectó una gran cantidad de información obtenida de los trabajos sobre la hibridación de plantas, de los trabajos sobre la mejora práctica de animales domésticos y plantas cultivadas, y de jardineros, cazadores y mejoradores. El mismo llevó a cabo numerosos experimentos con palomas y con varias plantas. El libro sigue siendo interesante, como fuente de información y de observaciones curiosas. Darwin buscaba generalizaciones, y su gran habilidad fue extraerlas de una gran masa de observaciones. Pero, en el caso de la herencia, el método le sirvió de poco. Reconoció, más o menos, dos tipos de variaciones - las que llegaron a conocerse, respectivamente, como continuas y discontinuas. A estas últimas, a veces las denominó "variantes" ("sports"), reconoció que a veces mostraban dominancia, y que a menudo se transmitían sin cambio a través de numerosas generaciones. Pero creyó que su importancia relativa era escasa en comparación con los caracteres que presentan variación continua, que podrían cambiar gradualmente mediante la selección y que tras los cruzamientos darían lugar a híbridos intermedios. Concluyó que el cruzamiento tiene un efecto unificador. Como los híbridos son generalmente intermedios entre sus padres, el cruzamiento tiende a mantener las poblaciones uniformes, mientras que la consanguinidad tiende a mantener las diferencias entre las poblaciones; esta misma conclusión es compartida por la genética moderna, si bien los argumentos no son los mismos que utilizó Darwin.

¹ Los libros de Darwin fueron extensamente alterados en ediciones sucesivas, y no siempre es seguro consultar una edición más tardía y asignar lo que se dice allí a la fecha de la primera edición. Aunque yo no he visto la primera edición del libro, no tengo razones para suponer que, en lo que aquí se indica, la fecha sea errónea

Describió cruzamientos que condujeron a una gran variabilidad en la segunda y sucesivas generaciones, pero estaba interesado en ellos debido principalmente a que tenían que ver con la cuestión de la reversión hacia formas ancestrales. También reconoció el aumento de vigor que a menudo resulta de los cruzamientos y observó el deterioro que ocurre frecuentemente tras la práctica continuada de la consanguinidad. Llevó a cabo numerosos experimentos muy precisos en este campo, que se detallan en uno de sus últimos libros (*The Effects of Cross and Self Fertilization in the Vegetable Kingdom*, 1876).

Sobre el origen de la variabilidad, Darwin dijo pocas cosas que sonaran modernas. Creyó que las condiciones cambiantes, tales como la domesticación, estimulaban la variabilidad y que también afectaban a la herencia tanto en la selección dentro de una línea como en cruzamientos entre líneas. Conocía los efectos de la selección, pero no fue capaz de establecer la distinción básica entre las pequeñas variaciones debidas a los genes y las debidas al ambiente.

La propia teoría de Darwin sobre la herencia (pangénesis) no fue bien recibida por la mayoría, pero aparentemente sirvió para sugerir las teorías articuladas de Weismann y de de Vries, que allanaron el camino en 1900 para la apreciación del trabajo de Mendel.

El desarrollo de las ideas sobre la herencia en animales y plantas fue bastante independiente, ya que en las plantas los primeros experimentos se dirigieron en gran medida a demostrar la reproducción sexual, que no necesitaba demostración en los animales. Esto condujo al estudio de las plantas híbridas, pero en animales el desarrollo estuvo en gran medida en manos de los mejoradores prácticos, que estaban más dedicados a la selección que a los cruzamientos. Una de las cosas sorprendentes acerca de Darwin es que tuvo un conocimiento detallado directo, así como en lo que respecta a la literatura, tanto de animales como de plantas. En su trabajo encontramos la costumbre moderna de llevar a cabo discusiones teóricas considerando conjuntamente animales y plantas. Es cierto que esto se había hecho antes - por ejemplo, Aristóteles - pero no hasta el extremo iniciado por Darwin. Debe tenerse en cuenta que las personas que realizaron hibridaciones con anterioridad citados en el trabajo de Mendel (Kölreuter, Gärtner, Herbert, Lecoq, y Wichura) fueron todos botánicos. Como Mendel se refirió a ellos, debemos suponer que tuvieron influencia en su trabajo; por ello, a continuación, se describe brevemente la labor de los cuatro últimos, ya que los trabajos de Kölreuter se han indicado más arriba.

El trabajo de Gärtner fue publicado en gran medida en 1839 y en 1849. Realizó un gran número de cruzamientos. Roberts dice que

"llevó a cabo alrededor de 10.000 experimentos diferentes, con cruzamientos entre 700 especies pertenecientes a 80 géneros diferentes de plantas, y obtuvo en total unas 350 plantas híbridas diferentes". En general, confirmó gran parte del trabajo de Kölreuter, pero añadió pocas cosas nuevas, excepto en lo que se refiere a su insistencia en la mayor variabilidad de la F2 (la segunda generación) comparada con la F1 (la primera generación). Con frecuencia, no describió los caracteres de sus plantas por separado sino que las trata como organismos completos - una costumbre común en muchos de los anteriores investigadores sobre la hibridación. Mendel dedica un espacio muy abundante a la discusión de los resultados de Gärtner. Los interpretó como debidos en parte a la multiplicidad de diferencias génicas entre las plantas cruzadas - que dieron como resultado una F2 en la que muy pocos individuos se parecen a los padres. Gärtner también llevó a cabo experimentos con varias plantas que incluyeron la obtención de híbridos mediante retrocruzamientos con una de las especies parentales en varias generaciones sucesivas, con objeto de determinar cuántos de tales retrocruzamientos serían necesarios para eliminar los caracteres del otro padre. Mendel hizo algunos experimentos de este tipo con guisantes y encontró, tal como esperaba, que el resultado depende de la proporción de genes dominantes en el padre con el que se hace el retrocruzamiento. Sugirió que este factor siempre complica los experimentos del tipo de los llevados a cabo por Gärtner (y los cruzamientos similares realizados anteriormente por Kölreuter).

El trabajo de Herbert, publicado entre 1819 y 1847, se dedicó principalmente a cruzamientos entre plantas ornamentales. Quizá sus contribuciones más importantes fueron sus discusiones sobre la idea de que los cruzamientos entre especies, o no tienen éxito, o producen híbridos estériles, mientras que los cruzamientos entre variedades originan descendencia fértil. Indicó que no existe una frontera claramente definida en este sentido, y que el grado de diferencia estructural entre dos formas no es un índice invariable de la fertilidad de sus híbridos. En pocas palabras, el argumento es circular: puede concluirse que hay esterilidad entre especies y fertilidad entre variedades, sólo si se considera que la fertilidad y la esterilidad son los criterios por los que se definen las especies y las variedades.

Lecoq (publicó desde 1827 a 1862) estaba interesado en la mejora de plantas con utilidad en agricultura. Hizo muchos cruzamientos y discutió los resultados de otros investigadores, pero parece haber añadido poca cosa que produjera avances en el tema.

El trabajo principal de Wichura apareció publicado en 1865, después de que Mendel completara sus experimentos; por tanto no pudo tener influencia en el diseño de los cruzamientos de Mendel. Su

trabajo versó sobre los cruzamientos en sauces; quizá los aspectos más interesantes tienen que ver con la necesidad de ser extremadamente cuidadoso para impedir la inclusión de polen no deseado que pudiera dar lugar a confusiones en los experimentos, y con su gran insistencia en la identidad de los híbridos derivados de cruzamientos recíprocos - siendo esto último, una situación que Lecoq pensaba que no era correcta.

Hay otras dos personas de este periodo que deberían ser mencionadas, ya que se ha citado que las dos se anticiparon en algunos aspectos a los puntos de vista de Mendel.

Maupertuis fue incluso anterior a Kölreuter, ya que sus trabajos se publicaron entre 1744 y 1756. Describió un pedigrí humano que mostraba polidactilia, y argumentó sobre el albinismo en el hombre y sobre el patrón de coloración en los perros. También desarrolló una teoría de la herencia en cierto modo parecida a la pangénesis de Darwin. Glass (1947) ha realizado una revisión detallada de su trabajo; considera a Maupertuis, en algunos aspectos, como un precursor de Mendel. Desde mi punto de vista, esto está basado en gran manera en la interpretación de unos pasajes bastante oscuros en términos de lo que conocemos ahora. De cualquier forma, está claro que Maupertuis tuvo muy poco, por no decir ningún efecto en el desarrollo posterior del estudio de la herencia.

Naudin, un contemporáneo de Mendel, publicó sus trabajos entre 1855 y 1869. Estudió una serie de cruzamientos que implicaban a varios géneros de plantas. En varios aspectos realizó auténticos avances. Como varios de sus predecesores, destacó la importancia de la identidad de los híbridos de cruzamientos recíprocos. También resaltó la relativa uniformidad de la F1 en contraste con la gran variabilidad de la F2; y vio la recombinación de las diferencias parentales en la F2. Pero no hubo enfoque analítico, no reconoció proporciones, y no presentó interpretaciones simples y susceptibles de comprobación. La expresión "leyes de Naudin-Mendel" que se ha encontrado a veces en la literatura está completamente injustificada.

El análisis de Mendel no podría haberse hecho sin tener algún conocimiento de los hechos de la fecundación - específicamente, que un huevo y un espermatozoide se unen para formar el cigoto. Esto no se supo hasta sólo unos pocos años antes de su época, e incluso entonces no estaba totalmente reconocido. Por ejemplo, Darwin creyó que hacía falta más de un espermatozoide para cada huevo en animales y más de un grano de polen en plantas.

Las observaciones directas de la fecundación tuvieron que esperar al desarrollo de los microscopios. Leeuwenhoek vio espermatozoides animales al microscopio en 1677 y creyó que uno de ellos era suficiente para fecundar un huevo - pero eso ni se vio

directamente ni fue aceptado de forma general para los animales hasta doscientos años más tarde (véase capítulo 3)². La fecundación en plantas inferiores fue observada por Thuret en 1853 (*Fucus*), por Pringsheim en 1856 (*Oedogonium*), y por De Bary en 1861 (hongos). En plantas con semillas el trabajo de Amici fue especialmente importante. En 1823 describió la producción del tubo polínico, que en 1830 siguió a través del ovario incluso hasta el micropilo. En 1846 mostró que en las orquídeas, hay una célula que está presente en el óvulo, que está inactiva hasta la llegada del tubo polínico, y que cuando éste llega se desarrolla dando lugar al embrión. Este trabajo fue confirmado y extendido por Hofmeister y otros, de tal manera que Mendel pudo escribir en su trabajo: "Según la opinión de reconocidos fisiólogos, con el propósito de la propagación una célula del polen y una célula del huevo se unen en las fanerógamas formando una célula única que es capaz, mediante la formación de nuevas células, de constituir un nuevo organismo". Sin embargo no había un acuerdo general sobre este tema. Naudin (1863) repitió los experimentos de Kölreuter y los de Gärtner, colocando distintos números de granos de polen en estigmas, y llegó a la conclusión de que la formación de una semilla completamente viable requería más de un grano de polen. De sus cartas a Nägeli, se sabe que el propio Mendel repitió también este experimento (usando *Mirabilis*, como Naudin) y encontró que un sólo grano era suficiente. No publicó este resultado, y en su trabajo no se refiere a este enfoque de la cuestión.

² Leeuwenhoek también vió la conjugación en protozoos ciliados (1695), pero esta observación no fué comprendida hasta que , dos centurias más tarde, se reconoció la naturaleza unicelular de esos animales.

Capítulo 2

Mendel

Gregor Johann Mendel nació en 1822 en el pueblo de Heinzendorf al norte de Moravia - entonces una parte de Austria, ahora en Checoslovaquia, cerca de la frontera con Polonia. Esa área había sido poblada desde antiguo por gente con ascendencia alemana y checa, conviviendo y probablemente casándose entre ellos. La lengua materna de Mendel fue el peculiar dialecto alemán de la Silesia; mucho más tarde tuvo que aprender a hablar en checo. Su origen era granjero, y sólo por su persistencia y su duro trabajo consiguió iniciarse en la educación. En 1843 fue admitido como novicio en el monasterio agustino en Brünn; cuatro años más tarde se ordenó como sacerdote. Se examinó para obtener un certificado de profesor de ciencias naturales y fue suspendido (1850). Se ha sugerido que el tribunal examinador tenía prejuicios porque era sacerdote o porque sus opiniones científicas no eran ortodoxas; la verdad es que parece ser que estaba poco preparado. Para solucionar esto, pasó cuatro cursos, entre 1851 y 1853, en la Universidad de Viena, en donde estudió física, química, matemáticas, zoología, entomología, botánica y paleontología. En el primer curso estudió física experimental con el famoso Doppler y fue, durante un tiempo, "asistente de prácticas" en física. También recibió cursos de Ettinghausen, un matemático y físico, y de Redtenbacher, un químico orgánico - los dos muy productivos desde el punto de vista de la investigación. Podemos suponer que este background le permitió usar métodos experimentales y cuantitativos en la investigación biológica. Otro de sus profesores en Viena, Unger de botánica, fue también una figura sobresaliente. Unger fue uno de los hombres importantes en el desarrollo de la teoría celular; describió los anterozoides de los musgos y los interpretó correctamente como las células generativas masculinas, y demostró (en contra de la opinión de Schleiden) que las células meristemáticas de las plantas superiores se generan por división. En 1855 Unger publicó un libro sobre la anatomía y la fisiología de las plantas que está considerado por Sachs como el mejor de su época; en este libro hizo la primera sugerencia de que el fluido que contienen las células animales y el que contienen las células vegetales son esencialmente iguales. Así pues, Mendel estuvo en contacto con al menos dos científicos de primera línea, y en su artículo principal hay evidencias de la influencia que tuvieron en él.

Mendel volvió a Brünn después del verano en el curso de 1853 que pasó en Viena. En una reunión de la Sociedad Zoológica-Botánica de Viena en abril de 1854, su profesor Kollar leyó una carta suya en la que estudiaba el gorgojo del guisante (*Bruchus pisi*). En el verano

de 1854, Mendel cultivó treinta y cuatro líneas de guisante; comprobó su constancia en 1855. En 1856 empezó la serie de experimentos que le condujeron a su artículo, que fue leído en la Sociedad de Historia Natural de Brünn en 1865 y que fue publicado en sus actas en 1866. Antes de analizar este artículo y sus consecuencias, sería bueno describir algunos sucesos posteriores de la vida de Mendel.

Estaba interesado en las abejas y fue un miembro activo de la sociedad de colmeneros locales. Intentó cruzar diferentes líneas de abejas, al parecer sin éxito. Se ha sugerido por Whiting y por Zirkle que probablemente conocía el trabajo de Dzierzon sobre abejas, y que la descripción de Dzierzon sobre la segregación en los zánganos descendientes de la reina híbrida podría haber dado a Mendel una clave que le llevó a sus estudios en guisantes. Se sabe también que crió ratones, y Iltis y otros han sugerido que obtuvo sus resultados primero con ellos pero, por ser sacerdote, tuvo reparos en publicar en genética de mamíferos. Estas dos sugerencias me parecen poco probables; no hay ninguna razón para dudar de la afirmación del propio Mendel: "La experiencia sobre fecundación artificial, como la llevada a cabo con plantas ornamentales para obtener nuevas variaciones del color, ha llevado a los experimentos que aquí se analizarán". Quizá la selección del guisante como su material experimental se deba en parte a la cita de Gärtner del trabajo de Knight en guisante.

Mendel también estaba interesado en la meteorología. Al menos desde 1859, fue el corresponsal en Brünn de los partes meteorológicos regionales austriacos, y continuó tomando datos diarios de lluvia, temperatura, humedad y presión barométrica hasta el final de su vida. También tomó datos de manchas solares y del nivel freático estimado mediante la altura del agua en el pozo del monasterio. En 1870 un tornado pasó sobre el monasterio, y Mendel publicó una relación detallada del suceso en las Actas de la Sociedad de Brunn. Se dio cuenta de que el movimiento espiral fue en la dirección de las agujas del reloj, mientras que la dirección usual es a contrarreloj. Dio muchos detalles y trató de dar una interpretación física del suceso. Este artículo permaneció en el olvido, del mismo modo que su artículo anterior sobre guisantes publicado en la misma revista. Según Iltis, un catálogo aparecido en 1917 presenta una lista de 258 tornados aparecidos en Europa pero no incluye el trabajo de Mendel.

En 1868 Mendel fue elegido abad del monasterio de Brünn. Esto le llevó a realizar tareas administrativas y, desde 1875, a una disputa con el gobierno acerca de los impuestos sobre las propiedades del monasterio. Parece ser que continuó con sus observaciones

meteorológicas y hortícolas, pero su trabajo científico productivo terminó hacia 1871. Murió el 6 de enero de 1884.

Mendel envió una copia de su artículo principal a Nägeli, junto a una carta en la que afirmaba que iba a continuar con sus experimentos, utilizando *Hieracium*, *Cirsium*, y *Geum*. Nägeli era profesor de botánica en Munich y figura importante en la biología de entonces. También estaba interesado en la herencia y trabajó activamente en ella. Nägeli falló por completo en la apreciación del trabajo de Mendel e hizo algunos comentarios sin el más mínimo interés en su respuesta a la carta de Mendel. No hizo ninguna referencia a Mendel en sus trabajos. Sin embargo, estaba muy interesado en *Hieracium* y esto le llevó a mantener la correspondencia con Mendel. Las cartas que escribió Nägeli se han perdido, pero él conservó algunas de las cartas que le envió Mendel. Encontradas entre sus papeles, fueron publicadas por Correns en 1905 (he usado la traducción en *The Birth of Genetics*, aparecido en 1950 como un suplemento al volumen 35 de *Genetics*). Hay diez de esas cartas, escritas entre 1866 y 1873, y dan una imagen del trabajo de Mendel durante ese periodo. Debido al interés de Nägeli, una gran parte del contenido tiene que ver con *Hieracium*, el tema del único otro trabajo publicado por Mendel en genética (publicado en 1870 en las Actas de la Sociedad de Brünn para 1869; puede encontrarse una traducción - inglés - en *Mendel's Principles*, Bateson 1909).

El trabajo en *Hieracium* debió ser una gran desilusión para Mendel. Obtuvo varios híbridos tras un arduo trabajo, y ninguno de ellos dio lugar a una segregación en su descendencia. Ahora se sabe que esto ocurre porque las semillas se producen normalmente por apomixis, es decir, su origen es sólo materno y surgen sin meiosis ni fecundación (Raunkiär 1903, Ostefeld 1904). En otras palabras, fue la peor elección posible de material para el estudio de la segregación y la recombinación - por razones que no pudieron sospecharse en aquel tiempo.

De las cartas que envió a Nägeli parece deducirse que, en 1870, Mendel estuvo implicado muy activamente en estudios genéticos en otros tipos de plantas. Sus experimentos (mencionados previamente) con granos de polen únicos en *Mirabilis* se repitieron en dos años diferentes con el mismo resultado. Comenta que lleva a cabo estudios en *Mirabilis*, maíz y *Matthiola*. De estas tres especies dice que "sus híbridos se comportan exactamente igual a los de *Pisum*". El carácter estudiado en *Matthiola* fue la presencia de pelos; con respecto al color de la flor en esta planta, dice que los experimentos habían durado seis años y que aún continuaban - esto en 1870. Había cultivado 1500 especímenes con ese propósito en aquel año; su

dificultad surgió de la multiplicidad de matices de color que fueron difíciles de separar. En *Mirabilis* parece haber visto y comprendido el color intermedio de los heterocigotos y haber hecho los tests apropiados para establecer esta interpretación. También mencionó experimentos con varias plantas diferentes - *Aquilegia*, *Linaria*, *Ipomoea*, *Cheiranthus*, *Tropaeolum*, y *Lychnis*.

La imagen que emerge es la de un hombre experimentando de manera muy activa y efectiva, consciente de la importancia de su descubrimiento, y comprobándolo y extendiéndolo a una gran variedad de formas. Ninguno de estos resultados fueron publicados; es difícil suponer que su trabajo habría sido tan completamente ignorado si hubiera presentado esta evidencia que lo confirmaba, incluso aunque no fuera suficiente para convencer a Nägeli.

En líneas generales, éste es el hombre. He tratado de dar una visión sobre él para crear una base sobre la que se pudiera juzgar su artículo - qué ocurrió para que hiciera el trabajo, y que se puede pensar en vista del análisis de Fisher que se comentará. Puede encontrarse una descripción completa de la vida de Mendel en la bibliografía de Iltis.

Hay toda una serie de procedimientos nuevos en el trabajo de Mendel. El mismo dijo en el artículo, "... entre el gran número de experimentos realizados [por sus predecesores], ninguno se ha llevado a cabo de forma tan extensa y de tal forma que haga posible determinar el número de formas diferentes que muestran los descendientes de los híbridos, o determinar esas formas con certeza según sus diferentes generaciones, o determinar definitivamente sus relaciones estadísticas". Sólo se puede estar de acuerdo con el comentario de Bateson sobre este párrafo: "El éxito total del trabajo de Mendel se debe a su clara concepción de esas tres necesidades primarias. Hasta donde yo se, esta concepción fue absolutamente nueva en su tiempo".

Este fue su enfoque experimental, pero fue efectivo porque también desarrolló una interpretación simple de las proporciones que obtuvo y, a continuación, llevó a cabo experimentos directos y convincentes para demostrar esta hipótesis. Hay que leer el artículo para apreciarlo. Como se ha observado frecuentemente, es difícil ver de qué forma podrían haberse realizado los experimentos de una forma más eficiente de como se hicieron.

Como indica Fisher (1936), es como si Mendel supiera la respuesta antes de empezar, y estuviera produciendo una demostración. Fisher ha intentado reconstruir los experimentos tal como se realizaron año a año, conociendo el espacio disponible en el

jardín y el número total de años en los que se realizaron³. Concluye que los cruzamientos se realizaron en el mismo orden en el que los describe. También indica otros aspectos del trabajo que parecen significativos. Por ejemplo, al analizar los individuos F2 para distinguir homocigotos dominantes de heterocigotos, Mendel debió haber tenido un número de semillas que ilustrasen la relación 3:1 mucho más grande que el analizado en la F2; pero él no detalla esos números (si es que se tomó la molestia de contarlos). Evidentemente, creyó que esos números tan grandes no tenían importancia.

El asunto más serio discutido por Fisher es que las proporciones de Mendel son consistentemente más cercanas a las proporciones 3:1 de lo que se esperaría según la teoría de muestras. Para la proporción entre semillas amarillas y verdes, sus números en la F2 fueron 6022:2001 - una desviación de 5 (frente a la 3:1), mientras que se esperaría una desviación de 26 o más en la mitad de los ensayos con un número tan grande de semillas (8023). Fisher muestra que este mismo ajuste, tan extremadamente próximo, se produce a lo largo de todos los datos de Mendel. Calcula que, considerando la serie completa, la probabilidad de obtener un ajuste tan próximo a lo esperado es sólo 0,0007, es decir, sólo una de cada 14.000 veces que se hubieran hecho los experimentos se esperaría obtener un resultado tan próximo al esperado.

Si esto fuera todo, el problema no sería demasiado grande, ya que es posible poner en duda la lógica del argumento de que un resultado se ajuste demasiado bien a lo que se espera. Si yo digo que he tirado 1000 monedas y que me han salido exactamente 500 caras y 500 cruces, un estadístico podría torcer el gesto, aunque ese es el resultado que tiene mayor probabilidad de aparecer. Si yo digo que han salido 480 caras y 520 cruces, el estadístico dirá que eso es mas o menos lo que uno esperaría que pasara - aunque este resultado es menos probable que el anterior de 500:500. El estadístico llega a esta conclusión porque suma las probabilidades de todos los

³ Las fechas de Fisher son erróneas. Indica que van de 1857 a 1864, pero a partir de las cartas de Mendel a Nägeli, está claro que el último año fue 1863. Fisher incluye los dos años de pruebas preliminares en los ocho años que Mendel dice que duraron los experimentos. Yo he interpretado la afirmación en el sentido de que esos dos años precedieron a los ocho años de experimentos reales - una interpretación que también asume Yule (1902). La interpretación de Fisher puede ser cierta, pero si Yule y yo estamos en lo cierto hay dos años más disponibles y la reconstrucción año a año hecha por Fisher necesitaría ser revisada. Debe señalarse también que Mendel probablemente usó algo de tiempo y de espacio en el jardín en los últimos años de este periodo para llevar a cabo los experimentos con judías y con Hieracium y con las otras plantas a las que se refiere en las cartas a Nägeli. Fisher también cita abundantemente un trabajo de Nägeli (1865), y concluye que "es difícil suponer que esas anotaciones no tenían la intención de desanimar al propio Mendel, si no hubiera prestado atención a sus investigaciones". Pero este artículo de Nägeli fué publicado antes que el de Mendel - iclaramente antes de que Nägeli hubiera podido conocer nada sobre el trabajo de Mendel!

resultados posibles entre 480:520 y 520:480, mientras que para el ajuste perfecto sólo considera la probabilidad del resultado 500:500. Si ahora digo que he tirado 1000 monedas diez veces, y que he obtenido 500:500 todas las veces, nuestro estadístico concluirá con toda seguridad que estoy mintiendo, aunque ese sea el resultado más probable considerando el mismo grado de especificación. El argumento se acerca peligrosamente a decir que no puede llevarse a cabo ese experimento, porque cada resultado específico tiene una probabilidad de ocurrir extraordinariamente baja.

Sin embargo, en el presente caso, parece que en una serie de experimentos Mendel obtuvo un ajuste igualmente bueno a unas frecuencias esperadas *erróneas*. Analizó sus plantas F2 que mostraban caracteres dominantes para ver cuál era homocigota y cuál heterocigota, ya que su hipótesis requería que las proporciones relativas fueran 1:2. Para los caracteres de semilla (amarillo frente a verde, liso frente a rugoso), sólo fue necesario plantar las semillas F2 y observar las semillas que produjeron las plantas resultantes tras su autofecundación. Para los otros caracteres, fue necesario plantar las semillas F3 y ver qué tipos de plantas producían. Con este objetivo, Mendel plantó 10 semillas de cada planta F2 dominante. Si la planta analizada fuera heterocigota, la cuarta parte de su descendencia sería de fenotipo recesivo. Fisher indica que aquí hay una incertidumbre que no fue tomada en cuenta por Mendel. Si una planta es heterocigota, la probabilidad de que cualquier descendiente no sea homocigoto recesivo es 0,75. La probabilidad de que ninguno de 10 sea homocigoto recesivo es $(0,75)^{10} = 0.0563$. Es decir, mediante este análisis entre un 5 y un 6 por ciento de los heterocigotos serían clasificados como homocigotos. Fisher muestra que los resultados de Mendel están muy próximos a la relación 2:1 esperada sin esta corrección, y no se ajustan bien a los valores esperados de 1,8874:1,1126 - de hecho, el ajuste tan bajo obtenido por Mendel (a los valores esperados tras la corrección) se esperaría que ocurriera algo menos de una vez cada 2000 intentos.

El argumento de que un resultado no se ajuste suficientemente a lo esperado no está sujeto a la crítica anterior contra el argumento de que el ajuste sea demasiado bueno. Sin embargo, hay algunos aspectos adicionales que requieren una discusión. El pasaje crítico en el artículo de Mendel dice: "Für jeden einzelnen von den nachfolgenden Versuchen wurden 10 Pflanzen ausgewählt, welche in der ersten [segunda, de acuerdo con la terminología moderna] Generation das dominierende Merkmal besaßen, und um die Bedeutung desselben zu prüfen, von jeder 10 Samen angebaut". Fisher tendría razón si se hubieran plantado sólo 10 semillas de cada dominante F2 analizado. Si el experimento incluyera al menos 10 semillas pero a menudo más de 10, entonces la corrección de la

Una Historia de la Genética

proporción esperada 2:1 sería menor, y el punto más fuerte de la argumentación de Fisher se vería debilitado. La afirmación de Mendel parece inequívoca, pero queda la posibilidad de que usara más de 10 semillas en algunos o en muchos de los análisis.

Hay un posible pequeño error en los valores esperados por Fisher. En la flor del guisante, las anteras están situadas muy cerca del estilo, por lo que si una planta se autofecunda podría esperarse que, por regla general, una antera se rompa en un punto. Los granos de polen cercanos a la rotura tenderán a ser los primeros en el estigma y serán los que funcionarán. Bajo estas condiciones, podría ser que el polen efectivo no fuera una muestra al azar sino que representaría todos o la mayor parte de los granos de polen de una o unas pocas células madres del polen. Es probable que esto no sea un factor importante, ya que hay muy pocas semillas por flor; pero en el límite podría dar lugar a que el error de muestreo (de un heterocigoto autofecundado) estuviera limitado solamente a las ovocélulas. Los cálculos basados en esta improbable hipótesis indican que las conclusiones generales de Fisher seguirían siendo acertadas; pero queda la idea de que en cualquier análisis de este tipo es necesario examinar las hipótesis muy cuidadosamente, para estar seguro de que no hay alguna explicación alternativa.

Tabla 1. Resultados de cruzamientos con guisantes.

Fuente	Amarillo	Verde	Total	Desv. de 3 en 4	Prob. Error	Desv. /P.E.
Mendel 1866	6022	2001	8023	+ 0,0024	± 0,0130	0,18
Correns 1900	1394	453	1847	+ 0,0189	± 0,0272	0,70
Tschermak, 1900	3580	1190	4770	+ 0,0021	± 0,0169	0,12
Hurst, 1904	1310	445	1775	- 0,0142	± 0,0279	0,51
Bateson, 1905	11902	3903	15806	+ 0,0123	± 0,0093	1,32
Lock, 1905	1438	514	1952	- 0,0533	± 0,0264	2,04
Darbishire, 1909	109060	36186	145246	+ 0,0035	± 0,0030	1,16
Winge, 1924	19195	6553	25748	- 0,0180	± 0,0125	1,44
Total	153902	51245	205147	+ 0,0008	± 0,0038	0,21

Fuente: Johanssen, 1926.

Los experimentos de Mendel han sido repetidos por muchos investigadores, y eso hace que surja la pregunta: ¿también ellos han obtenido resultados que se ajustan tan estrechamente a los valores esperados? Johanssen elaboró una tabla con los datos, procedentes de diversas fuentes, relativos a las proporciones F₂ de semilla amarilla frente a verde, y ha hecho los cálculos estadísticos, con los resultados que se indican en la Tabla 1.

Una Historia de la Genética

Evidentemente, esto se ajusta bien a lo esperado. Se esperaría que los valores de la última columna fueran mayores de 1,00 en la mitad de las series, y menores de 1,00 en la mitad - que resulta ser justamente lo que ocurre. Uno de los investigadores, Tschermak, obtuvo datos aún más ajustados a las proporciones 3:1 que Mendel. De los 8 investigadores, cinco (incluyendo a Mendel) obtuvieron un pequeño exceso de dominantes, y los otros tres mostraron un pequeño déficit. El peor ajuste (el de Lock) se esperaría que apareciera en aproximadamente 1 de cada 6 veces, y ocurrió en 1 caso de 8. La impresión general es que el ajuste con lo esperado no es ni demasiado bueno ni demasiado malo.

En resumen, las conclusiones sobre el análisis de Fisher sobre los datos de Mendel son, esencialmente, las que él propuso. Queda la cuestión de qué pasó para que los datos fueran de la forma que son. Hay al menos tres posibilidades:

1. Podría haber ocurrido una tendencia inconsciente a clasificar algunos individuos dudosos de tal forma que se favoreciera el ajuste a lo esperado.
2. Podría haber algunas familias que parecieran aberrantes, y que fueran omitidas como debidas a error experimental.
3. Algunos de los conteos podrían haber sido hechos para él, por estudiantes o asistentes que conocían lo esperado, y que querían agradarle.

Ninguna de estas alternativas es completamente satisfactoria, ya que parecen no ajustarse a la tónica general del artículo de Mendel.

Quizá, la mejor respuesta - con la que creo que Fisher hubiera estado de acuerdo - es que, después de todo, ¡Mendel tenía razón!

Capítulo 3

De 1866 a 1900

El periodo entre la publicación del artículo de Mendel y su rescate del olvido en 1900 estuvo dominado por el desarrollo de la teoría de la evolución y sus implicaciones. En lo que respecta a la herencia fue, en gran medida, un periodo de producción de teorías. Sin embargo, hubo varios avances auténticos que ayudaron a que fueran aceptados los resultados de Mendel. Aquí debemos mencionar la teoría del plasma germinal con su énfasis en los efectos del material germinal sobre el cuerpo, en lugar de lo contrario; con la consiguiente oposición a la herencia de los caracteres adquiridos; el gran incremento de conocimiento de los detalles citológicos de la fecundación y la división celular; y el incremento en el énfasis sobre la importancia de la variación discontinua. Este capítulo se dedicará principalmente a estos temas.

La figura sobresaliente de aquél tiempo fue August Weismann (1834-1914), que fue profesor de zoología en Freiburg durante muchos años. De 1862 a 1864 publicó varios artículos sobre la embriología de los Diptera, y esos trabajos parecen haber tenido mucha importancia en su trabajo teórico posterior.

En estas moscas, las denominadas células polares se establecen en las primeras divisiones del huevo y, subsecuentemente, originan las células germinales. Su temprana separación de las células somáticas, y su desarrollo relativamente independiente, parecen haber sugerido a Weismann (1883) la teoría del plasma germinal, aunque también conocía una idea similar expresada por Nussbaum. Según este esquema, la línea germinal es el elemento continuo, y los sucesivos cuerpos de los animales y las plantas superiores son ramas laterales que salen de él, generación tras generación. Por supuesto, esto no es más que una forma muy simplificada de verlo, ya que Weismann reconocía que en las plantas superiores y en muchos animales la diferenciación visible de la línea germinal solamente aparece muy tarde en el desarrollo y que, de hecho, muchas células que normalmente no dan lugar a células germinales mantienen aún la potencialidad de hacerlo. De cualquier forma, la idea fue fructífera, ya que dio lugar a que se consideraran los efectos del material hereditario en el soma y a minimizar los efectos en dirección contraria - un punto de vista que ya había sido anticipado por Aristóteles. A su vez, esto originó una disputa con la hipótesis de la herencia de los caracteres adquiridos, que ya había sido cuestionada por Du Bois Reymond en 1881. Pero fueron los trabajos de Weismann los que realmente mostraron que la hipótesis era innecesaria e

improbable, y que las supuestas evidencias a su favor eran muy débiles. En el caso concreto de la herencia de las mutilaciones, ya cuestionada por Aristóteles y por Kant, Weismann llevó a cabo un experimento. Cortó las colas de ratones durante veintidós generaciones sucesivas y no encontró disminución de la longitud de la cola al final del experimento.

Weismann tuvo problemas con la vista y, finalmente, tuvo que abandonar el trabajo con el microscopio y con los estudios experimentales⁴, aunque mantuvo la relación con su laboratorio a través de estudiantes y asistentes. Su trabajo personal llegó a ser en gran medida teórico. Mantuvo un estrecho contacto con la actividad de la época en el estudio citológico de los cromosomas y jugó un papel importante en los desarrollos teóricos en ese campo - que deberá discutirse convenientemente con ese tema.

Gradualmente, la importancia del núcleo en la teoría celular llegó a ser evidente, aunque no fue reconocida universalmente; pero con las observaciones de O. Hertwig (1875) y de Fol (1879) sobre la fecundación del huevo del erizo de mar, quedó establecido el papel del núcleo en la fecundación y en la división celular por encima de toda duda.

Siguieron algunos años (aproximadamente, de 1882 a 1885) durante los cuales toda una serie de investigadores sentaron los principios de nuestro conocimiento sobre el comportamiento de los cromosomas en mitosis y meiosis. Probablemente, la causa de este rápido desarrollo se deba a dos sucesos. En esta época se mejoró el microtomo (por Caldwell), lo que hizo posible la producción de secciones seriadas de grosor uniforme, mejorando con ello la calidad de las preparaciones microscópicas. En esa misma época, van Beneden descubrió las ventajas de *Ascaris* para el estudio de los cromosomas, y este animal (el gusano parásito del caballo) llegó a ser uno de los materiales estándar para tales estudios.

Durante esos pocos años, Flemming y Strasburger identificaron los cromosomas. Van Beneden mostró que las mitades hijas de los cromosomas mitóticos pasan a polos opuestos en mitosis; que, en *Ascaris*, el huevo fecundado recibe el mismo número de cromosomas de los padres; y que las divisiones meióticas originan la reducción a la mitad del número de cromosomas presente en el huevo fecundado. Así pues, esta fue la primera demostración de la naturaleza doble del soma y de la condición simple de las células germinales (una relación deducida por Mendel a partir de sus resultados genéticos pero no reconocida por sus contemporáneos). Sin embargo, la idea fue

⁴ Tanto Mendel como Correns, tuvieron problemas con la visión debidos al trabajo excesivo bajo una luz muy intensa.

anticipada por Weismann, que supuso que la función de las divisiones que originan los cuerpos polares en el huevo era impedir una acumulación indefinida de unidades hereditarias ancestrales y predijo que se encontraría una reducción similar en la formación de espermatozoides.

En 1883 apareció un importante ensayo de Roux, en el que argumentaba que estructura lineal de los cromosomas y su división punto por punto en mitades longitudinalmente iguales era un fenómeno tan sorprendente y tan extendido que debería tener algún valor selectivo. Esto, sugirió, se basa en su efectividad para asegurar que las dos células hijas reciban el mismo complemento de material cromosómico. Dijo esto como un fuerte argumento a favor de que los cromosomas eran los portadores de las unidades hereditarias. En este trabajo se especificó por primera vez que esas unidades podrían estar organizadas en una serie lineal - los finos filamentos visibles que constituyen los cromosomas en división.

Roux aplicó estas ideas a las divisiones de segmentación del huevo fecundado de rana. Fue el "padre" de la embriología experimental y llevó a cabo experimentos que él creyó que demostraban que las dos células resultantes de la primera división son equivalentes, pero que la segunda división conduce a diferencias en las potencialidades de las células hijas⁵. Por ello, en el ensayo de 1883, concluyó que en la segunda división el proceso de la mitosis no origina complementos de unidades hereditarias exactamente iguales en las células hijas. Este fue el principio de la hipótesis de que la diferenciación se debe a la segregación somática - la segregación de elementos hereditarios en las divisiones de las células somáticas.

Estas ideas fueron inmediatamente adoptadas por Weismann, quien las desarrolló constituyendo una intrincada teoría sobre la herencia y el desarrollo. Según este esquema, los cromosomas son los portadores del material hereditario. Weismann supuso que todos los cromosomas permanecen intactos en las sucesivas generaciones, y que simplemente pasan a través de la línea germinal de una generación a la siguiente. Como un individuo puede parecerse a varios ancestros diferentes en uno u otro aspecto, concluyó que cada cromosoma contiene todos los elementos necesarios para producir un individuo completo. Los diferentes cromosomas de un individuo podrían derivarse de muchas líneas ancestrales, y por tanto diferirían entre ellos. Cada uno de ellos es potencialmente capaz de determinar las características de un organismo completo, pero en el desarrollo de una parte determinada, sólo un cromosoma es efectivo en un lugar y tiempo específicos. En cierto modo hay una competencia entre los

⁵ Experimentos posteriores no apoyaron esta conclusión sobre la segunda división.

distintos cromosomas, y la naturaleza de cada característica depende del resultado de esta competencia en cada momento y sitio críticos del embrión en desarrollo. Supuso que cada cromosoma estaba compuesto de unidades más pequeñas que, a su vez, estaban compuestas por unidades aún más pequeñas. Estas unidades se distribuirían desigualmente en las divisiones somáticas, constituyendo la base de la diferenciación.

Esta teoría fue elaborada con un gran detalle y fue ampliamente conocida y discutida, pero no fue totalmente aceptada porque era demasiado hipotética y parecía ofrecer muy poca base para su comprobación experimental. No hay duda de la importancia y de la amplia influencia de una gran parte del trabajo de Weismann, pero la elaboración de este esquema de la herencia y el desarrollo generó una resistencia generalizada incluídas las partes más razonables de sus interpretaciones. Tal como lo expresó Wilson en 1900:

Las teorías de Weismann ... han generado las controversias más encendidas del periodo post-Darwiniano y, tanto si se mantienen como si caen, habrán jugado un importantísimo papel en el progreso de la ciencia. Al margen de la verdad o el error de sus especiales teorías, el gran servicio de Weismann ha sido establecer el nexo de unión entre el trabajo de los evolucionistas y el de los citólogos, poniendo en conexión orgánica la teoría celular y la teoría de la evolución.

Uno de los investigadores de aquella época que se vio muy influenciado por Weismann pero que no estuvo dispuesto a aceptar todas sus conclusiones fue de Vries. En su *Intracellular Pangenesis* (1889), de Vries desarrolló una teoría de la herencia diferente de la de Weismann. Señaló que hay dos aspectos en la hipótesis de la pangénesis de Darwin - la idea de que hay unidades hereditarias persistentes que pasan a través de las generaciones sucesivas, y la idea de que tales unidades se rellenan por gémulas derivadas de los tejidos somáticos. De acuerdo con Weismann y otros, de Vries rechazó la segunda de estas ideas, pero mantuvo la primera. Esto habría llevado a una interpretación parecida a la de Weismann, pero de Vries añadió un punto esencial, a saber, que cada una de las unidades (que él denominó "pangenes") tienen que ver con un carácter único, y que esas unidades pueden aparecer recombinadas de varias formas en la descendencia. Esto fue una clara aproximación al punto de vista mendeliano, lo que ayuda a explicar por qué, once años más tarde, de Vries fue uno de los tres hombres que descubrieron y apreciaron el artículo de Mendel.

Había una dificultad con la idea de Darwin sobre la efectividad de la selección natural, si se supone que la mayor parte de los caracteres se mezclan en los híbridos, y que son justamente esos caracteres los que son importantes en la selección, ya sea natural o artificial. La dificultad es que, según eso, una variación favorable se

diluiría rápidamente al cruzarse con la forma parental y el cambio sistemático de la población completa, en el caso de que fuera posible, sería penosamente lento. Como veremos en el capítulo 9, fue bastante después de 1900 cuando se aclaró esta dificultad (el "efecto inundación"). Pero esto llevó a que hubiera un interés creciente en los caracteres cualitativos ("sports"), que, como ya indicara Darwin, mostraban una tendencia muy baja a "mezclarse" o "inundarse". Este interés es evidente en los escritos de Galton en una época tan temprana como 1875.

Bateson, en *Materials for the Study of Variation* (1894), expresó la creciente insatisfacción con la idea de que la selección fuese una explicación suficiente de la evolución. Creía que se sabía muy poco acerca de los fenómenos de la variación, y que las teorías filogenéticas de la época no tenían gran valor. Lo escribió como sigue:

En estas discusiones estamos totalmente parados por frases como "si tal y tal variación tuviera lugar y fuera favorable" o "podemos suponer fácilmente, circunstancias en las que, si ocurriera, tal y tal variación podría ser beneficiosa" y otras parecidas. Todo el argumento está basado en conjeturas de ese tipo - conjeturas que, como están en los argumentos de Paley o de Butler, no podemos ridiculizar de forma demasiado jocosa. "Si", decimos con gran circunloquio, "el curso de la Naturaleza siguiera las líneas que hemos sugerido, entonces, en resumen, las siguió". Ese es todo nuestro argumento.

Esta insatisfacción con las ideas imperantes en la época hizo que Bateson, Korschinsky y de Vries pusieran un gran énfasis en la importancia de las variaciones discontinuas. Tal como podemos ver ahora, ellos sobreestimaron la diferencia entre los dos tipos de variación, pero el resultado inmediato fue centrar la atención en las variaciones con clases claramente identificables, que pudieron estudiarse con mayor facilidad y exactitud. De nuevo, no fue accidental el que de Vries fuera uno de los descubridores del artículo de Mendel, y que Bateson fuera quizá el más importante de los primeros abogados del enfoque mendeliano.

Durante el periodo en cuestión, Francis Galton desarrolló un enfoque del estudio de la herencia bastante diferente. Galton, que era primo de Darwin, llevaría a cabo un experimento para comprobar la teoría de la pangénesis. Llevó a cabo transfusiones masivas de sangre entre diferentes líneas de conejos y no encontró ningún efecto en sus descendientes ni en la primera ni en la segunda generación. Darwin admitió que habría esperado efectos pero pensó que sus gémulas no tenían por qué estar necesariamente en la sangre, ya que se suponía que la teoría era aplicable también a organismos sin sistema circulatorio. Galton estuvo de acuerdo con que el experimento no fue decisivo.

La contribución teórica de Galton surgió de su creencia en la importancia del análisis cuantitativo. Creía que prácticamente todo podía ser medido. Trató de desarrollar una escala cuantitativa para la belleza; y llevó a cabo un estudio sobre la eficacia de la oración, examinando las probabilidades de mortalidad en cabezas coronadas (cuyos súbditos rezaban por su salud), y comparando las frecuencias de naufragios en barcos que llevaban o no misioneros. Como Mendel, también estudió meteorología.

Desarrolló la idea de la correlación como resultado de tabular la relación entre la altura de los padres y la de su descendencia en familias humanas. Vio lo que era necesario en términos geométricos y transfirió el problema algebraico al matemático Dickson, quien produjo el coeficiente de regresión⁶. Galton usó esto para dar un valor numérico simple al grado de parecido entre padres y descendencia, iniciando de esta forma un nuevo campo de estudio. Tabuló una larga serie de datos sobre los colores de perros (basset hounds con pedigrí), y basó su *Law of Ancestral Inheritance* en los resultados obtenidos. Estos resultados mostraron que, en promedio, un individuo hereda 1/4 de sus características de cada padre, 1/16 de cada abuelo, 1/64 de cada bisabuelo y así sucesivamente. Este ingenioso procedimiento fue seguido por muchos de sus sucesores, pero fue incapaz de proporcionar la esperada comprensión del mecanismo implicado. De hecho (sin que Galton fuera responsable), generó una larga y agria controversia que desperdició mucho tiempo y mucha tinta en los primeros años del siglo XX (Capítulo 9).

A menudo se ha planteado la siguiente pregunta: ¿Podría haber apreciado el trabajo de Mendel cualquier biólogo si hubiera visto el artículo antes de 1900? Mi propio candidato para la persona que con mayor probabilidad lo habría entendido es Galton, debido a su interés en la variación discontinua, su forma matemática de pensar, y su aceptación de la idea de Weismann de que las potencialidades hereditarias de un individuo deben reducirse a la mitad en cada célula germinal.

Como indica Wilson, uno de los que más activamente participó en la controversia fue Haake, quien publicó una serie de artículos anti-Weismann entre 1893 y 1897. Estos artículos, que fueron ignorados por muchas autoridades posteriores (aunque no todas - véase Correns, 1922), contienen el punto de vista más cercano a la interpretación de Mendel antes del redescubrimiento. Se leen con dificultad, debido a que los resultados y las conclusiones están sumergidos en una gran masa de polémica.

⁶ Este relato es de la autobiografía de Galton. Parece ser que el coeficiente de correlación ya había sido desarrollado por Bravais en 1846.

Haake cruzó ratones albinos normales con ratones danzarines ("waltzing") coloreados. En la F1 obtuvo sólo coloreados normales, y en la F2 (que él denominó la "tercera generación", considerando los padres como la primera) reconoció la aparición de tipos recombinantes. El análisis está basado en su suposición de que todos los caracteres estructurales (incluido el hábito danzarín, presumiblemente debido a algún cambio estructural) se heredaban a través de los centrosomas, y que todos los caracteres químicos (como, en este caso, el color) a través del núcleo. A continuación, hace un esquema hipotético que suena sorprendentemente moderno. Designó al plasma (=centrosomas) del danzarín como *t* (por *Tanzmaus*) y el del no-danzarín como *k* (por *Klettermaus*); y el núcleo del albino como *w*, y el del coloreado como *s*. Especifica que, en la división reduccional, *t* se separa de *k*, y *w* de *s*, con lo que resultan cuatro tipos de huevos o espermatozoides: *ts*, *tw*, *ks* y *kw*. Tras la fecundación se forman dieciseis tipos de individuos, que él enumera: *ts, ts; ts, tw; ts, ks*; y así hasta *kw, kw*. Indica cuáles de ellos segregarán en la descendencia y cuales no - en otras palabras un análisis mendeliano simple para un par de genes con dos alelos - excepto que no se dan proporciones. A continuación hace lo que a primera vista es una afirmación sorprendente: "Ob dir Anzahl der Chromosomes bei den Mäusen bekannt ist, weiss ich nicht, man würde daraus die möglichen Kombinationen aufstellen können". Esta afirmación parece adelantarse a su época al menos en 10 años - pero el análisis del contexto indica que Haacke estaba engañado por la idea weismanniana de que cada cromosoma contiene todo el material hereditario que se necesita para producir un individuo, y necesitaba el número de cromosomas para calcular la probabilidad de que los cromosomas de un gameto fueran todos maternos o todos paternos. Fue incapaz de reconocer la segregación 1:1 de los gametos de los heterocigotos aunque, de hecho, aparentemente vio varios tipos de heterocigotos, al menos para el color.

Sólo después de haber hecho este análisis hipotético, nos cuenta Haacke que manejó más de 3000 ratones en sus experimentos y que "se ajustaron maravillosamente" a las teorías que él desarrolló. No indica números ni proporciones⁷. Sin embargo, sí que insiste en que la separación entre *t* y *k*, y entre *w* y *s*, debe ser completa, porque ciertos danzarines y albinos obtenidos de cruzamientos dan descendientes iguales a ellos cuando se cruzan con los de su misma clase.

El artículo del que se ha extraído este resumen apareció publicado en una de las revistas de biología más conocidas de la

⁷ Los datos concretos fueron publicados más tarde, mucho después del redescubrimiento del trabajo de Mendel (Arch. Entw.-mech., 1906).

época (Biologisches Centralblatt, vol. 13, 1893), por eso es difícil de comprender por qué fue ignorado durante tanto tiempo. Seguramente, una de las razones es la naturaleza polémica del artículo, que utiliza los datos y las conclusiones como munición contra Weismann en lugar de en beneficio propio⁸. Otra razón es su utilización en apoyo de la impopular (y errónea) idea de la importancia genética de los centrosomas. Finalmente, la ausencia de conteos reales hace que los datos parezcan tan especulativos como la discusión en la que están inmersos.

⁸ Quizá debería ponerse una pega a Weismann. Haake argumentó que Weismann podría haber llegado más lejos si hubiera hecho cruzamientos entre los diferentes tipos de ratones para estudiar la herencia del color del pelo, "en lugar de cortar los rabos de sus infortunados ratones y los de sus hijos y los de los hijos de los hijos hasta la vigésima generación".

El Redescubrimiento

A Bateson y a de Vries, les parecía que el estudio de la herencia debía enfocarse desde el punto de vista del estudio de la variación y que, por tanto, debía hacerse mediante el estudio de la transmisión de las variaciones. Como mostraron los hechos, el enfoque efectivo fue el opuesto, ya que el origen de la variabilidad sólo pudo empezar a analizarse después de que se entendiera la naturaleza de la segregación y de la recombinación.

Hacia el final del siglo XIX estos dos hombres creyeron que había llegado el momento de comenzar un estudio serio de la herencia de las variaciones discontinuas. En 1899 Bateson publicó un análisis de lo que se necesitaba, que es de destacar, entre otras cosas, por la afirmación "Si los padres difieren en varios caracteres, la descendencia debe examinarse estadísticamente, considerando cada uno de esos caracteres por separado". Claramente, ese era un hombre cuya mente estaba preparada para apreciar el trabajo de Mendel.

La historia del descubrimiento del artículo de Mendel y de la confirmación de sus resultados se ha contado con mucha frecuencia - quizá fue Roberts (1929) el que lo hizo de la forma más completa.

Mendel tenía 40 separatas de su trabajo. Envió copias a Nägeli y a Kerner, profesores de botánica de Munich y de Insbrück, respectivamente, y los dos interesados en los híbridos de plantas. No se sabe lo que pasó con las otras treinta y ocho copias; después de la muerte de Kerner, su copia se encontró en su librería con las páginas sin cortar⁹. Como se indicó anteriormente, Nägeli contestó pero no apreció el trabajo ni se refirió a él en ninguna publicación. Quizá la revista fuera poco conocida, pero la Sociedad de Brunn mantenía una considerable lista de intercambio, y sus *Proceedings* se enviaron a más de 120 librerías. Según Bateson, en Londres había al menos dos copias. Sin embargo, sólo se conocen cuatro referencias al trabajo en publicaciones anteriores a 1900, además del listado de artículos científicos del *Royal Society Catalogue*. Hoffmann (1869) publicó una relación de experimentos con judías en la que se cita el artículo de Mendel sin ninguna indicación sobre su naturaleza. Focke (1881) publicó una relación bastante extensiva de la literatura sobre

⁹ Como se indicará más adelante, había una tercera separata en la biblioteca del botánico holandés Beijerinck. Yo he recibido, gracias a la gentileza del Dr. H. Gloor y del Dr. F. Bianchi, una fotocopia de la cubierta y de la primera página de esta separata; no hay indicación de cuándo o cómo la adquirió Beijerinck, o de a quién se la envió Mendel.

hibridación en plantas en la que se refirió al artículo de Mendel bajo el encabezamiento "Pisum". Ni supo apreciar el trabajo ni lo entendió, pero sí señaló que Mendel "creyó que había encontrado relaciones numéricas constantes entre los distintos tipos" - una afirmación que, tal como se discutirá más tarde, sirvió para que el artículo fuera encontrado.

La tercera referencia fue hecha por L. H. Bailey (1895), quien copió la afirmación de Focke sin haber visto el artículo de Mendel, esta fue la fuente que, según un relato, condujo a de Vries a Mendel. Finalmente, Mendel fue citado, sin ningún comentario, como un hibridador por Romanes en la novena edición de la *Encyclopaedia Britannica* (1881-1895) - evidentemente, de nuevo, siguiendo a Focke.

Hugo de Vries (1848 - 1935) nació en Holanda. Una gran parte de sus estudios universitarios transcurrieron en Alemania, en donde estudió fisiología vegetal con Sachs. En 1871 obtuvo una plaza de ayudante en la Universidad de Amsterdam, en la que pasó a ser profesor desde 1881 hasta su jubilación. Sus primeros trabajos son sobre floras locales, sobre microorganismos en fuentes de agua, y sobre la turgencia de las células vegetales. En este último campo, llevó a cabo una preciosa serie de estudios cuantitativos sobre los efectos de las concentraciones de varias sales en la plasmolisis. Estos resultados tuvieron gran importancia en el desarrollo (por Arrhenius y por van't Hoff) de la teoría iónica de las propiedades osmóticas de las soluciones de electrolitos. Se ha descrito ya su *Intracellular Pangenesis* (1889) en el capítulo 3; sus trabajos sobre la mutación se discutirán en los capítulos 10 y 11.

De Vries publicó tres artículos sobre mendelismo en 1900, uno de los cuales ha sido ignorado por casi todos. El primero fue leído por G. Bonnier ante la Academia de Ciencias de París el 26 de marzo y fue publicado en las *Comptes Rendus* de dicha Academia. Correns recibió una separata de este artículo el 21 de abril. Otro artículo escrito por de Vries está datado como "Amsterdam, 19 de marzo de 1900", y fue publicado en la *Revue générale de botanique*, editada por Bonnier. Por tanto, parece probable que esos dos manuscritos en francés le fueran enviados a Bonnier al mismo tiempo. El tercer artículo, en alemán, fue recibido por el editor de la revista (*Berichte der deutschen botanischen Gesellschaft*) en Berlín el 14 de marzo y fue publicado el 25 de abril. Estas fechas tienen cierto interés porque la breve nota en las *Comptes Rendus*, el primer artículo en ser publicado, no menciona a Mendel, aunque usa parte de su terminología. El artículo en la *Revue générale* es el que se ha citado con muy poca frecuencia. Es más largo y cita a Mendel - aunque sólo en la última página, en la que se añade también un pie de página con

una referencia al artículo de *Berichte* y a los artículos de Correns y de Tschermak, que no aparecieron hasta mayo (aparentemente, este artículo fue publicado en julio). La referencia a Mendel en esta página puede traducirse de la siguiente manera: "Esta ley no es nueva. fue establecida hace más de treinta años para un caso particular (el guisante). Gregor Mendel la formuló en una memoria titulada 'Versuche über Pflanzenhybriden' en los *Proceedings de la Sociedad de Brünn*. Mendel mostró allí los resultados no sólo para monohíbridos sino para dihíbridos.

"Esta memoria, preciosa para su época, ha sido mal entendida y, por tanto, olvidada."

En el artículo de *Berichte*, el segundo en publicarse pero, evidentemente, el primero en enviarse, hay bastante material similar al contenido en el más largo publicado en francés, pero Mendel es mencionado en varios sitios en el texto y recibe todo el crédito por su descubrimiento.

En una carta recibida y publicada por Roberts, de Vries afirmó más tarde que llevaba un tiempo trabajando por sí mismo con un enfoque mendeliano y fue entonces cuando la lectura de la referencia de Focke hecha por Bailey le condujo al artículo de Mendel. En 1954, diecinueve años después de la muerte de de Vries, su estudiante y sucesor Stomps indicó que de Vries le contó que se enteró del trabajo de Mendel porque recibió una separata del artículo de 1866 enviada por Beijerinck, con una carta diciendo que podría estar interesado en el trabajo. Esta separata está aún en el laboratorio de Amsterdam.

Hay una extendida y persistente historia en la que se cuenta que de Vries al principio intentó suprimir cualquier referencia a Mendel y que cambió de idea sólo cuando supo que Correns (o Tschermak) sí que se iba a referir a él. Se basa en la ausencia de referencias a Mendel en el artículo de *Comptes Rendus*, el primero en publicarse - y podría añadirse lo mismo en cuanto al artículo en *Revue générale* hasta la última página que, al menos en parte, fue añadida algunos meses después. Esta opinión puede mantenerse sólo si se supone que el artículo de *Berichte* fue extensivamente alterado tras las pruebas de imprenta - una sugerencia que recibe cierto apoyo del hecho de que nueve de las veintidós erratas que se enumeran al final del volumen afectan justo a las páginas que habrían sido alteradas. Esas erratas son relativamente menores, pero cabe preguntarse hasta qué punto se deben a que el impresor se confundió debido a la extensiva alteración de las pruebas de imprenta.

Sin embargo, una comparación cuidadosa de las fechas disponibles hace que parezca imposible que tales cambios pudieran haber sido el resultado de una carta de Correns después de que éste hubiera visto el artículo de *Comptes Rendus*, y también muy

improbable que Tschermak le hubiera enviado una carta. Estas dos personas afirmaron (Roberts) que supieron que de Vries tenía la interpretación de Mendel cuando recibieron separatas de este trabajo enviadas por él.

Es posible, sin embargo, que de Vries llegara a saber que Correns conocía y entendía el artículo de Mendel, debido a la referencia aparecida en el artículo sobre xenia publicado en enero de 1900 (que se discutirá más adelante). Esta conclusión no puede aceptarse como una verdad absoluta, pero parece ser la interpretación más simple del puzzle.

En sus tres artículos, de Vries describe una serie de géneros de plantas bastante diferentes que habían dado las proporciones 3:1 y, en varios casos, las proporciones 1:1 al cruzar la F1 con el recesivo. Por tanto, no hubo dudas en cuanto a que el sistema era de aplicación general. De Vries concluyó que probablemente fuera aplicable a todas las variaciones discontinuas.

Carl Correns (1864-1933) fue un estudiante de Nägeli y del fisiólogo vegetal Pfeffer, quien, como de Vries, fue un estudiante de Sachs. Correns estudió la anatomía y el ciclo biológico de los musgos y también estuvo interesado en el origen del endospermo. Durante mucho tiempo se pensó que este tejido, presente en las semillas de las plantas superiores, era de origen puramente materno, pero se observó frecuentemente - especialmente en el maíz - que la naturaleza del endospermo estaba influenciado por el polen. Correns se puso a estudiar este fenómeno (denominado xenia por Focke). Llegó a la conclusión de que, de hecho, el endospermo se derivaba de la "doble fecundación" que acababa de describir Nawaschin en *Lilium*. Publicó una descripción preliminar de esos resultados (*Berichte deutsch. botan. Gesellsch.* 25 de enero de 1900), con fecha de recepción del artículo en la revista de 22 de diciembre de 1899. De Vries había llegado a la misma conclusión en 1899.

En el último párrafo del artículo, Correns señala que el fenómeno superficialmente similar en el caso de los guisantes amarillos y verdes era debido al color de los cotiledones, es decir, de un auténtico tejido embrionario "tal como señalan correctamente Darwin y Mendel". Esta fue la primera indicación impresa de que alguien había entendido algo del trabajo de Mendel.

En conexión con este estudio, Correns cultivó híbridos de maíz y de guisantes durante varias generaciones, y llegó a la interpretación (es decir, a la interpretación mendeliana) en 1899. Esto hizo que leyera el artículo de Mendel, porque encontró la afirmación de Focke de que Mendel creía haber encontrado "relaciones numéricas constantes". Correns (en una carta citada por Roberts) comparó su propia solución al problema con la solución de Mendel: "... mientras

tanto, todo eso había sido descubierto y razonado (creo que por encima de todo lo de Weismann), estaba claro que en la labor intelectual de encontrar las nuevas leyes estaba por detrás del trabajo de Mendel".

Correns describió detalladamente su trabajo con guisantes en un artículo que apareció en mayo de 1900, después de haber visto el primer trabajo de de Vries. Confirmó plenamente a Mendel¹⁰ y dijo que había observado el mismo tipo de resultados en maíz; estos resultados se publicaron completos en 1901. No estuvo de acuerdo con de Vries en cuanto a que él creía que había casos que no seguían el esquema mendeliano. El único descrito con algo de detalle, que tenía que ver con el color de la cubierta de la semilla en guisante, parece deberse a la presencia de un gen dominante para el patrón de color en una planta que también tenía un recesivo que impedía todo color, dando como resultado el que la F1 no se parecía a ninguno de los dos padres. Más tarde, este tipo de situación llegó a ser familiar, pero entonces pareció contradecir el esquema mendeliano.

Erich von Tschermak (1871-1962) fue un nieto de Fenzl, con el que Mendel estudió sistemática botánica y microscopía en Viena. Tschermak estudió en Halle, en donde obtuvo el título de doctor en 1895. Estaba interesado en la mejora práctica de plantas, y esto le llevó a realizar estudios (en Gante y en Viena) sobre los efectos del cruzamiento y la consanguinidad en el vigor vegetativo, siguiendo el trabajo de Darwin. En este contexto, realizó cruzamientos en guisantes y obtuvo las correspondientes F2, detectando las proporciones 3:1 y también las 1:1 al retrocruzar con el parental recesivo. Más tarde escribió (a Roberts) que se había dado cuenta de la importancia de este resultado antes de encontrar el artículo de Mendel (a través de la referencia de Focke), pero como sólo había cultivado sus plantas durante dos generaciones cuando publicó sus primeros resultados, no podía saber que los recesivos sólo tienen descendientes recesivos o que, en la F2 había dos clases de individuos con fenotipo dominante. Publicó dos artículos sobre el tema en 1900. De ellos, en el primero está mucho menos claro que hubiera entendido totalmente la situación que en el segundo, que fue escrito después de haber visto los artículos de de Vries y de Correns en *Berichte*.

William Bateson (1861-1926) estudió zoología en Cambridge. Tuvo influencia de Sedwick, de F. Balfour y de su contemporáneo

¹⁰ Esta confirmación incluyó extensos tests durante varias generaciones, mostrando que los homocigotos obtenidos en tales generaciones no segregaban. Esta fué quizá la observación de Mendel más difícil de aceptar en aquella época. Sabemos que Nägeli se negó a aceptarlo, y que en una época tan tardía como 1910, Morgan trató de buscarle una explicación paralela.

Weldon. Pasó los veranos de 1883 y 1884 en Hampton, Virginia y en Beaufort, Carolina del Norte, estudiando la embriología de *Balanoglossus* bajo la dirección de W. K. Brooks. Bateson ha indicado que fue Brooks el que le dio la idea de que la herencia es un tema que merece ser estudiado de forma exclusiva. De paso, debe recordarse que Brooks también tuvo su influencia en la historia de la genética a través del hecho de que tanto E. B. Wilson como T. H. Morgan estudiaron con él.

El libro de Bateson, *Materials for the Study of Variation* (1894) y su idea general de lo que se necesitaba para estudiar la herencia (1899) se han discutido en el capítulo 3, así como más arriba en este capítulo. En mayo de 1900, leyó un artículo ante la Royal Horticultural Society en Londres, en el que describió el trabajo de Mendel y su confirmación por de Vries. Según la Sra. Bateson (1928), él conoció por primera vez el trabajo de Mendel en el tren, cuando iba de Cambridge a Londres, y quedó tan impresionado que lo incorporó inmediatamente a sus clases.

Bateson se convirtió al momento en el defensor más activo de la nueva teoría y organizó un grupo de investigadores muy activo en Cambridge, en el que estaban, en los primeros años del siglo XX, Saunders, Punnett, Durham, Marryatt y otros. Se realizaron estudios mendelianos de forma muy activa en Alemania por Correns, en Austria por Tschermak, en Francia por Cuénot y en los Estados Unidos por Castle y Davenport. Estos y otros investigadores muy pronto construyeron una gran masa de datos y asentaron las bases para futuros desarrollos.

Había que atacar dos problemas de forma inmediata: Cuál era la amplitud del fenómeno mendeliano, y cómo pueden interpretarse los denominados caracteres compuestos. Otra cuestión, que ahora parece menos importante, tenía que ver con la generalidad del fenómeno de la dominancia.

El trabajo de Mendel establecía sus principios para guisantes y para judías; fueron confirmados para guisantes por Correns y por Tschermak. En sus artículos de 1900, de Vries mostraba que los principios eran de aplicación en alrededor de una docena de muy diferentes géneros de plantas que incluían una monocotiledónea (maíz, que confirmó Correns). Por tanto había claras evidencias de su aplicación general a las angiospermas. Correns sugirió en 1901 que los principios podían aplicarse a los animales, citando varios experimentos anteriores de la literatura científica que parecían ser mendelianos. El que los principios son de aplicación en los animales fue definitivamente demostrado en 1902 por Cuénot (ratón) y de forma independiente por Bateson (gallina). Por tanto se concluyó que el mismo esquema general podía aplicarse a todos los animales y

plantas superiores; cuando se llevaron a cabo las posteriores aplicaciones a los invertebrados y a las plantas inferiores resultaron ser interesantes, principalmente porque supusieron una forma de estudiar nuevos tipos de problemas.

La otra cuestión importante durante este desarrollo inicial fue el de la naturaleza de los "caracteres compuestos" - o, como diríamos ahora, casos en los que se detecta más de un gen que determina el mismo carácter.

Mendel indicó haber hecho un cruzamiento con judías, usando como parentales una línea con flores blancas y otra con flores coloreadas. La F1 fue coloreada, pero el cruzamiento fue hecho entre especies bastante diferentes y esas plantas F1 fueron muy poco fértiles. Mendel obtuvo un total de 31 plantas F2, de las que sólo una tenía flores blancas. Sugirió, como una posibilidad, que había dos genes dominantes e independientes, A1 y A2, de tal forma que cada uno de los ellos por sí sólo podía dar flores coloreadas. Lo esperado en la F2 sería 15 coloreadas : 1 blancas; pero debido al pequeño número de plantas disponible no pudo asegurar la certeza de esta interpretación. En 1902, Bateson se manifestó contrario a esta sugerencia porque pensó que A1 y A2 deberían comportarse como alelos; es decir, él estaba pensando aún en términos de un gen único para cada carácter visible. Puede encontrarse un punto de vista similar el artículo de 1900 de Correns en el que, tal como se ha indicado, argumentó que los principios mendelianos podrían no ser generales; posteriormente, esta misma idea llevó a Cuénot a pasar por alto su demostración de los alelos múltiples (véase capítulo 8).

Enseguida aparecieron varios ejemplos de casos relacionados con ese tema - primero, el caso del color de la flor en el guisante de olor (*Lathyrus odoratus*), en el que el cruzamiento entre dos plantas de flores blancas dio flores coloreadas en la F1, y 9 coloreadas : 7 blancas en la F2 (Bateson y Punnett). El análisis de plantas individuales mostró que esto ocurría porque el desarrollo del color requiere la presencia simultánea de dos genes dominantes e independientes. Las proporciones F2 son 9:3:3:1 con las tres últimas clases indistinguibles, en lugar de las tres primeras como en las judías de Mendel. Con este caso clarificado (por Bateson y Punnett), no fue difícil interpretar los casos 9:3:4 que se observaron poco tiempo después.

Al principio, el caso de las crestas de los gallos creó cierta confusión. Enseguida se vio que la cresta en "roseta" era dominante frente a la sencilla, y que la "guisante" era también dominante frente a la sencilla. Cuando se cruzaron roseta y guisante, apareció un nuevo tipo denominado "nuez"; este tipo no parecía ser, estructuralmente, una combinación de roseta y guisante. Las

relaciones se aclararon cuando se encontró que las proporciones F₂ eran 9 nuez : 3 roseta : 3 guisante : 1 sencilla (de nuevo por Bateson y Punnett) - ya que Mendel había demostrado que estas proporciones significan que estaban segregando dos genes independientes.

La aparición ocasional de casos en los que el heterocigoto es intermedio, es decir, no hay dominancia estricta, fue detectada por Correns en un pie de página añadida a su artículo de 1900 mientras estaba en pruebas de imprenta. Esto ya lo había visto y entendido, con la realización las correspondientes pruebas, el propio Mendel en *Mirabilis*, según sus cartas a Nägeli, y aparece de forma implícita en su descripción del tiempo de floración en los guisantes en el artículo de 1866. El caso de *Mirabilis* y el de la gallina andaluza se aclararon poco tiempo después de 1900 y, como resultado, se reconoció que el fenómeno de la dominancia tenía sólo importancia secundaria.

Se necesitaba nueva terminología. Muchos de los términos ahora familiares fueron introducidos por Bateson - tales como *genética*, para el propio objeto de estudio, y *zigoto*, para el individuo que se desarrolla del huevo fecundado, así como para el propio huevo fecundado (que era el uso anterior). Les siguieron *homocigoto*, *heterocigoto* y sus derivados. Mendel había hablado de los híbridos y de la primera generación a partir de ellos; Bateson sugirió que fueran designados "F₁" y "F₂", respectivamente - como primera y segunda generaciones filiales¹¹. El término *alelomorfo* (más tarde reducido a *alelo*) también se debe al trabajo inicial de Bateson. Mendel usó generalmente el término *Merkmal* para lo que ahora denominamos *gen*, y esto fue traducido como *carácter*; Bateson usó generalmente la palabra *factor*. Fue algo más tarde (1909) cuando Johannsen introdujo la palabra *gen*.

¹¹ La confusión que existía puede ilustrarse también con el hecho de que Haacke (Capítulo 3) consideró la generación parental como la primera y se refirió a lo que ahora llamamos "F₁" y "F₂" como las generaciones segunda y tercera, respectivamente.

Genes y Cromosomas

Durante muchos años, la autoridad estándar sobre los cromosomas fue el libro de Wilson *The Cell in Development and Inheritance*. La segunda edición de este trabajo fue publicada en 1900; da una descripción completa del estado de conocimiento y de las teorías imperantes sobre los cromosomas en la época del descubrimiento del artículo de Mendel.

Se conocía la constancia en el número de cromosomas de una especie, y se sabía que este número era generalmente par, ya que aportaban el mismo número de ellos el huevo y el espermatozoide. Se sabía que cada cromosoma se divide longitudinalmente en cada división somática, y que esta división se realiza mediante una división igualitaria de todos los gránulos visibles a lo largo de toda la longitud del cromosoma. También se sabía que la reducción en el número de cromosomas se realiza mediante las dos últimas divisiones anteriores a la producción de los gametos maduros (en animales) o gametofitos (en plantas). Además, existía la suposición general de que los cromosomas eran los portadores del material hereditario esencial.

Sin embargo, había una serie de cosas, ahora parte del conocimiento biológico común, que no se sabían. Era una suposición general el que, cuando los cromosomas reaparecen al final de la interfase, primero lo hacen como un largo filamento continuo, o espirema, que más tarde se rompe dando lugar al número de cromosomas característico de la especie. Se había postulado por Rabl y Boveri que los cromosomas "no pierden su individualidad al final de la división, sino que persisten en el retículo del núcleo en interfase". Aunque Weisman adoptó esta idea, Wilson creyó que eso no se había demostrado. Los detalles de la reducción cromosómica en la meiosis no estaban claros en absoluto, principalmente porque el apareamiento dos a dos en la profase meiótica no se había reconocido. La idea de pares de cromosomas definidos faltaba por completo. No se reconocía que hay diferentes clases de cromosomas en una célula. En resumen, se asumía tácitamente que un cromosoma era esencialmente igual a otro cualquiera dentro de la especie, y en los escritos de Weisman este supuesto se propuso de forma explícita.

Se suponía que los cromosomas de los bivalentes de la primera división meiótica se condensaban de un solo espirema continuo y por tanto estaban atados por los extremos desde el principio; la reducción en el número debía ocurrir por una división transversal. Sin embargo, había buenas descripciones que indicaban que esos

bivalentes se dividían por medio de dos divisiones longitudinales en algunas especies; esto constituyó una paradoja, porque parecía contradecir la idea de que la reducción es cualitativa, y no simplemente cuantitativa.

Esos temas se fueron clarificando gradualmente por los citólogos. El que hay diferentes parejas de cromosomas, que a veces se reconocen por sus tamaños y formas, fue indicado por primera vez por Montgomery en 1901 y fue demostrado concluyentemente (en un saltamontes) por Sutton en 1902. Estos dos autores mostraron que un miembro de cada par tenía origen materno y el otro paterno; esta interpretación fue aceptada muy pronto de forma general. Pero los dos siguieron pensando que los dos miembros de un par estaban unidos extremo a extremo.

La interpretación de los bivalentes en la primera división meiótica como resultado del apareamiento lado a lado de dos cromosomas individuales, fue sugerida por Winiwarter en 1910, como resultado de sus estudios en ovarios de coneja. Discutió las dificultades mencionadas anteriormente y concluyó que tal apareamiento lado a lado era la forma más simple de reconciliar las aparentes contradicciones. Esta idea no fue aceptada inmediatamente de forma general, pero lentamente ganó fuerza a medida que un número creciente de citólogos vieran figuras consistentes con ella. Esto no fue importante en los trabajos iniciales sobre la relación entre genes y cromosomas pero, como veremos, fue esencial para posteriores desarrollos.

En 1902 Boveri publicó un artículo excepcional sobre los resultados de la polispermia en la fecundación de los huevos de erizo de mar. Mostró que, si se usa un exceso de esperma, dos espermatozoides pueden entrar en un solo huevo. Los centriolos de los espermatozoides se dividen, y se forman husos con tres o cuatro polos. Esos huevos pueden dividirse dando lugar a tres o cuatro células en la primera división de segmentación. Los tres juegos haploides de cromosomas (uno del huevo y uno de cada espermatozoide) se dividen y pasan a esas células hijas más o menos al azar, de tal manera que la mayoría de las células reciben números anormales de cromosomas. Generalmente, estas células se dividen durante unas pocas divisiones, pero los embriones resultantes son muy anormales, a menudo aparecen como mosaicos, con algunas partes razonablemente normales y las otras abortadas o muy anormales.

Si se separan las cuatro células que resultan de las primeras dos divisiones en un huevo fecundado normalmente (monospermico), cada una de ellas originará un embrión normal (aunque pequeño). Boveri encontró que si se separan las tres o cuatro células producidas

por la primera división de segmentación de huevos dispérmicos, a veces se desarrollan dando lugar a embriones normales - pero nunca hacen eso todas las células procedentes de un solo huevo. Mostró que este resultado no podría explicarse solo por el número de cromosomas presentes, ya que en células que no se desarrollaron el número fue, frecuentemente, mayor que el número haploide - y se había demostrado anteriormente, con otros experimentos, que un solo juego haploide bastaba para que se el desarrollo fuera normal. Los resultados sólo pueden explicarse con la hipótesis de que los cromosomas difieran entre sí en cuanto a sus efectos en el desarrollo, y que una célula no dará lugar a un embrión normal a no ser que tenga al menos un juego completo de cromosomas.

El artículo tenía un pie de página en el que Boveri señala que tanto él como Weismann habían supuesto que los cromosomas de un individuo eran todos equivalentes. Esta idea le parece ahora insostenible y, por tanto, la interpretación de Weismann de la reducción cromosómica en la meiosis debe revisarse. Este mismo pie de página contiene una afirmación que podría ser traducida libremente como: "Consideraré en otro sitio estos y otros problemas relacionados, tales como la conexión con los resultados de los botánicos sobre el comportamiento de los híbridos y su descendencia." Antes de que apareciera esta discusión, todo el tema fue claramente analizado por Sutton, pero pueden quedar pocas dudas de que Boveri estuvo cerca de la solución.

En 1900 Correns ya había planteado la pregunta de dónde ocurre la segregación mendeliana y lo había discutido en varios artículos, apareciendo la explicación completa en 1902. Sabía, por sus experimentos en híbridos de maíz, que el embrión y el endospermo de una semilla determinada son similares. Por lo que los tres núcleos maternos implicados en la doble fecundación son iguales, del mismo modo que lo son los dos del polen. Concluyó que la segregación tiene lugar, como muy tarde, durante la formación de la megaspora y que, en la antera, eso ocurre algún tiempo antes de la división final que produce los dos núcleos espermáticos en un grano de polen. Por otra parte, el momento más temprano en el que se puede suponer que ocurre es después de la formación de los órganos sexuales, ya que tanto el ovario como las anteras de plantas heterocigotas producen los dos tipos de gametos. Como las proporciones de gametos dominantes y recesivos es tan próxima a 1:1, concluyó que la segregación debe ocurrir muy tarde en el desarrollo - con objeto de que no haya diferencias por azar (o selectivas) en la multiplicación de los productos. Por supuesto, también era consciente de que las dos últimas divisiones del esporofito (es decir, las meióticas) son de un tipo diferente y dan lugar a núcleos haploides. Por todo ello concluyó que la segregación tiene lugar en esas dos divisiones en el óvulo.

En cuanto a la antera, reconoció que el mismo razonamiento conducía a la idea de que eran también las divisiones meióticas las que producen la segregación. Esto significaba que los granos de polen de un heterocigoto debían ser de dos clases, iguales en número. Comprobó esta deducción. Encontró dos colores de flor en *Epilobium* que daban resultados mendelianos y que estaban asociados con diferencias en el color del fluido celular de los granos de polen. Examinó el polen del heterocigoto y encontró que su color era uniforme. Obtuvo un resultado exactamente igual en una amapola. Concluyó que la segregación no había ocurrido aún, y que debía ocurrir en la primera división del polen, que separa el núcleo vegetativo del germinativo - dividiéndose este último para formar los dos núcleos espermáticos. Strasburger hizo la sugerencia (que ahora sabemos que es correcta) de que el color de los granos de polen está determinado por la composición de la planta que los produce, no por el contenido génico que acaban de obtener. Correns admitió esta posibilidad pero argumentó, razonablemente, que esto era una hipótesis especial para salvar otra hipótesis, y prefirió evitar tales procedimientos.

En este mismo artículo, Correns discutió la relación entre genes y cromosomas. Supuso que los genes eran transportados por los cromosomas, y dibujó un diagrama que se parece mucho al de cuentas de collar que más tarde se hizo familiar. Una fila fue denominada A, B, C, etc.; en otra fila, casi yuxtapuesta con la anterior, a estaba situada frente a A, b frente a B, y así sucesivamente. Pero esto se suponía que representaba a un solo cromosoma mitótico, que se dividía en el plano del papel en cada división, excepto en el momento de la segregación, en el que se dividía siguiendo un ángulo recto con el papel para dar lugar a filas ABC y abc. También imaginó lo que ahora parecería un sobrecruzamiento, suponiendo que los pares de genes podrían rotar alrededor del eje del cromosoma, de tal forma que podrían producirse ABc y abC (o AbC y aBc, y otras combinaciones). Esto era para explicar la segregación independiente ("segunda ley de Mendel").

Aunque este esquema relacionaba los genes con los cromosomas, era erróneo en muchos aspectos cruciales. No había ninguna explicación sobre cómo un solo cromosoma mitótico llegó a tener las dos mitades paterna y materna; la división en la que se produce la segregación no se identificó con la meiosis; y la segregación independiente no se relacionó con la separación independiente de pares de cromosomas no homólogos.

Cannon señaló en 1902 que hay un paralelismo muy estrecho entre la segregación mendeliana y la reducción cromosómica y concluyó que esto se debe a que los genes están en los cromosomas.

Del mismo modo que Correns, parece haber pensado que, en la meiosis, todos los cromosomas paternos van a un polo y todos los maternos al otro; no proporcionó ninguna explicación para la segregación independiente. De Vries, en 1903, también discutió estas cuestiones, y parece probable que haya supuesto que los cromosomas paternos y maternos se separaran en grupos en meiosis. Explicó la segregación independiente proponiendo que, en la meiosis, los miembros de pares de genes individuales podrían intercambiarse libremente entre los cromosomas homólogos (tal como había supuesto Correns) y así segregarían al azar.

Guyer, en 1902 y 1903, también comprendió la situación. El artículo de 1902 no mencionó a Mendel, y los dos artículos tienen mucho que ver con la citología de híbridos estériles. Sin embargo, Guyer sí que comprendió que la separación al azar entre diferentes pares de cromosomas daría lugar a una segregación independiente de genes, aunque tanto Wilson como Sutton creyeron que había pasado por alto este último aspecto.

Así pues, había varias personas en aquella época que estuvieron cerca de dar la interpretación correcta, pero la primera formulación clara y detallada fue la de Sutton. W.S. Sutton (1877-1916) fue estudiante de McClung, cuyo trabajo sobre los cromosomas sexuales será discutido más adelante. Sutton estaba trabajando con él en la época en que McClung sugirió por primera vez la relación entre el cromosoma X y la determinación sexual (1901), pero cuando Sutton escribió sus dos importantes artículos (1902 y 1903), era estudiante de grado bajo la dirección de Wilson en la Universidad de Columbia. Nunca terminó su trabajo de graduación, pero más tarde obtuvo el grado de doctor en medicina (M.D.), y llegó a ser cirujano [para más detalles, véase la biografía escrita por McKusik (1960)].

Como se indicó anteriormente, el primero de los trabajos de Sutton contenía la primera demostración detallada de que los cromosomas somáticos (de un saltamontes) están constituidos por diferentes pares de cromosomas similares entre sí. Conocía el trabajo anterior de Montgomery sobre el apareamiento y el artículo de Boveri (también publicado en 1902) sobre huevos dispérmicos. El artículo terminaba con la afirmación: "Finalmente, debo llamar la atención sobre la probabilidad de que la asociación de cromosomas paternos y maternos en pares y su subsecuente separación durante la división reduccional ... pueda constituir la base física de la ley mendeliana de la herencia."

El artículo de 1903 contiene una elaboración completa de esta hipótesis, incluyendo la idea de que los diferentes pares de

cromosomas se orientan al azar en los husos meióticos¹², explicando de este modo la segregación independiente de diferentes genes vista por Mendel. Sugirió, siguiendo a Fick y Montgomery, que en esos casos en los que las dos divisiones meióticas se habían descrito como longitudinales, el apareamiento inicial habría sido lado a lado en lugar de extremo a extremo, tal como él suponía que ocurría en insectos. El artículo contiene una discusión y una crítica sobre los trabajos de 1902 de Cannon y de Guyer, indicados previamente.

Con este artículo, se termina esta fase de la historia. Las conclusiones no fueron aceptadas de forma general, pero no pudieron ignorarse y siguen considerándose esencialmente correctas. Al final, la citología y la genética llegaron a tener una íntima relación, y los resultados en cada uno de esos campos empezaron a tener grandes efectos en el otro.

¹² La demostración citológica de la distribución al azar de los diferentes pares de cromosomas fué llevada a cabo por Carothers en 1913.

Capítulo 6

Ligamiento

Con el trabajo de Sutton, quedó clara la relación de los cromosomas con la segregación y con la transmisión independiente. Pero había una dificultad, ya reconocida en 1903 por Sutton y por de Vries: Debe suponerse que hay más genes mendelianos independientes que cromosomas en las células. Es decir, no hay suficientes cromosomas para que sea posible identificar cada gen con un cromosoma completo. De Vries señaló que esta dificultad podría evitarse suponiendo que los genes podrían intercambiarse libremente entre los cromosomas homólogos en meiosis - el proceso al que acudió como una explicación de la transmisión independiente. Boveri hizo una sugerencia similar en 1904. La solución verdadera mostró que el principio de la transmisión independiente no tiene una aplicación tan general como se pensaba entonces. El descubrimiento y el análisis del ligamiento, el aumento del conocimiento sobre la naturaleza y el comportamiento de los cromosomas sexuales, y el estudio citológico más detallado de la profase meiótica, finalmente hicieron que se resolviera la dificultad.

La primera descripción de ligamiento fue la de Correns (1900). Cruzó dos líneas de *Matthiola* (stocks), uno de ellas con antocianina en los pétalos y las semillas, y también con hojas y tallos peludos; la otra tenía flores y semillas blancas y hojas y tallos sin pelo. La F1 tenía flores y semillas coloreadas y era peluda. En la F2 esperaba encontrar varios tipos, resultado de la segregación de tres genes, pero sólo encontró las dos combinaciones parentales en una proporción 3:1. Sugirió que el color de la flor y el de la semilla se podían deber al mismo gen, pero interpretó la relación entre el color y la presencia de pelo como debida a la ausencia de recombinación entre dos genes diferentes. Sabía de la existencia de líneas sin pelo y flores coloreadas así como de líneas peludas con flores blancas, lo que confirmaba la idea de que eran dos genes. El trabajo posterior de Tschermak y de Saunders mostró que la situación es muy compleja, siendo al menos cuatro genes (y probablemente más) en los que difieren las distintas líneas conocidas. Pero la interpretación más probable de los experimentos originales de Correns es que estaba tratando con dos efectos de un único gen, y que las diferentes combinaciones de colores y presencia-ausencia de pelos que él sabía que existía se debe a genes mutantes que no están presentes en las líneas utilizadas en sus experimentos. Esto era un grado de complejidad genética inimaginable en aquel tiempo. En cualquier caso, no recuperó ningún recombinante y por eso pensó solamente en ligamiento completo.

El ligamiento incompleto se describió por primera vez en el guisante de olor (*Lathyrus*) por Bateson y Punnett (1905), los dos genes implicados determinan flores púrpura frente a rojas y granos de polen largos frente a redondos. Los dos dominantes (púrpura y largo) procedían del mismo parental, y el fenómeno se denominó "acoplamiento"; la otra situación, en la que cada parental aporta un alelo dominante y un alelo recesivo ligados, se denominó "repulsión" cuando fue descubierto más tarde por los mismos autores. Los primeros ejemplos de ambos tipos se estudiaron manejando descendencias F₂, lo que hace difícil e inexacta la estimación de la fracción de recombinación. Bateson y Punnett concluyeron que las frecuencias encontradas en los primeros ejemplos formaban parte de una serie regular que incluía una proporción de 7 parentales : 1 recombinante y otra de 15:1. Es decir, se supuso que la serie era $(2^n - 1):1$, en donde el primer término ($n=1$) representaba la segregación independiente, y donde podrían esperarse otros términos, tales como 3:1, 31:1, etc¹³. Por supuesto, los trabajos posteriores, usando métodos de cruzamientos-prueba en muchas clases de plantas y animales han mostrado que los valores de la recombinación no muestran ninguna tendencia a coincidir con ninguna de tales series; pero este supuesto condujo a Bateson a la formulación de la hipótesis de la "reduplicación" que jugó un papel importante en discusiones posteriores. Esta hipótesis, aunque ahora está desacreditada, debe describirse.

Según la hipótesis de la reduplicación, la segregación no ocurre en el momento de la meiosis sino algo antes, y no necesariamente a la vez para cada par de genes. Las células que se generan finalmente, cada una con un sólo juego de genes, se multiplican distintos números de veces para dar las frecuencias observadas. No es fácil imaginar cómo se desarrolló este esquema, ya que no hay nada en él que lo relacione con la serie $(2^n - 1):1$, ni hay evidencia independiente del complejo y simétrico patrón de divisiones que requiere¹⁴. La hipótesis está relacionada con la renuencia de Bateson a creer que la segregación ocurre en las divisiones meióticas. Se había descubierto antes que, en algunas plantas (por ejemplo, *Matthiola*, *Oenothera*) el polen no siempre transmite todas las clases de genes que sí transmiten los huevos del mismo individuo. Como se

¹³ Bateson y Punnett no presentaron esta formulación algebraica y tampoco incluyeron el caso 1:1 en la serie, pero esta parece ser la forma más simple de explicar su esquema.

¹⁴ Bateson, formado como embriólogo, estaba impresionado con la circunstancia de que a veces las dos células que surgen de la primera división de un huevo fecundado dan lugar, respectivamente, a los lados derecho e izquierdo del embrión. La simetría especular de esas dos mitades le parecía que suponía una clave para la naturaleza de la herencia - un tema al que volvía una y otra vez. Esta idea parece haber sido una de las bases de la hipótesis de la reduplicación.

indicará más adelante (Capítulo 10), esto es debido a que ciertos genes impiden el funcionamiento del polen que los contiene - una idea con la que Bateson nunca estuvo de acuerdo. Para él, esos casos eran evidencia de que la segregación ocurría en alguna división durante o antes de la diferenciación del tejido germinal de la antera - y de ahí su inadecuada interpretación de la segregación y el ligamiento.

La primera indicación de la relación entre un carácter y un cromosoma particulares fue hecha en 1901, cuando McClung propuso que el así denominado cromosoma accesorio (conocido ahora como el "cromosoma X") es determinante de la masculinidad. Este corpúsculo fue descrito por primera vez por Henking (1891) en el macho del hemíptero *Pyrrhocoris*. Durante mucho tiempo se consideró dudoso que fuera un cromosoma, y su naturaleza y su función inciertas fueron las razones por las que se le dio la designación "X". Henking mostró que se divide sólo en una de las divisiones meióticas, dando como resultado el que esté presente en dos de los cuatro espermatozoides que resultan de cada espermatocito primario y ausente en los otros dos. Otros investigadores (especialmente Montgomery) confirmaron esta descripción para otros hemípteros, y McClung y Sutton encontraron las mismas relaciones en varios saltamontes. Sutton, siguiendo la sugerencia de McClung, estudió la hembra; desgraciadamente el material era difícil y el número de cromosomas grande, resultando que contó 22 en la hembra frente a los 23 claramente presentes en los machos. Por tanto, el X fue interpretado por McClung como productor de masculinidad, y el significado que se atribuyó a los dos tipos de espermatozoides fue el opuesto del verdadero.

Stevens, en 1905 mostró la relación correcta en un escarabajo (*Tenebrio*); en este caso también estaba presente un Y, más pequeño que el X, y mostró claramente que la hembra es XX y el macho XY. Este resultado fue confirmado inmediatamente por Wilson (también en 1905) para los hemípteros y a continuación fue demostrado para los ortópteros, dípteros, homópteros, miriápodos y, con menor certeza, para varias otras clases de animales.

Estas relaciones eran interpretadas a veces como que los cromosomas sexuales no eran la causa de la diferencia entre machos y hembras, sino que eran meramente un tipo de carácter sexual secundario, que resultaba de otro mecanismo de determinación sexual más básico. El único argumento de peso a favor del sistema XY como mecanismo determinante del sexo era que suponía un sistema simple de obtener la relación de sexos 1:1. Pero se sabía que hay otras situaciones en las que los huevos fecundados dan lugar sólo a hembras, y los no fecundados dan lugar a uno u otro sexo. En

grupos como los áfidos, en los que ocurre esto, los cromosomas no son demasiado difíciles de estudiar, y el trabajo de von Baehr, de Stevens y de Morgan pronto demostró que había una serie de fenómenos inusuales que constituían una clara confirmación del mecanismo de determinación sexual XY (véase capítulo 13).

El ligamiento con el sexo fue descrito por primera vez por Doncaster y Raynor en 1906, en una polilla (*Abraxas*); en 1908 Durham y Marryatt los demostraron en canarios. Pero en ambos casos, los resultados indicaron que la hembra era el sexo heterogamético, y pronto se demostró lo mismo en la gallina por varios investigadores. Como esos resultados tenían que ver con animales tan distintos como polillas y aves, parecía que serían aplicables de forma general; paralelamente, como la demostración citológica de la naturaleza heterozigota del macho se había en muchos grupos de animales, era evidente también su condición general. Esta contradicción condujo a muchas discusiones y especulaciones, que quedaron sin sentido con el descubrimiento del ligamiento con el sexo del tipo en el que el macho es el heterogamético por Morgan en 1910 para *Drosophila*, (y en 1911 para el hombre), y la demostración citológica de la condición heterogamética de las hembras en polillas por Seler en 1913.

En 1909 apareció un importante artículo por Janssens sobre la citología de las divisiones meióticas en salamandras, especialmente en *Batrachoseps*. Janssens planteó dos cuestiones: ¿Por qué son necesarias dos divisiones meióticas tanto en animales como en plantas, cuando una parece que sería suficiente para una reducción del número de cromosomas?; y ¿cómo podemos explicar la existencia de un número de genes superior al número haploide de cromosomas? Creía que había encontrado las respuestas a estas cuestiones con su teoría de los quiasmatipos.

Janssens presentó evidencias que indicaban que los cromosomas meióticos están apareados longitudinalmente y que cada uno de ellos está dividido en dos partes en sentido longitudinal, formando una estructura cuatripartita constituida por dos cromosomas cada uno de ellos con dos hebras, tal como otros habían supuesto. En la primera división meiótica, dos de estas hebras pasan a cada una de las dos células hijas. Janssens consideró que demostraba que se producían intercambios ocasionales entre dos de esas hebras, originando los, ahora familiares, quiasmas. Esto explicaba la necesidad de dos divisiones meióticas, porque sólo intervienen dos de las cuatro hebras en cada intercambio. También supuso que las dos hebras implicadas en un intercambio no eran, o al menos no necesitaban ser siempre, hebras hermanas - lo que significaba que había tenido lugar un intercambio entre cromosomas homólogos. A su vez, esto "... ouvre

le champ á une plus large application cytologique de la théorie de Mendel."

fue en este punto cuando *Drosophila* entró en escena, por lo que es apropiado hacer aquí una desviación para hablar sobre la historia de su utilización.

Hay una referencia en Aristóteles a una mosca producida por larvas engendradas en el cieno del vinagre - que debe haber sido *Drosophila*. El género fue descrito y denominado por Fallén en 1823. Es, quizá, una pena que su inapropiado nombre (amante del rocío) tenga prioridad sobre el más descriptivo *Oinopota* (bebedora de vino), que fue usado por alguno de los primeros entomólogos. La especie más estudiada, *D. melanogaster*, fue descrita en 1830 por Meigen y, de nuevo, bajo el nombre *D. ampelophila* (que aparece en parte de la literatura genética inicial), por Loew en 1862. Esta especie probablemente surgió en el sudeste de Asia, llegando a ser común en todas las regiones tropicales; fue introducida en los Estados Unidos antes de 1871, probablemente cuando se empezaron a importar bananas.

La primera persona que cultivó *Drosophila* en el laboratorio parece haber sido el entomólogo C. W. Woodworth. A través de Woodworth, Castle conoció las ventajas del animal; y fue a través del trabajo de Castle como llegó a ser conocida por otros genetistas¹⁵.

En 1910 Morgan describió la herencia ligada al sexo de los ojos blancos (white) en *Drosophila*, resolviendo así la contradicción mencionada anteriormente. Pronto se encontraron otros tipos mutantes, y uno de ellos (conocido ahora como rudimentary) también resultó estar ligado al sexo. Por tanto, había aquí dos genes que supuestamente estaban situados en los cromosomas X, y Morgan vio que podría investigarse la cuestión que estaba causando tan amplias discusiones: ¿Hay recombinación entre genes situados en el mismo par de cromosomas? El resultado de los cruzamientos entre white y rudimentary (1910) mostró que sí había recombinación, porque las hembras heterocigotas para las dos características formaban cuatro tipos de huevos. Esto supuso un gran avance, ya que eliminó la dificultad más seria para la aceptación de la interpretación cromosómica de la herencia mendeliana.

Ocurre que white y rudimentary están situados muy lejos dentro del cromosoma X, con lo que resulta que no hay ligamiento obvio entre ellos; pero en el año siguiente, Morgan observó varios casos de ligamiento entre genes ligados al sexo - el primero y más obvio entre

¹⁵ Puede encontrarse una explicación más detallada de los primeros estudios en el laboratorio, con nombres y fechas, en mi biografía de Morgan (Sturtevant, 1959).

el color amarillo del cuerpo (yellow) y ojos blancos (white). La posibilidad de que el ligamiento pudiera ser el resultado de que los genes estuvieran en el mismo cromosoma había sido sugerida por Lock en 1906, en su elaboración de la idea de de Vries de que el intercambio de materiales entre cromosomas homólogos podría explicar la segregación independiente; pero eso quedó meramente como una sugerencia interesante¹⁶.

Entonces, Morgan aplicó la hipótesis de los quiasmatipos de Janssens a los resultados y propuso que el ligamiento se debe a que los genes implicados están situados en el mismo par de cromosomas. Se introdujo el término *crossing over* (sobrecruzamiento o entrecruzamiento), y se concluyó que los genes estrechamente ligados están situados muy cerca el uno del otro, mientras que los que muestran un ligamiento menor están más lejos. Entonces, en 1911, apareció la esencia de la interpretación cromosómica del fenómeno de la herencia. Siguió un periodo de gran actividad - la consecuencia normal de un descubrimiento científico importante. El siguiente capítulo tratará de este desarrollo.

¹⁶ Uno de los genes implicados en el caso descrito por Lock tenía que ver con la fecha de floración en los guisantes y no pudieron establecerse clases claramente distinguibles. Aunque sus datos indicaron ligamiento, no pudieron analizarse de forma exacta.

El "Cuarto de las Moscas"

Cuando Daniel Coit Gilman llegó a ser el primer presidente de la Universidad Johns Hopkins en 1875, reunió un extraordinario grupo de profesores para supervisar los trabajos de graduación. Entre ellos había dos biólogos: W. K. Brooks, que había estudiado con L. Agassiz, y H. Newell Martin, que lo hizo con Michael Foster y con T. H. Huxley. Ellos dos, entrenaron a una generación completa de zoólogos de primera fila; entre ellos, Edmund Beecher Wilson y Thomas Hunt Morgan tuvieron una importancia especial en la historia de la genética.

E. B. Wilson (1856-1939) se doctoró en Johns Hopkins en 1881, con una tesis sobre la embriología del celentéreo colonial *Renilla*. A continuación fue a Europa, estudiando en Cambridge, en Leipzig con Leuckart, y en Nápoles. La estación de Nápoles, a la que después volvió varias veces, le influenció mucho y le permitió tener amistades duraderas con hombres como Dohrn, Herbst, Driesch, y especialmente Boveri. En 1885 llegó a ser profesor de zoología en la Universidad de Columbia y permaneció allí el resto de su vida. También pasó muchos veranos trabajando en el Laboratorio de Biología Marina de Woods Hole, Massachusetts. Los primeros trabajos de Wilson fueron sobre embriología, al principio descriptiva, y más tarde experimental; su interés en el tema estaba dedicado principalmente al análisis de la limitación gradual de potencialidades de las células del embrión en desarrollo y la extensión con la que había "elementos formativos" implicados en el desarrollo. La primera edición de su gran libro, *The Cell in Development and Inheritance*, apareció en 1896, la segunda en 1900, y la tercera (realmente un libro mucho más largo y totalmente reescrito) en 1925. Este libro fue una referencia obligada durante muchos años y ejerció una enorme influencia en Biología. Los propios estudios de Wilson sobre los cromosomas se iniciaron alrededor de 1905, con el trabajo sobre los cromosomas sexuales indicado en el capítulo 6, y contienen toda una serie de descripciones detalladas que son un modelo de precisión y claridad de expresión.

La carrera de T. H. Morgan (1866-1945) se parece a la de Wilson en muchos aspectos. Se doctoró en Johns Hopkins en 1890 y luego fue a Europa, en donde también estuvo muy influenciado por su estancia en Nápoles, e hizo amistades duraderas, especialmente con Dohrn y con Driesch. En 1891 sucedió a Wilson como profesor en Bryn Mawr y, en 1904, coincidió con él en Columbia. Como Wilson, escribió una tesis sobre embriología, y continuó en este campo,

Una Historia de la Genética

primero con trabajo descriptivo, y más tarde con un enfoque experimental. También estudió los cromosomas en conexión con la determinación del sexo. En Woods Hole él y Wilson eran vecinos, y ellos y sus familias eran muy buenos amigos, tanto en Woods Hole como en Nueva York.

A pesar de eso, los dos hombres eran muy diferentes. Tal como lo expresó R. G. Harrison (que era un gran amigo de los dos):

Wilhelm Ostwald, en su interesante libro sobre los grandes hombres de la ciencia, lo clasificó, según sus talentos, como románticos y clásicos ... A los románticos las ideas les llegan rápidamente y en grandes cantidades; deben expresarlas con rapidez. Su mayor interés es quitarse un problema de encima para hacer sitio para el siguiente. El clásico se dedica más a la perfección de su producto, asentando sus ideas y relacionándolas tanto entre ellas como con el cuerpo principal de la ciencia. Su impulso es a trabajar sobre su objetivo tan exhaustiva y perfectamente que no haya un contemporáneo capaz de mejorarlo ... Es el romántico el que revoluciona, mientras que el clásico construye desde los cimientos.

Wilson es un ejemplo evidente del clásico, y es interesante destacar que el que fue durante muchos años su colega y amigo más próximo, era un romántico igualmente notable.

En 1909, la única vez durante sus veinticuatro años en Columbia, Morgan dio las clases iniciales en el curso de principios de zoología. Ocurrió que C. B. Bridges y yo estábamos los dos en la clase. Aunque no se mencionó la genética, los dos nos sentimos atraídos por Morgan y fuimos muy afortunados, porque siendo los dos estudiantes del grado, nos hizo un sitio en su laboratorio el año siguiente (1910-1911). En aquella época, las posibilidades de *Drosophila* para el estudio de la genética estaban empezando a ser evidentes; estábamos en el sitio apropiado en el momento apropiado. El laboratorio en el que nosotros tres cultivamos *Drosophila* durante los siguientes diecisiete años fue conocido familiarmente con "el cuarto de la mosca". Era una habitación bastante pequeña (16 por 23 pies), en la que había ocho pupitres abarrotados. Además de nosotros tres, hubo siempre otros muchos trabajando allí - un flujo continuo de estudiantes americanos y extranjeros, doctorandos y postdoctorales. Uno de los más importantes de estos últimos fue H. J. Muller, que se graduó en Columbia en 1910. Pasó el invierno de 1911-1912 como estudiante graduado de fisiología en la Escuela de Medicina de Cornell y luego volvió para tomar una parte muy activa en el trabajo de *Drosophila*.

Había una atmósfera entusiástica en el laboratorio, y grandes discusiones y críticas sobre cada nuevo resultado a medida de se desarrollaba rápidamente el trabajo.

En 1909 Castle publicó diagramas para mostrar las relaciones entre genes que afectan el color de los conejos. Parece posible ahora que esos diagramas intentaran representar interacciones del desarrollo, pero se consideraron (en Columbia) como un intento de mostrar las relaciones espaciales en el núcleo. En la última parte de 1911, conversando con Morgan sobre este intento - sobre el que estuvimos de acuerdo en no tener nada a su favor - me dí cuenta, de pronto, que las variaciones en la intensidad del ligamiento, ya atribuidas por Morgan a diferencias en la separación espacial de los genes, ofrecían la posibilidad de establecer secuencias lineales a lo largo de un cromosoma. Fui a casa y pasé la mayor parte de la noche (con el correspondiente abandono del estudio de las materias del grado) produciendo el primer mapa cromosómico, que incluía los genes ligados al sexo y, w, v, m, y r, en mismo orden y con unas distancias relativas muy parecidas a las que muestran aún en los mapas estándar (Sturtevant 1913).

El descubrimiento del ligamiento en autosomas en *Drosophila* fue descrito por Morgan y Bridges (1919) y por Bridges y Morgan (1923) en sus descripciones de los genes mutantes de los cromosomas segundo y tercero. La primera prueba con dos genes autosómicos fue hecha por Sturtevant (febrero 1912) e indicó que black y pink eran independientes. Se concluyó que probablemente estuvieran en distintos cromosomas - aunque esto fue sólo una conclusión provisional, ya que se sabía que en el ligamiento, la fracción de recombinación puede acercarse a la de la segregación independiente. En marzo de 1912, Bridges encontró que cuando el mutante curved (forma de las alas), recién descubierto, se cruzó con black, no dio lugar a tipos dobles mutantes en la F₂, estaba claro, por tanto, que podía haber ligamiento en autosomas. Era evidente que en aquél tiempo se disponía de más mutantes autosómicos que cromosomas, por eso, Bridges y yo comenzamos una búsqueda sistemática cruzando, uno con otro, todos los tipos disponibles. Esas pruebas pronto dieron resultado, pero aproximadamente una semana después de que lo dieran, fue descubierto el segundo caso por C. J. Lynch, que había hecho un cruzamiento de black con vestigial con otro propósito y se dio cuenta de la ausencia de black vestigial en la F₂ (Morgan and Lynch, 1912). Este fue el primer caso publicado de ligamiento en autosomas en *Drosophila*; fue seguido muy pronto por el descubrimiento (Morgan 1912) de que no hay sobrecruzamiento en el macho para esos genes. Enseguida se vio que esto era general para los cromosomas segundo y tercero. Hacia la mitad de julio de 1912, las pruebas llevadas a cabo por Bridges y Sturtevant habían mostrado que este grupo de ligamiento (el "segundo") incluían no sólo a black, a curved y a vestigial, sino a cinco tipos mutantes adicionales. En el mismo mes, encontramos también dos tipos

adicionales ligados a pink, comenzando de este modo el estudio del tercer grupo de ligamiento (Sturtevant, 1913). El cuarto y último grupo de ligamiento fue encontrado por Muller en 1914.

Stevens (1908) describió los cromosomas de la hembra de *Drosophila melanogaster* (bajo el nombre de *D. ampelophila*) tal como se conocen ahora, pero ella encontró dificultades para estudiar al macho, e interpretó sus figuras como que había un X relativamente pequeño pegado a un autosoma, y no había Y. Se siguió esta interpretación en la literatura inicial de la especie hasta que el trabajo de Bridges (el primero sobre hembras XXY en 1914), y después el de Metz (el primero en otras especies del género, también en 1914) establecieron la constitución que ahora conocemos. Bridges insistía desde el principio, y de forma correcta, que el Y tiene forma de J y es más largo que el X que tiene forma de barra.; pero el resto del grupo al principio no quería aceptarlo, ya que en otros animales (incluso en otras especies de *Drosophila*) se sabía que el Y estaba ausente, era más pequeño que el X o igual a él, pero nunca más largo. Un corolario de la primera interpretación es que había cuatro, en lugar de tres pares de autosomas, con uno de ellos relacionado de alguna manera con el X.

El trabajo citológico de Bridges maduró dando lugar a sus estudios sobre la no-disyunción. En el primer artículo sobre el ligamiento de los ojos blancos con el sexo, Morgan comunicó la aparición de algunos hijos de ojos blancos del macho mutante original, que supuso se debían a nuevas mutaciones; ahora no puede haber duda de que la causa era la no-disyunción.

Empezaron a aparecer más ejemplos, y en 1913 Bridges publicó un análisis genético muy extenso del fenómeno, dándole el nombre "no-disyunción". Nuevos estudios llevaron a interpretaciones causales insatisfactorias hasta que observó los cromosomas y vio que la composición de las hembras que tenían descendencia excepcional era XXY (1914). Tal como lo entendió Bridges, esto fue una auténtica prueba de la teoría cromosómica e hizo inconcebible que la relación entre genes y cromosomas se pudiera deber solamente a algún tipo de paralelismo accidental - Especialmente tras la publicación de su detallado trabajo en 1916, como el primer artículo del volumen 1 de la recién fundada revista *Genetics*.

Una consecuencia adicional del trabajo de Bridges y del de Metz fue que quedó claro que *D. melanogaster* tenía tres pares de autosomas - dos grandes y uno pequeño - que se correspondían con los tres grupos de ligamiento autosómicos, de los cuales, dos eran también grandes y uno era pequeño.

Hacia 1915, el trabajo con *Drosophila* había progresado hasta el punto en el que el grupo de Columbia estaba preparado para

interpretar el campo completo del mendelismo en términos de la teoría cromosómica. El libro resultante, *The Mechanism of Mendelian Heredity* (Morgan, Sturtevant, Muller and Bridges, 1915), es un acontecimiento importante en la historia del tema.

Hubo muchas reticencias entre los genetistas para aceptar la interpretación cromosómica. Johannsen, por ejemplo, en la edición de 1913 de su libro, se refiere al tema como "un ejemplo de dialéctica morfológica"; y Bateson, en una reseña del *Mechanism* (1916), escribió:

... es inconcebible que partículas de cromatina o de cualquier otra sustancia, aunque sea compleja, puedan poseer poderes como los que deben asignarse a nuestros factores (es decir, genes)... La suposición de que partículas de cromatina, indistinguibles unas de otras y verdaderamente casi homogéneas con cualquier test conocido, puedan, con su naturaleza material conferir todas las propiedades de la vida, sobrepasa el rango del materialismo más radical.

Debe añadirse que con su tercera edición (1926) Johannsen aceptó la interpretación cromosómica, y Bateson cerró su reseña (de la que se ha tomado la anotación recién citada): "... incluso el más escéptico de los lectores, no podría acercarse al trabajo de *Drosophila* sin tener un sentimiento de admiración por el entusiasmo y penetración con el que se ha hecho, y por la gran extensión de conocimiento genético que aborda - mucho más grande de lo que se ha hecho en ninguna línea de trabajo desde los experimentos que hiciera el propio Mendel."

No todas las críticas fueron tan generosas, ni siempre recibieron respuestas blandas. En resumen, hubo un montón de artículos polémicos; y seguramente habría habido más si el trabajo no hubiera tenido el apoyo incondicional de Wilson, quien tenía el respeto y la admiración de todos los zoólogos, lo que supuso tener un inapreciable aliado.

Con la publicación del *Mechanism* y el artículo de Bridges de 1916, se cierra esta parte de la historia. Aún quedó mucho trabajo excitante y fundamental con *Drosophila*, y el laboratorio de Columbia fue el centro de tal trabajo, pero la cuestión pasó a ser el cómo funciona el mecanismo cromosómico, y no la demostración de que ese era el mecanismo verdadero.

Había una atmósfera de compromiso en el cuarto de la mosca. Cada vez que llegaba una nueva idea o un nuevo resultado, se discutía libremente por el grupo. Los trabajos publicados no siempre indican la procedencia de las ideas. No es que fuera imposible decir quién fue el primero que tuvo una idea, sino que se consideraba que

no era importante¹⁷. Me vienen a la mente algunos ejemplos. El mapa cromosómico original utilizó como medida de la distancia un valor representado por el número de recombinantes dividido por el número de tipos parentales; fue Muller el que sugirió el más simple y conveniente porcentaje de los recombinantes formados en la población completa. La idea de que los "reductores del sobrecruzamiento" podrían deberse a inversiones de segmentos fue sugerida por primera vez por Morgan, y esto no aparece en mi publicación sobre la hipótesis. Esos son ejemplos aislados, pero representan lo que pasaba continuamente. Creo que llegamos a estar casi a la par con este compromiso que, sin duda, aceleró el trabajo.

¹⁷ En la literatura posterior, hay algunos ejemplos de un interés en la prioridad en el desarrollo de ideas en el periodo inicial, pero en aquella época tal interés no impidió nunca una discusión libre y abierta.

Desarrollo del Trabajo con *Drosophila*

Una de las cosas que llamaron la atención en los primeros resultados con *Drosophila* es que, para lo que solía considerarse en aquella época, las proporciones obtenidas fueron muy pobres. Con otros materiales se esperaba que las desviaciones de las proporciones mendelianas fueran bajas, pero con *Drosophila* proporciones como la 3:1 o 1:1 sólo raramente se aproximaban. Se reconoció que esto era debido a la existencia de considerables diferencias en las mortalidades relativas de las distintas clases en los estadios de larva y pupa, antes de realizar los conteos. De hecho, los medios de cultivo eran pobres, con lo que esas diferencias en viabilidad eran muy marcadas, y todavía siguen siendo una fuente de dificultad.

Sin embargo, hubo una continua mejora en las técnicas de manejo del material - debiéndose a Bridges la mayor parte del trabajo inicial, mediante la compra de equipo óptico mejorado, sistemas de control de temperatura, y siendo el que más se dedicó a la mejora y estandarización de los medios de cultivo.

Bridges fue también el responsable de la búsqueda y el análisis de un gran número de nuevos mutantes. En esta tarea, que fue la fuente del material utilizado en los estudios, participaban todos los miembros del laboratorio, pero Bridges tenía el mejor "ojo" para los nuevos tipos, y detectó muchos más que el resto de nosotros. Tenía también la habilidad y la paciencia requeridas para producir útiles combinaciones de genes mutantes, y muchas de sus cepas múltiples siguen siendo de las más utilizadas, veinticinco años después de su muerte.

Aparte de esos temas de técnicas rutinarias, se establecieron varias relaciones genéticas nuevas, y se desarrollaron nuevas técnicas genéticas que hicieron posible atacar problemas que, o no se conocían, o no eran abordables antes. Pero una de las primeras necesidades era un simbolismo apropiado; el desarrollo de un sistema de este tipo se conectó, de hecho, con una cuestión teórica.

Mendel usó letras arbitrarias como símbolos de los genes - *A* y *a*, *B* y *b*, y así sucesivamente. El empezó la costumbre de usar una letra mayúscula para el dominante y la correspondiente letra minúscula para su alelo recesivo, una costumbre que pronto se generalizó. De hecho, era tan general que el abandono de esta norma por parte de Cuénot, hizo que no fuera comprendido.

Bateson introdujo el uso de símbolos mnemotécnicos, denominando al par de alelos por la característica más evidente del

alelo dominante, por ejemplo, Y e y para semillas amarillas (Yellow) y verdes en el guisante. Junto con esto, apareció la hipótesis de la "presencia y ausencia" de Bateson, según la cual, el recesivo no era más que ausencia del dominante, es decir, el símbolo y para los guisantes verdes indicaba simplemente que el gen Y estaba ausente. Esta hipótesis dominó el campo durante muchos años, al menos hasta que se reconoció la existencia del alelismo múltiple. Sin embargo había excepciones como Johannsen, que era consciente de que la hipótesis era innecesaria y podría ser errónea.

Cuénot en 1904 comprendió las relaciones entre los colores del ratón, amarillo, agutí, y negro, que trató como alelos. Sin embargo, les dio símbolos (J, jaune; G, gris; N, noir) que no sugerían esta relación, y parece ser que él creyó que no había nada inusual o inesperado en esta relación. Mas bien, creyó que la relación inesperada era *ausencia* de alelismo, como en los casos de chocolate y de ojos rosa. Hacia 1907 hizo una lista de cinco "determinantes" (=sistemas de alelos) para los colores:

1. C, para color en general, y su mutante A para albinismo.
2. M, para ojos oscuros y color de pelo oscuro y su mutante E, para ojos rosa y color pálido.
3. "G est une determinant spécial de la teinte du pelage en présence de C; il présente un grand nombre de mutations: G¹, N et J."
4. F y su mutación D, afectan al pigmento negro (el recesivo se conoce ahora como chocolate).
5. U, para color uniforme de cualquier tinte, y su mutación P (panachure) "con una serie de variantes p¹, p², p³, ..., pⁿ, que corresponden con varios niveles de manchas".

La última serie no ha sido confirmada por resultados posteriores; pero en el caso de >G él incluyó correctamente lo que ahora se reconocen como alelos de amarillo, agutí de panza blanca, agutí y negro, con el orden de dominancia tal como se conoce ahora.

Morgan indicó en 1911 que la relación entre agutí, negro y amarillo era inusual, y el caso fue interpretado por Sturtevant (1912) como debido a ligamiento completo entre dos genes, uno de ellos para amarillo frente a no-amarillo, y el otro para agutí frente a negro. Esta conclusión fue discutida por Little (1912). Entonces, en 1914, desarrollé la idea de alelismo múltiple - en gran medida basada en la relación entre los conejos himalaya y albino y en la de ojos blancos y "eosin" en *Drosophila*, pero sin darme cuenta de que la misma interpretación se ajustaba al caso del ratón. Finalmente en 1915, Little señaló que Cuénot ya había dado la interpretación del alelismo

múltiple en artículos que estaban citados y discutidos tanto en Morgan 1911, como en Sturtevant 1912. Nuestro fallo en darnos cuenta de que Cuénot había entendido y explicado la situación sólo puede excusarse por su utilización de símbolos no ortodoxos y por el hecho de que, aparentemente, creyó que no había nada acerca de la relación que tuviera una importancia o que mereciera una elaboración especiales¹⁸.

Con el desarrollo del concepto de alelismo múltiple, se abandonó la hipótesis de la presencia-ausencia y, aproximadamente al mismo tiempo, se abandonó el sistema de símbolos genéticos asociados con ella para *Drosophila*. Según ese esquema, cada gen se denominaba por el efecto somático del alelo dominante, pero con la acumulación de muchos genes mutantes recesivos entre los que, por ejemplo, había alrededor de una docena para color de ojo, se hizo necesario denominarlos por el alelo mutante, generalmente recesivo. El tipo silvestre se consideró un estándar de referencia, generalmente simbolizado como "+". Este sistema se fue desarrollando gradualmente y es el que se usa universalmente en la literatura de *Drosophila*, y es esencialmente el mismo esquema el que se aplica en microorganismos. El antiguo esquema, o un intermedio entre él y el usado para *Drosophila*, es aún frecuente en la mayor parte de los organismos superiores - una diferencia en lenguaje que a veces genera confusión o malentendidos. Debe añadirse que el propio sistema de *Drosophila* está ahora sometido a prueba, como resultado del fenómeno del pseudoalelismo (véase Capítulo 14).

El objetivo principal después de 1913 era el mapeo de los nuevos genes a medida que iban apareciendo. Aquí otra vez, aunque todos participamos, fue Bridges el que hizo la mayor parte del trabajo rutinario, y quien acumuló gradualmente y organizó los datos para producir los mapas, que esencialmente siguen teniendo esencialmente la misma forma. Con esos mapas, y con la planificación cuidadosa de los stocks de múltiples mutantes con marcadores situados convenientemente, gradualmente fue posible trabajar con una precisión que antes era imposible con cualquier otro material.

¹⁸ Debería añadirse que el que pudiera esperarse la existencia del alelismo múltiple estaba de acuerdo con la forma de pensar de la época. En 1902 Bateson criticó la hipótesis de Mendel de dos recesivos con segregación independiente en la flor de *Phaseolus*, basándose en que esos dos supuestos recesivos debían ser alélicos entre sí, y en 1903 publicó una nota titulada "Sobre la herencia mendeliana de tres caracteres alelomorfos entre sí" ("On mendelian Heredity of three Characters Allelomorphic to Each Other"), siendo esos tres caracteres, la cresta simple, en roseta, y en guisante, en el gallo, que se deben a dos genes independientes. El logro de Cuénot fué el reconocimiento de un caso de alelismo múltiple cuando lo encontró, y la comprensión de su diferencia frente a el caso más corriente de un par de genes independientes.

Uno de los primeros descubrimientos fue el de los genes letales. La historia de los letales se inicia con Cuénot con el ratón. Cuénot comunicó en 1905 que había sido incapaz de obtener homocigotos amarillos. Al cruzar amarillo x amarillo, obtuvo 263 amarillos : 100 no amarillos, y al analizar 81 de los amarillos, encontró que todos ellos eran heterocigotos. Este resultado originó muchas discusiones por varios autores, pero en 1910 Castle y Little mostraron que la proporción de amarillos frente a no amarillos es 2:1 (obtuvieron 800:435, que sumados a los datos de Cuénot hacen 1063:535). No había duda de que se formaban homocigotos amarillos, pero morían antes de nacer. Es decir, el gen para color amarillo era dominante para el color del pelo y también tenía un efecto letal recesivo.

Baur ya había analizado una situación similar en *Antirrhinum*. En 1907 comunicó que la forma aurea, con hojas amarillentas, al ser autofecundada, daba unas proporciones de 2 amarillentas : 1 verde, que los verdes daban verdes al ser autofecundados, y que amarillento x verde da 1:1. Propuso que los embriones homocigotos amarillentos mueren y, en 1908, mostró que la mayor parte de ellos germinan pero producen plántulas que son casi blancas. Sin embargo, su muerte (evidentemente por la ausencia de fotosíntesis) se suele producir antes de que se lleven a cabo los conteos. Esta fue la primera demostración clara de un gen letal.

En 1912, Morgan comunicó el primer letal ligado al sexo en *Drosophila*, que también era el primer letal en el que el heterocigoto no tenía efecto fenotípico detectable. Este gen no tenía efecto dominante, pero los machos que portaban este gen invariablemente morían, originándose una proporción de sexos 2:1; la introducción de genes marcadores hizo posible localizar el gen letal en el mapa del X. Pronto se hizo evidente que estos letales recesivos constituyen la clase más abundante de mutantes en *Drosophila*; como se indicará en el Capítulo 11, han sido muy útiles en estudios de mutaciones, y también han sido útiles en técnicas especiales para fabricar y mantener ciertos tipos de stocks complejos.

Se reconoció enseguida que el proceso del sobrecruzamiento presentaba un problema mecánico que podía someterse a estudio experimental. Cuando se construyeron los primeros mapas ya era evidente que un sobrecruzamiento tiende a impedir la existencia de otro cerca de él. Esta cuestión de la interferencia fue sometida a un detallado estudio por Muller, por Bridges y por Weinstein. Se recogió información muy precisa, de tal forma que el fenómeno puede describirse con detalle, pero no emergió una explicación completamente satisfactoria. Se sabe ahora que la "interferencia negativa", en la que un sobrecruzamiento *incrementa* la probabilidad de que se forme otro cerca de él, puede ocurrir en el pequeño

cromosoma cuatro de *Drosophila*, y en ciertos microorganismos. Este tema de la interferencia ha vuelto a ser uno de los problemas más activamente investigados en genética.

Muy pronto, Bridges mostró que en algunas regiones la frecuencia de sobrecruzamiento cambia con la edad de la madre, y Plough mostró que, en esas mismas regiones, la frecuencia puede verse influenciada por la temperatura; aquí de nuevo los hechos son claros, pero no se conoce su interpretación.

El mayor avance en el conocimiento de las relaciones geométricas del sobrecruzamiento llegó como resultado del descubrimiento de los attached-X. La Sra. Morgan encontró un individuo mosaico muy raro en uno de sus cultivos. Cuando lo estaba examinando, se recuperó de la anestesia y rodó por la platina del microscopio, cayendo al suelo. Buscó exhaustivamente por el suelo, pero fue incapaz de encontrarlo. Entonces pensó que las moscas tienden a ir hacia la luz cuando se las molesta, por lo que, quizá el mosaico estuviera en la ventana; allí lo encontró y lo capturó, y fue capaz de reconocerlo con certeza debido a su apariencia inusual. La descendencia que obtuvo de este espécimen mostró que sus ovarios tenían dos cromosomas X que siempre segregaban juntos, y el estudio citológico mostró que estaban unidos por un extremo, formando una V en lugar de los dos bastones normales (L. V. Morgan, 1922). Esta línea attached-X enseguida llegó a tener un uso muy general como una herramienta muy apropiada para mantener mutantes ligados al sexo o combinaciones en las que las hembras son débiles o estériles, y para la multiplicación rápida de nuevos mutantes ligados al sexo, o combinaciones de genes ligados al sexo.

En la línea original attached-X, los dos X eran iguales, pero poco tiempo después, Anderson obtuvo una nueva línea attached-X a partir de experimentos de rayos X, en la que los dos X diferían en varios genes. Encontró que se producía sobrecruzamiento entre los dos X unidos y analizó los resultados (Anderson 1925) - un análisis ampliamente extendido por Beadle y S. Emerson (1922, 1935) con un material más favorable.

El estudio de Anderson mostró que los dos X estaban unidos por sus extremos centroméricos, los que genéticamente habían sido denominados extremos "derechos". Sin embargo, más importante, fue su demostración de que los resultados solo podían ser explicados si cada cromosoma estaba ya dividido en el momento del sobrecruzamiento, y si el sobrecruzamiento ocurriera sólo entre dos de las cuatro cromátidas.

Se ha reconocido desde el principio de los estudios sobre el sobrecruzamiento que el fenómeno quizá fuera tal que implicara a bivalentes con cuatro cromátidas (dos por cromosoma), es decir,

quizá ocurriera después de la replicación de los cromosomas. Esta fue la interpretación de la figura citológica por Janssens, y fue también sugerido por los resultados de Bridges sobre la "no-disyunción primaria" en 1916. Sin embargo, había una posible explicación alternativa para los resultados de Bridges, y parecía más simple mantener diagramas de dos cromátidas si eran adecuados para explicar los datos. Con los resultados obtenidos por Anderson, y los resultados confirmatorios en hembras triploides, publicados al mismo tiempo por Bridges y Anderson, la interpretación de las cuatro cromátidas quedó firmemente establecida.

Tal como mostró Stern (1936) en *Drosophila*, ocasionalmente, puede haber sobrecruzamientos en las divisiones mitóticas. En estos casos se produce también entre cromosomas con dos cromátidas, y el sobrecruzamiento es entre dos cromátidas no hermanas de las cuatro presentes. El resultado puede ser la formación de células hijas homocigotas para genes que estaban en heterocigosis en la célula original¹⁹. Si esas células se vuelven a dividir varias veces y finalmente se diferencian, aparecen "manchas gemelas" que pueden mostrar los fenotipos de genes recesivos que estaban originalmente en heterocigosis, uno en cada cromosoma homólogo.

La formación de manchas gemelas fue usada por Demerec para estudiar los efectos de genes letales recesivos que se habían hecho homocigotos en pequeñas áreas de un individuo heterocigoto. Encontró que algunos de ellos eran "letales celulares" bajo esas condiciones, mientras que otros eran viables, al menos en algunos tejidos - ya sea porque sus alelos normales no son esenciales para las reacciones que tienen lugar en esos tejidos o porque las sustancias necesarias pueden ser suministradas de alguna manera por parte del resto del animal.

Más recientemente, se ha encontrado que el sobrecruzamiento somático tiene lugar de forma regular en algunos hongos; esto ha resultado ser útil para estudios de ligamiento, especialmente en *Aspergillus* (Pontecorvo y colaboradores) y en levadura (Roman y colaboradores). Un fenómeno algo parecido tiene lugar en las bacterias en conexión con la transformación y la transducción y ahora está siendo estudiado intensamente por su relación con el mecanismo del sobrecruzamiento.

Bridges continuó con sus estudios genéticos y citológicos sobre la no-disyunción del X con un estudio similar sobre la no-disyunción

¹⁹ Es decir, hay segregación somática. El proceso es enormemente raro y demasiado errático en su incidencia como para servir de apoyo a la hipótesis de Bateson de la segregación somática (Capítulo 6), aunque a veces ocurre en la línea germinal y da lugar a la producción de gametos recombinantes.

del pequeño cromosoma IV (1921), y con demostraciones genéticas de duplicaciones, deficiencias y translocaciones que implicaban a los cromosomas largos; hubo que esperar al descubrimiento de las propiedades de los cromosomas de las glándulas salivales para que fueran completamente analizadas (véase Capítulo 12). También en 1921 llegaron sus estudios sobre la triploidía, que serán discutidos más adelante (Capítulo 13).

Puede describirse aquí otro tipo de modificación cromosómica que fue descubierta gradualmente, y que constituyó parte de los métodos de trabajo para el análisis de la mutación y otros fenómenos. Se trata de la inversión de un segmento cromosómico.

Tanto Muller como yo habíamos encontrado anteriormente lo que considerábamos genes que hacían que disminuyera mucho el sobrecruzamiento en los cromosomas en los que estaban situados. Los dos encontramos el sorprendente resultado de que esta reducción ocurría sólo cuando esos "genes" estaban en heterozigosis; cuando estaban en homozigosis la reducción desaparecía (Sturtevant, 1917).

En 1921 yo sugerí que probablemente había una inversión en el tercer cromosoma de *Drosophila simulans* en comparación con el de *D. melanogaster*, y que quizá esa era la naturaleza de los "reductores del sobrecruzamiento" en melanogaster. En 1926 Plunkett y yo tuvimos éxito en la demostración de la existencia de la inversión de simulans mediante la localización de más mutaciones del mismo tipo y, más tarde en el mismo año, obtuve evidencia genética definitiva de que esa era verdaderamente la naturaleza de los reductores del sobrecruzamiento.

Pronto se encontró que las inversiones no eran raras y se las utilizó de varias formas, especialmente para mantener genes de esterilidad o semiesterilidad, o ciertas combinaciones de genes. Más tarde, fueron estudiadas por Sturtevant y Beadle (1936) para conocer mecanismos del sobrecruzamiento y la segregación, y por Sturtevant y Dobzhansky (1936, 1938) como ayuda para conocer problemas filogenéticos. La utilización más importante e inmediata fue, sin embargo, la que desarrolló Muller para sus estudios sobre la mutación (Capítulo 11). El análisis completo de las inversiones no fue posible hasta la llegada de la técnica de los cromosomas de las glándulas salivales.

La Genética de la Variación Continua

En el Capítulo 3 se describió la utilización de métodos de correlación por parte de Galton para el análisis de parecidos entre padres e hijos, que dio lugar a su "Law of Ancestral Inheritance". Este método fue seguido por Weldon y por Pearson, éste último, en particular, aportando técnicas matemáticas más sofisticadas, tal como más tarde harían Fisher y otros.

Karl Pearson fue un matemático físico de formación, y escribió un libro, *The Grammar of Science* (1892), que tuvo una gran repercusión. Según Pearson, la ciencia es sólo descripción - con lo que quería decir descripción en términos cuantitativos - y desconfió de la idea de causalidad. Fue un idealista filosófico extremo; también estaba convencido de que no hay nada a lo que no se pueda aplicar el método científico.

Weldon fue contemporáneo de Bateson en Cambridge, y al principio los dos fueron grandes amigos, pero más tarde acabaron siendo feroces enemigos. Según las cartas de Bateson, esta enemistad debe haber empezado alrededor de 1890; hacia 1895 se hizo evidente de forma pública en una controversia sobre el origen de las razas cultivadas de Cineraria, en el curso de la cual cada uno de ellos acusó al otro de ocultar deliberadamente las opiniones publicadas de una autoridad que cada uno de ellos citaba en favor de su propia posición.

Esta trifulca personal, que llevó a implicar a Pearson como aliado de Weldon, parece haber sido una de las razones principales de la postura anti-mendeliana, tanto de Weldon como de Pearson. Bateson creyó que estaban tratando de estrangular el nuevo desarrollo, y les combatió vigorosamente. La controversia continuó en debates y trabajos publicados durante años y, ciertamente, retrasó la utilización de los potentes métodos estadísticos en gran parte de la genética.

En 1902 Yule sugirió que podría pensarse que la "Law of Ancestral Inheritance" podría deberse a la acción de los principios mendelianos en una población con cruzamientos al azar. En 1904 Pearson se opuso a esta conclusión y trató de demostrar que las correlaciones padres-hijos observadas, que se habían encontrado en muchos tipos de organismos, estaban cuantitativamente en clara contradicción con el modelo mendeliano. En 1906 Yule mostró que las conclusiones de Pearson estaban basadas en el supuesto específico de dominancia completa para todos los genes implicados, y que si la dominancia fuera incompleta en algunos casos, el esquema

mendeliano podría dar correlaciones que encajaban en el rango realmente observado. Está claro ahora que el ligamiento entre genes con dominancia completa y con recesividad completa es una posible interpretación alternativa.

En 1905 Darbishire señaló que no había ninguna razón por la que los dos enfoques no fueran útiles y, de hecho, en aquel tiempo los dos eran utilizados por Davenport y otros. Pero la influencia más importante que llevó a la utilización generalizada de métodos estadísticos fue la del botánico danés Johanssen, comenzada en 1903 y culminada en sus *Elemente der exakten Erblichkeitslehre* (1909). Johanssen, como Bateson y otros, señaló que los resultados de la escuela biométrica sólo tenían valor estadístico, no servían para familias individuales, y no proporcionaban conocimiento sobre los mecanismos implicados. Pero reconoció el valor de los métodos estadísticos, y los usó extensivamente. Hay veinticinco capítulos en su libro, y el mendelismo no aparece hasta el capítulo 22, dedicando todos los anteriores casi enteramente al desarrollo y utilización de métodos estadísticos.

El trabajo de Johanssen fue especialmente importante en resaltar la diferencia entre variaciones heredadas y producidas por el ambiente; las palabras *fenotipo* y *genotipo* (así como *gen*) fueron introducidas por él. La distinción no era nueva. Por ejemplo, ya había sido discutida por Galton bajo el epígrafe "naturaleza frente a nutrición", pero fue Johanssen quien hizo de ello una parte del conocimiento general. Se habían hecho clasificaciones de la variabilidad como "individual", "fluctuante", "continua", "discontinua", etc., pero todas ellas se basaban en la magnitud de las diferencias más que en sus causas. Con Johanssen se hizo evidente que las variaciones heredadas podían ser pequeñas y las producidas por el ambiente podían ser grandes, y que sólo la experimentación podría distinguirlas.

La mayor parte de los experimentos de Johanssen fueron en judías, y tuvieron que ver con la herencia del tamaño de la semilla en líneas obtenidas por autofecundación. La autofecundación es el método normal de reproducción en esta especie; por tanto sus plantas eran homocigotas - pertenecientes a lo que él llamó "líneas puras". Encontró que la selección dentro de tales líneas no tenía efecto, y que dos líneas diferentes podían ser sólo ligeramente diferentes en tamaño (con mucho solapamiento), pero mantenían esta ligera diferencia generación tras generación. Reconoció que la situación era diferente en formas con alogamia, pero se inclinó hacia la minimización de los efectos de la selección, y hacia la forma de pensar de de Vries en cuanto a que la selección no podría producir nada realmente nuevo.

En su artículo original, Mendel ya sugirió los inicios de la teoría de los genes múltiples y reconoció (en relación con el tiempo de floración en el guisante) que los efectos de las diferencias ambientales podrían crear confusión; pero no fue evidente de forma inmediata que los caracteres con variación continua podían ser estudiados con métodos mendelianos.

En 1902 Bateson señaló que podría esperarse que un carácter como la estatura podría venir determinado por muchos genes, porque es obvio que depende de muchos elementos diferentes que varían independientemente. Este punto de vista fue insinuado por Morgan en 1903 (*Evolution and Adaptation*, p. 277), y por Pearson en 1904. Fue desarrollado por Nilsson-Ehle en 1908 y 1909, especialmente como resultado de sus experimentos con trigos y avenas. Nilsson-Ehle aplicó la idea de numerosos genes mendelianos - además de los efectos difusores de las diferencias ambientales - a caracteres cuantitativos tales como el tamaño, la longitud de las aristas, la resistencia al frío, y otros parecidos, pero los detallados análisis que realmente realizó tuvieron que ver con casos más simples como el color y la presencia o ausencia de lígulas.

Lock y Castle comunicaron resultados de cruzamientos en los que supuestamente la F2 no mostraba un incremento en la variabilidad para diferencias cuantitativas, pero en 1910 East y R. A. Emerson, independientemente, comunicaron casos en varias plantas diferentes en los que la F2 era mucho más variable que la F1 y lo interpretaron como debido a la segregación de varios genes. Su artículo conjunto (1913) sobre el maíz es un clásico en el campo y marca la inclusión de la herencia de los caracteres cuantitativos en el esquema general del mendelismo.

Hay otro método de estudio de la herencia de los caracteres cuantitativos, a saber, el empleo de la selección. Por supuesto, esto tiene una larga historia; aquí nos referiremos a lo que tiene que ver con su relación con la genética mendeliana. De Vries se sentía inclinado a minimizar los efectos de la selección, y consideraba que no producía nada nuevo. Johanssen tenía una postura parecida; pero esto era tan contrario al punto de vista de Darwin, de Weisman y de toda la generación de siguió a Darwin, que no fue aceptado por la mayoría. Por eso, numerosos investigadores hicieron toda una serie de experimentos de selección. Se han discutido ya los de Johanssen, y se ha señalado la circunstancia de haber sido hechos con líneas homocigotas resultado de la autofecundación.

El experimento de selección más extenso y más ampliamente discutido de aquella época fue el que llevó a cabo Castle con ratas, comenzando en 1914. La rata "encapuchada" es blanca con un área coloreada en la cabeza y generalmente una fina línea coloreada en la

espalda. Castle seleccionó para aumento del área coloreada en su línea "plus", y para disminución en su línea "minus". La selección fue efectiva y al final dio lugar a individuos muy alejados de los límites de la variabilidad de la serie original. Cuando se cruzaron los dos extremos con ratas de coloración uniforme, la F1 resultó uniforme y en la F2 aparecieron 3 uniformes por cada 1 encapuchada. Castle supuso que esto apuntaba hacia un cambio gradual en el gen encapuchado, en lugar de hacia una acumulación de genes modificadores - una conclusión no aceptada por la mayor parte de los genetistas. Surgió una gran discusión - en parte (incluyendo un artículo mío) bastante caliente.

Finalmente, Castle cruzó sus dos líneas seleccionadas, por separado, con el tipo silvestre y examinó los niveles de expresión de las ratas encapuchadas de la F2. En todos los casos los niveles fueron menos extremados que los de sus abuelos encapuchados, es decir, fueron más parecidos a las líneas originales, no seleccionadas. Tras dos cruzamientos adicionales con el tipo silvestre, las dos líneas fueron prácticamente idénticas, y hacia 1919 Castle concluyó que la mayor parte de los efectos de la selección se habían debido a la combinación y acumulación de genes modificadores en loci diferentes del gen encapuchado, aunque parecía probable que una pequeña parte de los resultados podrían deberse a cambios menores en el gen encapuchado.

Con este resultado se llegó al acuerdo general de que la selección opera principalmente a través de la combinación de modificadores ya presentes, especialmente tras la demostración en *Drosophila* (por Payne, Sturtevant y otros) de que tales modificadores pueden localizarse en mapas cromosómicos usando genes marcadores. Con la constatación de que los modificadores son numerosos, llegó a reconocerse que frecuentemente están ligados unos a otros. Podría esperarse también que, a veces, modificadores plus estuvieran ligados a modificadores minus, lo que complicaría mucho el análisis. Como la mejora de animales domésticos y de plantas depende en gran medida de la selección, el conocimiento de la naturaleza de su acción ha tenido importancia en agricultura y horticultura; aunque quizá esta importancia ha sido mayor en la comprensión de los principios que en la práctica del arte de la selección²⁰. Para este arte ha sido de gran provecho la aplicación de los métodos estadísticos que se desarrollaron a partir de los trabajos

²⁰ Por supuesto, el conocimiento de los principios puede conducir a resultados prácticos. Como un ejemplo, el mayor vigor de los híbridos fue observado hace mucho tiempo por Kölreuter, e incluso antes, en el caso particular de la mula; pero fue la aplicación de los métodos mendelianos por Shull (1908) y Jones (1917) lo que dio lugar a la utilización más importante en agricultura, empezando con el "maíz híbrido".

Una Historia de la Genética

discutidos en este capítulo. En este tema, el trabajo de Fisher ha sido especialmente importante.

Finalmente, la comprensión del modo en que trabaja la selección ha tenido una enorme importancia en la aplicación de la genética a los problemas de la evolución (Capítulo 17).

Capítulo 10

Oenothera

Como se indicó en el Capítulo 3, en la década de 1890 hubo un interés creciente en la variación discontinua. En 1901 apareció el primer volumen del monumental *Die Mutationstheorie* de de Vries, en donde desarrolló la idea de que la evolución ocurre mediante pasos discretos ("saltaciones" o "mutaciones") en lugar de mediante cambios graduales acumulados por selección. Esta conclusión se basaba en una enorme cantidad de datos sobre muchos tipos de plantas pero más especialmente en el trabajo de de Vries sobre la onagra vespertina, *Oenothera Lamarckiana*.

Los miembros de este género tienen origen americano, pero varios de ellos se han escapado del cultivo en Europa y crecen allí en suelos arenosos o baldíos, como lo hacen en gran parte de los Estados Unidos y de Canadá. De Vries encontró unas plantas de *Lamarckiana* creciendo en un campo abandonado de Hilversum en Holanda, y se dio cuenta de que además del tipo normal había dos variantes. Llevó los tres tipos a su jardín y encontró que la forma típica producía una serie de tipos mutantes, generación tras generación. Muchos de esos nuevos tipos tenían descendientes iguales a ellos al autofecundarse, y la mayor parte de ellos diferían de la forma parental en toda una serie de aspectos relativamente pequeños. Ahora se sabe que esto se debe a que difieren de la forma parental en muchos genes, y que *Lamarckiana* es un tipo especial de heterocigoto múltiple muy raro. Pero para de Vries esas nuevas formas eran esencialmente nuevas especies, y su aparición súbita significaba que la selección tenía muy poco o nada que ver con el origen de nuevas especies que diferían de sus padres en numerosos aspectos. Esta fue la teoría de la mutación en su forma original; es irónico que muy pocas de las mutaciones originales observadas por de Vries en *Oenothera* se seguirían ahora denominando mutaciones.

Parece probable que las propiedades de estos nuevos tipos fueran responsables del énfasis con el que muchos genetistas proponían la multiplicidad de efectos fenotípicos que pueden originar los cambios genéticos simples. Llegó a ser frecuente resaltar los casos en los que tenían lugar tales efectos múltiples - aunque, seguramente, si los genetistas hubieran analizado su material sin ideas preconcebidas, lo digno de destacar hubiera sido la relativa escasez de efectos múltiples producidos por sustituciones génicas simples.

Muy pronto se hizo evidente que el comportamiento genético de *Oenothera* es inusual. El tipo de estilo corto (*brevistylis*) de

Lamarckiana fue uno de los caracteres mendelianos registrados por de Vries en 1900, pero gradualmente llegó a ser un puzzle en sí mismo, ya que ningún otro carácter en la planta se comportaba de una forma tan ortodoxa.

Los primeros ejemplos de los nuevos tipos que tuvieron una explicación fueron gigas, un tetraploide con 28 cromosomas en lugar de los 14 normales, y lata, un trisómico con 15 cromosomas (Lutz, 1907, 1909). Estos casos condujeron a toda una serie de observaciones y experimentos con otros organismos, pero dejaron sin explicación la mayoría de los tipos mutantes de *Oenothera*, ya que se encontró que éstos tenían los 14 cromosomas de la típica Lamarckiana.

El comportamiento de estos tipos de 14 cromosomas al cruzarlos con Lamarckiana, y los resultados de los cruzamientos entre varias formas silvestres distintas (*biennis*, *muricata*, etc.) eran inexplicables, a veces formaban híbridos "gemelos" (es decir, dos tipos diferentes en la F1 de dos parentales que por autofecundación se comportaban como líneas puras), dando frecuentemente resultados diferentes en cruzamientos recíprocos y, con frecuencia, produciendo híbridos que se comportaban como líneas puras. Bateson, y más tarde Davis, sugirió que Lamarckiana es realmente un híbrido - pero esta sugerencia, aunque probablemente correcta, sirvió de poco para explicar su comportamiento anómalo. Mientras tanto, de Vries publicó muchos datos que parecían mostrar regularidades pero que resistieron todos los intentos de análisis sistemático.

La solución de los problemas empezó realmente con Renner en una memorable serie de artículos que fueron totalmente ignorados, incluso por aquellos de nosotros que estábamos tratando de relacionar los datos publicados en un esquema consistente con el conocimiento general. Este olvido del trabajo de Renner sin duda se debió al sistema terminológico que él empleó, y que fue y es muy conveniente para *Oenothera* pero que hace que los artículos sean ininteligibles a menos que se conozca previamente su especial terminología. Cuando se conoce, se da uno cuenta de que los artículos están escritos con un estilo claro y lógico.

La serie de artículos empezó en 1913 con uno sobre la fecundación y las primeras etapas de la embriología; mostraba que una sugerencia de Goldschmidt (*merogonia*) era incorrecta. Le siguieron en 1914 y 1917, un estudio de los embriones y semillas de Lamarckiana tras la autofecundación y tras el cruzamiento con otras especies. Estos estudios mostraron que Lamarckiana es un heterocigoto permanente entre dos "complejos" denominados "*gaudens*" y "*velans*". Tras la autofecundación aproximadamente la mitad de las semillas contienen embriones inviables. La mitad de

ellos mueren en un estadio temprano, y la otra mitad en un estadio más tardío. Renner concluyó que esas semillas inviables representan los tipos *gaudens-gaudens*, y *velans-velans*, respectivamente, mientras que las semillas viables eran todas heterocigotas *gaudens-velans*. De acuerdo con esto, estaba el hecho de que en los cruzamientos (por ejemplo, con *muricata*) que daban híbridos gemelos se formaban embriones en casi todas las semillas F1. Renner desarrolló la hipótesis de los letales balanceados, aunque no usó ese término. El también sugirió, especialmente en el artículo de 1917, que tipos "mutantes" como *nanella* y *rubrinervis* surgen por recombinación entre los dos complejos.

En *biennis*, *muricata* y *suaveolens*, el polen funcional es todo de un tipo, y las ovocélulas son de diferentes tipos, por eso los cruzamientos entre estas especies dan híbridos recíprocos que son diferentes. Renner estudió el polen en estas especies y en los híbridos obtenidos a partir de ellas y mostró (1919) que cada uno de ellos produce dos tipos de polen, los dos con la misma frecuencia, que son distinguibles especialmente por la forma de los granos de almidón que contienen. Sólo uno de esos tipos es funcional, tal como indican las formas de los granos de almidón presentes en los tubos polínicos de los estilos, y en el polen de sus híbridos. Esto fue una demostración directa de un letal polínico y también una clara demostración en contra de la idea de la segregación somática con la que Bateson siguió insistiendo en ciertos casos de *Matthiola* y *Pelargonium*, en donde el polen tampoco transmite algunos de los genes que sí se transmiten con las ovocélulas del mismo individuo.

Las ovocélulas, especialmente en *muricata*, sólo raramente transmiten el complejo que se transmite en el polen, y los estudios de Renner (1921) mostraron por qué ocurre esto. En *Hookeri*, que es homocigoto, o en *Lamarckiana*, en donde las ovocélulas son de dos clases en números prácticamente iguales, encontró que, de las cuatro megasporas que resultan de la meiosis, la que ocupa la posición superior (micropilar) es normalmente la que funciona para dar lugar al gametofito. Es decir, tiene una ventaja debido a su posición. Pero en *muricata* la megaspora superior funciona sólo en la mitad de los primordios; en la otra mitad la célula basal es la funcional. Evidentemente el complejo "*rigens*" tiene una ventaja inherente sobre el "*curvans*" que le permite funcionar incluso cuando ocupa la posición menos favorable - aunque *rigens* nunca funciona en el polen. En este caso, estudiando la naturaleza de las propias células, Renner tuvo éxito en solucionar de cómo mantienen su condición balanceada las especies de *Oenothera* - tanto la condición "homogamética" de *Lamarckiana* (en la que los huevos y el esperma transmiten los dos complejos) como la "heterogamética" de *muricata* y otras formas

similares (basadas en letales polínicos y competencia entre megasporas).

Estos resultados dejaron sin explicar la naturaleza de los "complejos", que Renner interpretó como grupos de genes ligados, y empezó a analizarlos en términos de componentes separables. Pronto se hizo evidente que los ligamientos no son constantes. El gen dominante para color rojo de la vena central de las hojas está completamente ligado a los complejos en *muricata* y *biennis*, pero segrega independientemente de ellos en *Lamarckiana*. Los distintos híbridos muestran uno u otro tipo de comportamiento, pero nunca un tipo intermedio con ligamiento moderado. En algunos de los híbridos, tales como *curvans-velans* (de *muricata* por *Lamarckiana*), hay una recombinación bastante extensa entre los complejos, y Renner hizo uso de estos híbridos para diseccionar los complejos en sus partes componentes. El estudio más extenso apareció publicado en 1925. En este artículo Renner concluía que si dos genes son independientes en una combinación cualquiera, están en distintos pares de cromosomas, y si esos mismo genes están estrechamente ligados en otra combinación, entonces en el segundo caso los dos pares de cromosomas no muestran recombinación. Sugirió que la explicación más probable debía buscarse en los anillos de cromosomas que Cleland ya había descrito en *Oenothera*.

Cleland comunicó en 1922 que los 14 cromosomas de *Oenothera franciscana* no forman 7 bivalentes en meiosis, sino que forman 5 bivalentes y un anillo de cuatro cromosomas. En 1923 describió la existencia de anillos aún mayores, como un anillo de 8 y uno de 6 en *biennis*, y un anillo de 14 en *muricata*. Mostró que los cromosomas alternos se dirigen al mismo polo en la primera división meiótica y sugirió que este comportamiento podría estar relacionado con el frecuente ligamiento entre caracteres que tiene lugar en *Oenothera*.

Belling en 1927 observó anillos cromosómicos similares en *Datura*, y sugirió que se debían a la formación de translocaciones en el pasado de la especie, de tal forma que dos cromosomas originalmente no homólogos, con extremos que podrían ser representados como a.b y c.d, dieron lugar a dos nuevos cromosomas que en conjunto llevan los mismos genes pero con la reordenación a.d b.c (o a.c b.d). Él sugirió específicamente que la producción repetida de tales translocaciones podría dar lugar a los largos anillos de *Oenothera*. Esta sugerencia fue adoptada por Cleland y Blakeslee (1930) y por S. Emerson y Sturtevant (1931), quienes mostraron que podría ser utilizada para dar un esquema consistente que explicara las numerosas configuraciones conocidas, y que tal esquema era también consistente con el ligamiento variable comunicado por Renner. Con este resultado, el peculiar

comportamiento genético de *Oenothera* se integró por fin en el esquema general mendeliano.

Estos principios han sido utilizados más recientemente por Cleland para llevar a cabo una extensiva serie de análisis de la constitución cromosómica de un gran número de líneas recolectadas a lo ancho de los Estados Unidos, y por Renner y otros para localizar genes particulares en cromosomas particulares. El descubrimiento por Catcheside de un efecto de posición "tipo V" en *Oenothera* será comentado más adelante (Capítulo 14); el avance más reciente en la resolución de las complicaciones genéticas del grupo es el descubrimiento por Steiner (1956) de que los complejos de las ovocélulas de muchas formas silvestres del este de los Estados Unidos contienen alelos de autoesterilidad del tipo antagónico previamente conocido en la remotamente relacionada *O. organensis* (S. Emerson 1938).

Capítulo 11

Mutación

Los primeros estudios sobre la variación tenían que ver con fenómenos que se debían en parte a la recombinación, y la formación de nuevos tipos pudo ser estudiado de forma efectiva sólo cuando la cuestión pudo formularse en términos del origen de nuevos genes. La primera pregunta fue: ¿Pueden, de hecho, formarse genes nuevos, o toda la variabilidad surge de la recombinación de genes preexistentes? Esta pregunta se discutió seriamente - aunque la alternativa a la mutación parece ser una creación divina inicial de todos los genes existentes.

Es cierto que la mayor parte de las líneas estudiadas tienen un origen más o menos heterocigoto y que la recesividad puede permanecer encubierta durante muchas generaciones. El resultado es que, aunque uno puede opinar que el origen de nuevos genes es una necesidad lógica, no es tan fácil demostrar que un gen determinado se haya originado recientemente. Quizá la evidencia más clara en los primeros estudios fue proporcionada por guisante de olor, que se sabía que descendía enteramente de una pequeña colección de material silvestre (de Sicilia) y que había sido propagado durante muchas generaciones, en la mayor parte de los casos por autofecundación, antes de que aparecieran nuevos tipos. Se conocía la historia de los diferentes tipos de color, y no había duda de que determinados genes habían aparecido repentinamente en un material cultivado. Pero la mayor parte de las nuevas formas que aparecieron en tales casos son recesivas frente al tipo original y, según la hipótesis ampliamente aceptada de la "presencia y ausencia", representaban simplemente la pérdida de genes - no la adquisición de nuevos alelos. En una época tan tardía como 1914, Bateson discutió la posibilidad de que la evolución hubiera tenido lugar sólo mediante la pérdida de genes, seguida de recombinación.

En organismos diploides hay sólo dos clases de genes cuya mutabilidad puede ser estudiada de forma simple y efectiva - los dominantes de nueva aparición, y los genes ligados al sexo, para los cuales, los individuos del sexo heterogamético son, de forma efectiva, haploides. Los dos se usaron en los primeros trabajos, y de manera relativamente rápida, se desarrollaron métodos especiales para el estudio de autosómicos recesivos, especialmente en plantas autóгамas.

En los años 1890, de Vries estudió el comportamiento genético de la variegación en las flores de *Antirrhinum*, la boca de dragón. En esta variedad las flores son blancas o amarillas, con rayas rojas,

siendo esta variegación recesiva frente a la condición de rojo liso. En una planta variegada, hay áreas de tamaño variable con flores rojas lisas, que a veces comprenden una rama entera. De Vries mostró (1901, *Die Mutationstheorie*) que las flores de esas ramas rojas se comportan como las flores rojas de una auténtica F1, es decir, al autofecundarse dan 3 rojas : 1 variegado. A estos resultados no se les dio una interpretación mendeliana porque, en la época en la que se hicieron los experimentos, de Vries no sabía nada de mendelismo. Sin embargo, sí que sugirió que estaba ocurriendo cierto tipo de segregación (*Spaltung*), de tal forma que el color liso se había separado de alguna manera del elemento variegado; era consciente, y puso énfasis en este punto, que no se habían producido flores sólo blancas.

Correns (1909, 1910) estudió casos similares en el dondiego de noche, *Mirabilis*, haciendo una comunicación muy detallada sobre la variegación en hojas. Dio una interpretación mendeliana pero pensó en la segregación en lugar de la mutación - aunque, como de Vries, encontró que el cambio sólo se producía en una dirección: del variegado (verde pálido y verde oscuro) hacia el verde oscuro liso. En lo que puso mayor énfasis fue en el cambio en los tejidos somáticos de una condición homocigota variegada a una heterocigota (lisa/variegada). Ni de Vries ni Correns parecen haber tenido claro que la propia variegación, dentro de hojas o flores individuales, podría interpretarse sencillamente como debida a la aparición, tardía en el desarrollo, del mismo cambio responsable de sectores más amplios, que en ese caso podría transmitirse. Esta idea, y la interpretación de la serie completa de sucesos como mutaciones génicas recurrentes, fue desarrollada por R. A. Emerson (1914) como resultado de sus estudios en el pericarpio tipo "moteado" del maíz. También señaló lo que era evidente en sus resultados, en los de de Vries y en los de Correns (cuando se pensó finalmente que la mutación era la causa de la variegación), a saber, que la mutación ocurría regularmente en sólo uno de los dos genes en una sola célula homocigota.

La frecuente y regular aparición de mutaciones en tales casos fue puesta en evidencia en estos artículos, pero había, y aún hay, un rechazo hacia la generalización con el proceso de la mutación a partir de ellos, ya que la frecuencia normal es sumamente inferior a la que presentan estos casos - y por esta razón es mucho más difícil de estudiar.

El trabajo inicial en *Drosophila*, especialmente el de Bridges, proporcionó varios ejemplos de aparición de nuevos genes dominantes, y muchos nuevos recesivos ligados al sexo, en material registrado durante generaciones y en donde el suceso pudo ser

analizado con cierto detalle. Estos ejemplos confirmaron la conclusión de que la mutación ocurre en sólo un gen de una única célula, y que puede ocurrir en cualquier estado del desarrollo. De hecho, Muller concluyó que la frecuencia por célula es probablemente la misma para cada estadio de la línea germinal.

Estos resultados eran puramente cualitativos, ya que las frecuencias eran demasiado bajas para hacer un estudio cuantitativo y también estaban altamente influenciadas por la apreciación personal del observador. Lo que se necesitaba era un índice objetivo, y uno que permitiera reconocer una clase de mutación que fuera lo suficientemente frecuente como para dar valores numéricos significativos. Todos esos requerimientos se cumplieron en el sistema diseñado por Muller para el estudio de la aparición de nuevos letales ligados al sexo en *Drosophila*.

Tal como lo usaron por primera vez Muller y Altenburg (1919), el método consistía en el estudio de las relaciones de sexos de hembras individuales que eran heterozigotas para genes "marcadores" ligados al sexo. Esta técnica hizo posible llevar a cabo una determinación objetiva y precisa de la frecuencia de letales ligados al sexo, pero era muy laboriosa, ya que tenían que hacerse conteos bastante detallados para cada cromosoma analizado. Había la sensación de que aumentaba la frecuencia de aparición de nuevos letales con el aumento de la temperatura; esto se confirmó más tarde con la utilización de técnicas mejoradas. También era evidente que la frecuencia por unidad de tiempo de *Drosophila* no podía ser tan alta en el hombre, ya que entonces la razón de sexos 1:1 humana sería imposible.

Entonces, Muller mejoró la técnica utilizando el cromosoma "CIB" que encontró en sus experimentos. Este es un cromosoma X que contiene un supresor del sobrecruzamiento (lo que más tarde se vio que consistía en una inversión), un letal, y el gen mutante dominante Bar. Tal como ahora es bien sabido, este cromosoma hizo posible detectar nuevos letales ligados al sexo sin anestesiar las moscas y sin hacer conteos - simplemente mediante un rápido examen de botellas de cultivo individuales. De este modo se pudieron analizar muchos más cromosomas de los analizados con métodos anteriores y así se pudieron obtener datos adecuados sobre las frecuencias de letales.

El primer gran avance logrado con el uso de esta técnica fue la demostración de la acción mutagénica de los rayos X (Muller, 1927).

Los rayos X fueron descubiertos en 1895 por Roentgen y, en el año siguiente, L. G. Stevens describió la existencia quemaduras causadas por ese tipo de radiación. Siguió un rápido incremento del volumen de la literatura sobre los efectos biológicos de los rayos X y (empezando en 1900) de los rayos generados por el radio. La

"enfermedad de la radiación", descrita en 1897 por Seguy y Quenisset y por Walsh, se caracterizó por síntomas cardíacos, dolores de cabeza e insomnio. El primer éxito en la utilización terapéutica parece haber sido la de Steenbeck, quien en 1900 comunicó la destrucción de un pequeño tumor en la nariz de un paciente. En ese mismo año, Walkoff y Griesel comunicaron la aparición de quemaduras producidas por radio - un resultado confirmado en 1901 por Becquerel y Curie, quienes deliberadamente se expusieron ellos mismos. En 1901 Rollins comunicó que el suministro de altas dosis a conejillos de indias era letal sin la aparición de cambios visibles en la superficie.

Las propiedades carcinogénicas se comunicaron en 1902 por Friebe, quien describió un carcinoma de piel tras la exposición a rayos X. En 1903 Bohn concluyó como resultado de los estudios llevados a cabo con gametos y huevos fecundados de erizo de mar, que el daño primario originado por tratamiento con radio se producía en la cromatina. En 1904 Perthes comunicó los efectos citológicos del radio en huevos en desarrollo de *Ascaris* y sugirió que los cromosomas se fragmentaban - aunque se preguntaba hasta qué punto este resultado podría deberse a cortes accidentales con la cuchilla del microtomo al hacer sus preparaciones. En 1905 Koernicke trató *Lilium* con radio y concluyó que hay una auténtica fragmentación de los cromosomas.

Se hicieron muchos intentos para inducir mutaciones mediante radiaciones de alta energía así como con otros tratamientos físicos y químicos. MacDougall, Vail y Shull (1907) trataron *Oenothera* con radio, y Morgan (1911) y Loeb y Bancroft (1911) lo usaron con *Drosophila*. En todos estos casos, aparecieron unos pocos mutantes, pero entonces pareció más probable que no fueran producidos por el tratamiento, ya que también habían aparecido mutaciones en los controles. Está claro ahora que las técnicas genéticas utilizadas entonces no eran adecuadas para la demostración de un aumento en la frecuencia de mutación con la magnitud que probablemente ocurre.

Sin embargo, Mavor encontró efectos en *Drosophila*. En 1921 y 1922 mostró que los rayos X producen un aumento significativo en la frecuencia de no-disyunción, y en 1923 encontró que también afectan a la frecuencia de sobrecruzamiento. Anderson confirmó el efecto en la no-disyunción y en 1925 mostró que una de las hembras excepcionales producidas tenía sus dos X unidos - siendo esta la primera reordenación cromosómica inducida.

Cuando Muller aplicó su técnica "CIB" al estudio del esperma tratado con rayos X, fue evidente que había un importante incremento en la frecuencia de aparición de nuevos letales. Este

artículo (1927) señala el primer ejemplo claro de inducción artificial de mutaciones.

Stadler había empezado sus estudios con cebada aproximadamente al mismo tiempo del comienzo del trabajo de Muller con rayos X, pero como utilizaba una planta anual, sus resultados no estuvieron disponibles hasta después de que se publicaran los resultados de Muller. Su primer artículo de 1928 proporcionó una confirmación independiente de los resultados de Muller en un material diferente, estudiado con una técnica diferente.

Stadler irradió semillas de cebada. En el momento del tratamiento, el embrión ya se había formado, y cada uno de los tallos principales de la planta en desarrollo estaba representada por una única célula diploide. Cuando las plantas llegaron a la madurez, se autofecundó cada espiga por separado y se plantaron las semillas resultantes. Los recesivos inducidos segregaron en la proporción 3:1 y pudieron ser reconocidos como inducidos porque aparecieron en una espiga pero no en las otras espigas de la misma planta. En total, Stadler encontró cuarenta y ocho mutaciones en diferentes caracteres de plántula a partir de semillas irradiadas, y ninguna de una amplia serie de controles. Algunas de estas semillas habían recibido rayos X, otras habían sido expuestas al radio - demostrándose de esta forma que también el radio era mutagénico.

A fin de cuentas, estos resultados de Muller y de Stadler abrieron el camino a un ataque experimental de los problemas relacionados con la mutación, y tanto ellos como otros comenzaron un estudio extensivo de estos problemas - un estudio que aún continúa de forma muy activa.

Muller, en su primera comunicación, concluyó que la radiación de alta energía es peligrosa no sólo para los individuos expuestos, sino también para sus descendientes. Esta conclusión ha llegado a ser entendida y aceptada de forma general, y ahora tiene un gran interés público en lo que tiene que ver con el uso de los rayos X en medicina y odontología, y en la distribución en todo el mundo de los isótopos radiactivos producidos por fisión nuclear.

En el mismo artículo, Muller hizo dos sugerencias provisionales que pronto se vio, tanto por el propio Muller como por otros, que eran incorrectas: primero, que las mutaciones "espontáneas" podrían deberse en gran medida a la radiación natural normal, y segundo, que la relación entre dosis y frecuencia de mutación podría ser exponencial en lugar de lineal.

Stadler en su segundo artículo en 1928, comunicó (en un resumen de media página) tres descubrimientos importantes hechos con cebada:

Una Historia de la Genética

1. Las semillas empapadas en agua para iniciar la germinación tienen una frecuencia de mutación alrededor de ocho veces más alta que las semillas en dormancia.

2. La frecuencia de mutación es independiente de la temperatura en el momento de la irradiación.

3. La relación entre la frecuencia de mutación y la dosis total es lineal - el doble de dosis aumenta al doble la frecuencia de mutación.

En 1929, Hanson y Heys estudiaron la inducción de letales en *Drosophila* por el radio. Interpusieron láminas de plomo de diferentes grosores y registraron la ionización (usando una cámara de ionización) en cada tratamiento. Las curvas de ionización y de frecuencia de mutación eran superponibles, llegando a la conclusión de que la ionización es la responsable de las mutaciones y que la relación es simple y directa - un fenómeno generado por "un único golpe". En 1930, Oliver confirmó esta conclusión mostrando que la variación en la dosis cambiando el tiempo de exposición a una fuente constante de rayos X también da lugar a una relación lineal entre la dosis y la frecuencia de mutación. Era evidente que proyectando esta curva a la dosis cero no daba lugar a cero mutaciones, y Muller y Mott-Smith mostraron en ese mismo año que la cantidad de radiación natural es muy inferior a la que haría falta para producir el nivel normal de frecuencia de mutación "espontánea".

Llegó a ser aceptado de forma general que la ionización total es todo lo que hace falta considerar en relación con las mutaciones inducidas mediante radiación, al menos dentro una la misma línea. Los resultados de Stadler en relación con la dormancia podrían haber sugerido algo similar en relación con el esperma (que está esencialmente en dormancia) y los tejidos en crecimiento activo; pero recientemente se demostró (por Lüning, Russell y otros) que hay diferencias en la respuesta a una misma dosis en diferentes tejidos y estados de desarrollo en *Drosophila* y en ratón. Estos estudios, actualmente en desarrollo activo, caen fuera del propósito de este libro.

La inducción de mutaciones por medios químicos es algo que intentaron conseguir muchos investigadores durante mucho tiempo, pero hasta 1941 no hubo resultados positivos claros y convincentes. En ese año Auerbach y Robson obtuvieron una clara evidencia de que el gas mostaza es mutagénico. Se dedicaron a estudiarlo porque los patólogos habían encontrado una gran similitud entre la apariencia y el comportamiento de las quemaduras de la piel inducidas por el gas mostaza y por la irradiación. El efecto mutagénico se observó en un proyecto bélico financiado por el gobierno (británico), y la información se consideró secreta y no pudo publicarse hasta 1946. Con esta publicación se inició el activo y productivo estudio de los

Una Historia de la Genética

mutágenos químicos - otro desarrollo que cae fuera del propósito de este libro.

Mapas Citológicos y la Citología del Sobrecruzamiento

Las reordenaciones del material cromosómico se detectaron por primera vez en *Drosophila* por métodos genéticos. Las deficiencias fueron descritas por Bridges (1917) y por Mohr (1919), las duplicaciones por Bridges (1919), las translocaciones por Bridges (1923), y las inversiones por Sturtevant (1926). Todas ellas ocurrieron de forma espontánea, y ninguna pudo ser identificada citológicamente por los métodos entonces disponibles.

El primer éxito en el intento analizar citológicamente los cromosomas desde un punto de vista genético, en términos de unidades inferiores al cromosoma completo, fue conseguido por Belling. Hacia 1924, Belling y Blakeslee comunicaron la existencia de una serie de tipos cromosómicos fuera de lo normal en *Datura*. En este artículo desarrollaron la idea de que el apareamiento cromosómico meiótico, incluso en un estadio tardío (diacinesis), puede usarse para determinar las homologías de brazos diferentes. Describieron los "trisómicos secundarios", en los que el cromosoma extra está constituido por dos brazos iguales de un cromosoma normal, anomalía producida presumiblemente por una división somática normal excepto que el centrómero se dividió de forma transversal al eje mayor del cromosoma en lugar de paralelamente a dicho eje. Estos tipos proporcionaron evidencias sobre aspectos como el efecto fenotípico de un brazos concreto. Sin embargo, desgraciadamente, había pocos genes mutantes disponibles en la planta, y los estadios críticos más tempranos de la meiosis (paquitena) no eran favorables para su estudio en *Datura*.

McClintock, Randolph, Longley y otros, realizaron un intento diferente para obtener información citológica de la composición genética de cromosomas individuales en el maíz. En este material era posible estudiar el apareamiento de los cromosomas homólogos en paquitena, cuando eran más largos y mostraban más detalles reconocibles que en los estadios más tardíos estudiados por Belling. Se conocía una amplia serie de genes mutantes, con mapas de ligamiento bien entendidos, y se recolectó toda una serie de reordenaciones cromosómicas. Este fue el material más esperanzador para establecer una correlación detallada entre estructuras citológicamente visibles y mapas de ligamiento - hasta el desarrollo de la técnica de los cromosomas de las glándulas salivales de *Drosophila* en 1933 (véase más adelante).

En *Drosophila*, la primera evidencia de la relación entre una estructura citológicamente visible y un mapa de ligamiento fue la demostración de Anderson (1925) de que el extremo centromérico del X es el extremo derecho del mapa de ligamiento - tal como se indicó en el Capítulo 8.

La comunicación original de Muller sobre el efecto mutagénico de los rayos X (1927) indicaba que también había obtenido "una elevada proporción de cambios en el orden lineal de los genes". La presencia de reordenaciones fue confirmada por estudios citológicos (Painter y Muller, 1929). Mostraron, especialmente mediante un estudio de grandes delecciones, que el mapa genético del X, basado en frecuencias de sobrecruzamiento, no se corresponde con los intervalos medidos en los cromosomas metafásicos - aunque el orden secuencial es mutuamente consistente. Hacia 1931 mostraron que una larga sección del extremo derecho (centrómero) del X es "inerte" (contiene muy pocos genes) y en 1930 produjeron un "mapa citológico" del X.

Dobzhansky (1929, 1930) estudió translocaciones inducidas con rayos X que implicaban a los cromosomas segundo y tercero con el pequeño cuarto. Las posiciones de los puntos de rotura se establecieron citológicamente, y también genéticamente, determinando la localización aparente de un gen del cromosoma cuarto (*eyeless*) en los mapas de los cromosomas más largos. Con ello se obtuvieron mapas citológicos de estos cromosomas, que fueron consistentes con las secuencias de loci en el mapa genético pero mostraron que, del mismo modo que lo encontrado en el X por Muller y Painter, los intervalos no eran proporcionales. Es decir, había regiones relativamente largas con una frecuencia de sobrecruzamiento relativamente baja, y regiones relativamente cortas con una elevada frecuencia de sobrecruzamiento.

En 1931 aparecieron dos artículos independientes que demostraron que recombinantes que resultan del sobrecruzamiento van acompañados de intercambio de marcadores citológicamente visibles. El primero de ellos, por Creighton y McClintock, utilizó una translocación y un "Knob" (extremo heterocromático) en maíz; el segundo, por Stern, utilizó un X de *Drosophila* con un brazo del Y unido a su extremo derecho, y una translocación X-IV. En los dos casos, se disponía de dos genes marcadores situados entre las regiones citológicamente identificables, y se demostró que la recombinación entre los genes marcadores iba acompañada regularmente de recombinación entre los marcadores citológicos. Estos artículos proporcionaron la prueba citológica final de que el sobrecruzamiento genético está acompañado de un intercambio de partes entre los cromosomas.

Los cromosomas metafásicos de *Drosophila* son muy pequeños y muestran pocos detalles estructurales. El uso de células cerebrales, introducido por Frolowa (1926), proporcionó figuras algo más grandes que las de las células oogoniales previamente estudiadas, pero los puntos de rotura eran identificables sólo de forma aproximada. No era posible hacer análisis citológicos para deficiencias o duplicaciones cortas, para inversiones dentro del mismo brazo cromosómico, o para translocaciones que implicaran intercambios de partes casi iguales.

Todo esto cambió radicalmente con el advenimiento del análisis de los cromosomas de las glándulas salivales. La existencia de grandes filamentos con bandas en los núcleos de las glándulas salivales de las larvas de *Chironomus* fue descrita por Balbiani en 1881, y esta condición en las glándulas salivales, los tubos de Malpighi, y en algunas células del intestino de varios grupos de dípteros fue estudiado por varios autores después de esa fecha. La condición se observó en larvas vivas e intactas y fue estudiado también en secciones fijadas y teñidas. La interpretación más usual era que esos filamentos formaban un espirema continuo, con sólo dos extremos libres. Sólo en 1933 (enero) se vio que esto era incorrecto, cuando Heinz y Bauer estudiaron los tubos de Malpighi de *Bibio* mediante la técnica de aplastamiento (squash) en lugar de mediante secciones. La presión separa los filamentos, y con ello fueron capaces de mostrar que había un número definido de distintos cuerpos con forma de gusano, enredados en una masa inanalizable en células vivas o en material seccionado, pero que podían separarse y contarse en sus preparaciones mediante squash. Además, encontraron que el número de cuerpos coincidía con el número haploide, y que sus tamaños relativos eran como los de los cromosomas metafásicos. Concluyeron que cada uno de los cuerpos con forma de gusano era un par de cromosomas homólogos íntimamente apareados²¹, y también señalaron que cada uno de ellos tenía un patrón de bandas característico y extremos característicos, reconocibles en todas las células y en todas las larvas.

Heitz había mostrado previamente (1928) que en la hepática *Pellia* hay regiones heterocromáticas en los cromosomas en divisiones somáticas, y que esas regiones tienden a agregarse en un cromocentro común en interfase. En 1933 (diciembre) mostró que podían encontrarse relaciones similares en *Drosophila* - específicamente, que una gran parte de la región basal del X es heterocromática (un resultado que él relacionó con la región "inerte"

²¹ Ya se había demostrado por Stevens y por Metz que los cromosomas homólogos de los dípteros por lo general muestran "apareamiento somático" en las divisiones somáticas ordinarias.

de Muller y Painter), y que hay un cromocentro común en el que están unidos los cromosomas de las glándulas salivales. Sin embargo, encontró que esos cromosomas eran difíciles de estudiar y no llevó el análisis mucho más lejos.

En el mismo mes (diciembre, 1933) apareció el artículo de Painter de los cromosomas de las glándulas salivales de *Drosophila melanogaster*, que él consideró bastante abordables, si se estudian larvas viejas cercanas a la pupación. En este artículo presentó un dibujo de la parte eucromática del X, con más de 150 bandas, en el que se señalaban 13 puntos que habían sido determinados tanto citológica como genéticamente correspondientes a una larga delección, siete translocaciones, y dos inversiones (una de ellas la familiar CIB). Aquí al fin se obtuvo una correspondencia detallada en la secuencia entre el mapa de sobrecrecimientos y marcas específicas citológicamente visibles, una técnica que fue claramente capaz de refinarse para llegar a determinar la localización precisa de genes en términos de bandas reconocibles. En lugar de dos o tres marcas por cromosoma (los extremos y el centrómero), ahora había cientos, y pronto llegaron a ser miles para todo el complejo.

Siguieron toda una serie de estudios en varios laboratorios, que rápidamente proporcionaron mapas citológicos cada vez más detallados de todos los cromosomas, tanto de *melanogaster* como de otras especies. En el caso de *melanogaster*, en el que los datos genéticos disponibles eran mucho más extensos, los estudios detallados de Bridges fueron especialmente útiles, y sus dibujos de los cromosomas de las glándulas salivales de esa especie (1935, 1938, 1939) siguen siendo los estándar.

En 1935 Bridges reconoció 725 bandas en el cromosoma X, 1320 en el segundo, 1450 en el tercero, y 45 en el cuarto. En 1938 el número para el X aumentó a 1024, y en 1939, el número para el brazo derecho del segundo aumentó de 660 a 1136. Reconoció que incluso esos números no agotaban el poder resolutivo del método. Bridges también desarrolló un sistema apropiado para designar a cada una de las bandas - un sistema que aún se usa.

Entre los primeros resultados de los estudios de las glándulas salivales, está el descubrimiento de las *repeticiones* realizado por Bridges (1935) en *Drosophila* y por Metz (1938) en *Sciara*. Se vio que estas repeticiones pueden ser "directas" o "inversas" en cuanto a la orientación de una con respecto a la otra, y pueden ser adyacentes o estar separadas por otras regiones. Su origen no está del todo claro, pero su frecuente presencia tiene, como señaló Bridges, un interés evolutivo considerable, ya que proporcionan genes extra que presumiblemente no necesita el organismo, y que pueden tener

importancia en cuanto a que hacen posible el origen de nuevos genes con nuevas funciones.

Otro resultado de estos estudios, que recientemente se ha considerado de gran interés, es el del "puffing" de ciertas regiones. Metz (1938) mostró que ciertas regiones de los cromosomas de las glándulas salivales llevan a cabo un proceso reversible en el que las bandas se expanden y muestran una estructura mucho más dispersa. Pavan (1952) encontró que en *Rhynchosciara* es un fenómeno regular el que determinadas bandas lleven a cabo puffing en estadios de desarrollo específicos.

Esto ha sido completamente confirmado por Rudkin, Beermann y otros, y el tema está siendo estudiado activamente - especialmente por Beermann y sus colaboradores - debido a que tiene que ver con cuestiones relacionadas con el momento de la acción génica en el desarrollo.

La interpretación original de los quiasmas de Janssens (1909) se basaba en la suposición de que la separación inicial de los cuatro filamentos que constituyen un bivalente era siempre, a todos los niveles, de tal forma que las dos cromátidas hermanas permanecían juntas en cada una de las áreas que mostraban separación. Con esta base, hay una correspondencia total entre un quiasma visible y un intercambio genético; en tal quiasma visible dos de las cuatro cromátidas han tenido un sobrecruzamiento, y esas dos son cromátidas no hermanas.

Esta suposición no pudo probarse entonces, tal como fue señalado enseguida por Robertson (1916) y otros - y aún no se ha probado. Podría ocurrir que, en determinados niveles en un bivalente, la separación inicial no separara los pares de cromátidas hermanas (separación reduccional), tal como supuso Janssens, sino que fuera ecuacional, separando dos cromátidas no hermanas de las otras dos (también no hermanas). Visto de otra forma, si uno visualizara las cuatro cromátidas como palos derechos, la separación inicial dos a dos podría ocurrir en cualquiera de los dos planos geométricamente posibles. Si se acepta esta suposición, no habría necesariamente una relación directa entre los quiasmas visibles y el sobrecruzamiento genético. Como escribió Wilson en 1925:

Para el autor, todo parece llevar a la conclusión de que el mecanismo del sobrecruzamiento debe producirse en el estado de paquitena durante el periodo que sigue a la sinapsis ... La evidencia genética ... conduce casi inevitablemente a la conclusión de que el sobrecruzamiento debe comprender algún proceso de torsión y subsecuente separación ... pero debemos admitir que desde el punto de vista citológico el problema aún no está solucionado.

El estudio citológico del proceso meiótico se llevó a cabo en aquella época de forma muy activa para intentar ver cómo se

producía realmente el sobrecruzamiento. Entre los numerosos investigadores de la época, quizá el más importante fue Belling, que estudió más especialmente plantas como *Lilium* y otras familias relacionadas. Desde 1926 hasta 1931 publicó varias "hipótesis de trabajo", basadas en la suposición de la existencia de roturas al azar de las finas cromátidas apareadas, con reuniones de los extremos rotos, que podrían dar lugar a intercambios entre homólogos si las dos roturas se produjeran al mismo nivel. En las últimas formas de estos modelos, relacionó el fenómeno con la producción de nuevas cromátidas hijas - una idea que se ha incluido en muchas de las interpretaciones más recientes.

El intento más ambicioso de obtener un esquema general es el de Darlington, comprendido en una larga serie de artículos y desarrollado con detalle por primera vez en su libro de 1932. Este esquema fue aceptado de forma muy general, y durante un tiempo llegó a ser considerado la auténtica columna vertebral de la citogenética. Darlington resume su "teoría de la precocidad" como sigue: "La meiosis difiere de la mitosis en que el núcleo entra en profase antes de que se repliquen los cromosomas, en lugar de después de que se hayan replicado".

Según este esquema, hay una tendencia de los cromosomas a de sus partes constituyentes a formar pares de elementos parecidos en el principio de la profase. Si la replicación cromosómica ya ha tenido lugar (como ocurre en mitosis), esta afinidad se ve satisfecha por el hecho de que las cromátidas hijas están estrechamente adosadas; en meiosis la afinidad conduce a un apareamiento entre homólogos. En el último caso, cuando los cromosomas apareados se replican hay cuatro filamentos adosados, y la fuerza atractiva se supone que queda satisfecha cuando dos elementos están adosados. Por tanto, tiene lugar una separación (reduccional) dando lugar a dos cuerpos dobles, cada uno de ellos constituido por un par de elementos hermanos. Ahora, si ha habido un intercambio (es decir un sobrecruzamiento), habrá un quiasma correspondiéndose con él, ya que sólo de esta manera pueden las dos partes llevar a cabo una separación reduccional. Estos quiasmas mantienen unida la estructura y aseguran que la orientación en metafase de la primera división meiótica haga que pasen dos cromátidas a cada polo.

Este esquema fue elaborado con gran detalle, y dio una imagen geoméricamente satisfactoria, que muchos investigadores relacionaron con los resultados genéticos. Para muchos de nosotros, llegó a ser aceptado como básico (véase por ejemplo, Sturtevant and Beadle, 1939). Pero hubo escépticos desde el principio. Belling fue muy crítico con una gran parte del esquema, igual que Sax y otros. Pronto se hizo evidente que, en algunos casos, los cromosomas se

ven dobles en el momento en que se aparean; se cuestionó la idea de que la separación inicial es siempre reduccional a todos los niveles como hipótesis no demostrada. Se señaló que en la primera división meiótica del macho de *Drosophila* y, a veces, también en la hembra, tiene lugar una segregación muy regular sin el acompañamiento de los sobrecruzamientos. Algunas de las propias observaciones aportadas como apoyo a la hipótesis fueron cuestionadas - el ajuste cuantitativo entre las frecuencias observadas de sobrecruzamiento y los números de quiasmas contados. En este aspecto, el hecho es que sólo pueden contarse los quiasmas de forma realmente convincente y precisa, en unos pocos organismos muy favorables, y desgraciadamente, entre ellos no están incluidos aquellos en los que hay un considerable cuerpo de conocimiento sobre la frecuencia total de sobrecruzamiento.

Muchas de las discusiones críticas en este campo son demasiado recientes para ser incluidas aquí; están basadas en parte en la idea de que el sobrecruzamiento podría ocurrir mucho antes del detallado apareamiento lado a lado de la sinapsis, mediante un entrelazado al azar de las finos (y en su mayoría no apareados) filamentos - en cuyo caso el suceso genéticamente importante ocurriría antes de lo que los citólogos ven en primer lugar (Taylor, Grell, y otros). También es probable que el esquema final dependa en gran medida de los resultados obtenidos con bacterias y con bacteriófagos, aunque no pueden ser completamente equiparados a los cromosomas de los organismos superiores²².

²² Me gustaría introducir aquí una protesta contra el uso actual, especialmente de los que se dedican al estudio de bacterias y bacteriófagos, de la palabra cromosoma, como sinónimo de grupo de ligamiento. Un cromosoma es un cuerpo visible al microscopio óptico que contiene DNA y otros materiales y que tiene toda una serie de propiedades razonablemente bien comprendidas. Los cuerpos que se designan de esta manera en bacteria y en bacteriófagos son mucho más pequeños, parecen ser sólo DNA y carecen de muchas de las propiedades de los verdaderos cromosomas. Coinciden en que contienen los genes y en que llevan a cabo la recombinación. Nadie puede poner en cuestión la importancia de los estudios realizados con ellos - pero parece esencial evitar confusiones usando un término diferente; genóforo, sugerido por Ris, parece apropiado y deseable.

Determinación del Sexo

Las teorías sobre la determinación del sexo ya eran numerosas en la época de Aristóteles, y él discutió muchas de ellas. Su propia visión era que, en cada embrión, hay una especie de pugna entre las potencialidades masculinas y femeninas, y la cuestión de cual de ellas prevalece, es decir, las frecuencias de los dos sexos, pueden estar influidas por muchos factores, tales como la edad de los padres, la dirección del viento, y cosas así. Esta idea de competición entre influencias opuestas ha formado parte de la mayor parte de las teorías, hasta el presente; la forma actual se describe mediante el término *equilibrio génico*.

La existencia de machos y hembras en números aproximadamente iguales continuó intrigando tanto a los filósofos como a los biólogos. Thomson en 1908 escribió: "El número de especulaciones sobre la naturaleza del sexo, prácticamente se ha doblado desde que Drelincourt, en el siglo XVIII, reunió 262 "hipótesis sin ningún fundamento", y desde que Blumenbach señaló cáusticamente que nada era más cierto que el que la propia teoría de Drelincourt constituía la número 263. Los siguientes investigadores hace tiempo que añadieron la teoría de Blumenbach a la lista".

El descubrimiento de los cromosomas sexuales y la demostración de su relación con la determinación del sexo, se han descrito en los Capítulos 6 y 7. No se indicó un resultado de los estudios sobre la no-disyunción: el espermatozoide portador del X no es, en sí mismo, el que determina la formación de una hembra, ya que puede producir un macho si el huevo no lleva X, es decir, el sexo está determinado por la composición del cigoto. Esta conclusión se confirmó y extendió por los estudios de los ginandromorfos. Morgan y Bridges (1919), con el estudio de una larga serie de ginandromorfos, mostraron que las diferentes partes del cuerpo de *Drosophila* son en gran medida independientes en cuanto a su determinación, y que el sexo de cada parte se debe a su composición cromosómica.

Otra relación establecida por Bridges en su trabajo sobre no-disyunción es que los individuos diploides de *Drosophila* con la composición XXY son hembras normales y fértiles, mientras que los que tienen un solo cromosoma X y no tienen Y (X0) son, en apariencia, machos normales - aunque son estériles. Es decir, el Y no es el agente determinante primario del sexo.

Un análisis mucho más completo surgió del estudio de los triploides realizado por Bridges (1921). Estos resultados se basaron

en una importante serie de estudios paralelos entre la genética y la citología, y proporcionaron pruebas evidentes de que el sexo en *Drosophila* se debe a un equilibrio entre el número de cromosomas X (que tienen un efecto neto de producción de hembra) y el número de juegos de autosomas (cuyo efecto neto es la producción de macho). Así, la adición de un X a la composición normal de macho produce una hembra, mientras que la adición de un juego de autosomas a la composición de hembra produce un intersexo. Esta conclusión ha sido plenamente confirmada por el posterior hallazgo de unos cuantos tipos adicionales de hembras tetraploides.

Bridges interpretó estos resultados basándose en la idea del "equilibrio génico" que había deducido previamente en 1921 a partir de sus estudios en individuos monosómicos para el cromosoma IV, que tenían un fenotipo reconocible que difería del silvestre en varios aspectos. Bridges señaló que hay evidencias de la existencia de que numerosos genes pueden afectar a un carácter determinado - unos en un sentido y otros en otro. Cada individuo representa el resultado de un equilibrio particular entre esos genes con actividades diversas. Es improbable que cualquier cromosoma determinado, o cualquier sección de un cromosoma, tenga un juego de genes con el mismo efecto neto que el del complemento completo; por tanto, se esperaría que las duplicaciones o las deficiencias produjeran cambios en este equilibrio que alteran el fenotipo - usualmente en detrimento del individuo, e incluso con frecuencia, con un efecto letal.

En el caso del sexo, esta interpretación significa que hay genes con efecto productor de macho, y otros con efecto productor de hembra; que los primeros predominan en los autosomas, mientras que los segundos predominan en el X. Evidentemente, esto es una forma de la idea de competencia de Aristóteles, que ya fue también elaborada por Weismann, y por Goldschmidt especialmente para la determinación del sexo. Pero Bridges la basó en una evidencia experimental más directa y posteriormente la usó como una hipótesis de trabajo para sugerir nuevos experimentos. Sus estudios sobre los efectos de diferentes dosis del pequeño cromosoma cuarto sobre el fenotipo de los intersexos fueron diseñados para comprobar el efecto neto de los genes de este cromosoma sobre el sexo del individuo. Los resultados no fueron concluyentes, pero el método fue usado con éxito por Dobzhansky y Schultz (1931, 1934) en el estudio de los efectos de varios fragmentos del X. Cuando se añadieron esos fragmentos a los intersexos (es decir, $2X + 3A$ + fragmento del X), encontraron que la región "inerte" (es decir, la heterocromática) no tenía efecto, pero que cada una de las muy diferentes duplicaciones eucromáticas analizadas movían el grado de intersexualidad hacia la feminidad. Es decir, no solo el X completo tiene un efecto neto

femenino, sino que las numerosas porciones ensayadas de este cromosoma también tienen tal efecto.

Los tests similares con duplicaciones para varios segmentos autosómicos no han dado resultados tan claros, pero se obtuvo evidencia de otro tipo que indica que hay varios genes autosómicos que afectan al sexo del individuo. Las mutaciones en arios genes autosómicos cambian las hembras diploides en intersexos similares a machos (Sturtevant, 1920, para *Drosophila simulans*; Labedeff, 1934, y Newby, 1942, para *D. virilis*; L. V. Morgan, 1943; Sturtevant, 1945; Gowen, 1948, para *D. melanogaster*). Cuatro de estos genes son recesivos, por eso la suposición es que sus alelos silvestres probablemente influyencien el desarrollo den la dirección femenina, en lugar de la dirección masculina como hace el juego completo de autosomas. Esto sirve para indicar que hay varios (¿muchos?) loci autosómicos implicados.

En 1946 yo encontré que en híbridos entre *Drosophila repleta* y *D. neorepleta* se producen intersexos. El análisis indicó que neorepleta tiene un gen autosómico dominante que condiciona los huevos antes de la meiosis de tal manera que dos X de repleta son insuficientes para producir el fenotipo completo de hembra y aparecen intersexos - aunque dos X de neorepleta, o un X de cada especie, producen hembras normales fértiles. Esto es una evidencia de un gen autosómico con el esperado efecto masculinizante; hasta que punto el inusual efecto materno está presente de forma general en otras especies de *Drosophila* es algo que queda por determinar. Debe tenerse en cuenta que este gen particular no sería detectado con la técnica normal para comprobar los efectos de las duplicaciones o deficiencias en intersexos triploides. Este gen, como opera antes de la meiosis y la fecundación, no puede ser responsable de todos los efectos autosómicos observados en los experimentos con triploides.

La primera interpretación de los cromosomas sexuales de *Drosophila*, dando al macho la fórmula "X0", significó que el macho era haploide para este cromosoma, y eso era consistente con los hechos del ligamiento genético. Cuando el trabajo de Bridges y Metz estableció que el macho normal es XY, se hizo necesario suponer que al Y le faltaban los alelos dominantes de los genes ligados al sexo. El estudio de los machos X0 (excepcionales) por Bridges (1916) mostró que, aunque eran fenotípicamente normales, eran estériles. fue mostrado por Stern (1929) que la fertilidad es dependiente de la presencia de los dos brazos del Y, y también (Stern, 1926) que el Y normalmente contiene el alelo silvestre del gen ligado al sexo bobbed, por lo que no es totalmente inactivo desde el punto de vista genético. Finalmente los estudios citológicos de Heitz y de Painter en

1933 mostraron que el Y es heterocromático, como la porción "inerte" a la derecha del X.

El trabajo descrito hasta este punto ha dado una razonablemente completa y consistente imagen del sistema de la determinación del sexo en *Drosophila*. Sin embargo, de forma gradual, llegó a ser evidente que este esquema no puede aplicarse en detalle a todos los organismos, incluso a aquellos en los que el sistema normal puede describirse como XX, XY.

Hace tiempo que quedó claro que el Y no siempre es necesario para la fertilidad del macho, ya que no lo tienen muchos grupos de animales (entre los que se encuentran *Pyrrhocoris*, en el que se describió el X por primera vez, y algunos dípteros - en el mismo orden que *Drosophila*). El primer resultado claramente inconsistente llegó de los trabajos independientes de Westergaard y de Warmke y Blakeslee en 1939 sobre *Melandrium*. Esta planta es dioica (tiene individuos machos e individuos machos separados) y tiene cromosomas X e Y claramente distintos, siendo la hembra XX y el macho XY. El estudio de poliploides inducidos y su descendencia muestra que el Y es con mucho el elemento más importante en la situación: los individuos con un Y son machos, los que no tienen un Y son hembras. La diferencia con el sistema de *Drosophila* era inesperada, pero la mayor parte de nosotros estábamos inclinados a minimizarlo pensando que representaba un caso especial. Después de todo, la mayor parte de los parientes de *Melandrium* son hermafroditas, y en el propio género cada sexo tiene claros rudimentos de los órganos del otro. Una primera indicación de que el sistema no se puede generalizar llegó con los descubrimientos de Winge (1922, 1934) en el guppy, *Lebistes*. En esta especie, mostró en primer lugar que el Y normalmente contiene la mayor parte de los genes responsables de la gran variabilidad del color de los machos. A continuación encontró que era posible producir líneas en las que el mecanismo de determinación sexual estuviera tan modificado que la hembra, en lugar del macho, fuera el sexo heterogamético. Este resultado fue confirmado por Bellamy (1936) para otro pez de acuario, *Platyopocilus*, en el que hay dos especies que difieren en este sentido. Hay evidencias menos claras de la existencia de una inestabilidad similar del sistema en anfibios, e incluso en los dípteros hay evidencia (Beermann, 1955, en *Chironomus*; Mainx, 1959, y Tokunaga, 1958, en *Megaselia*) de que diferentes pares de cromosomas pueden funcionar en la determinación del sexo (del tipo XX, XY) en diferentes razas de la misma especie.

Finalmente, se ha encontrado recientemente que los mamíferos (hombre, Jacobs y Strong, Ford et al., 1959; ratón, Welshons y Russell, 1959) se parecen a *Melandrium* en cuanto a que el Y

determina la masculinidad. Hay otras complicaciones implicadas en el tema que quedan fuera del propósito de este libro. Ahora hay evidencias (Ullerich, 1963) de que el sistema de Melandrium es aplicable a *Phornia*, una mosca de la carne, en donde XXY es macho. Parece como si *Drosophila* fuera un tipo bastante excepcional, incluso dentro del orden Diptera, al que pertenece.

Como se describió en el Capítulo 6, el ligamiento con el sexo del tipo en el que la hembra es el sexo heterogamético se conoció en polillas y aves antes del descubrimiento del tipo en el que es el macho el heterogamético, por eso estuvo claro desde el principio del trabajo con *Drosophila* que había un tipo que estaba basado en un mecanismo de determinación sexual diferente. Fue con este tipo con el que Goldschmidt hizo el primer intento de interpretación en términos de genética del desarrollo, basándose en sus estudios de *Lymantria dispar*, la lagarta peluda.

Publicó un artículo en 1912 sobre cruzamientos entre razas europeas y japonesas de esta polilla, en los que una hembra japonesa con un macho europeo dieron una descendencia en la que ambos sexos eran normales; el cruzamiento recíproco, una hembra europea por un macho japonés, dio machos F1 normales, pero las hembras F1 eran más o menos masculinas - una condición para la que Goldschmidt usó el término *intersexualidad*. Tras analizar estos híbridos en varias combinaciones, Goldschmidt concluyó que hay dos tendencias opuestas: F (para feminidad), heredada de forma estrictamente maternal, y M (para masculinidad), heredada con el X. Un solo X es insuficiente para contrarrestar a F, y FMM es un macho normal. En la raza japonesa, tanto F como M son fuertes; en la raza europea, los dos son débiles. Entonces, los intersexos tienen un F débil y un solo M fuerte, que es suficiente para cambiar parcialmente el desarrollo, pero no completamente, en la dirección masculina.

Los últimos trabajos de Goldschmidt con este material se basaron en cruzamientos con una gran cantidad de razas geográficas, especialmente de Japón, en donde encontró una gran diversidad en "fortaleza" de F y de M. Estos experimentos se resumieron en 1933. Se confirmó la interpretación original, y se elaboró y expandió en los últimos artículos. No es fácil evaluar el trabajo. Se ha citado y aclamado mucho y ha servido para enfocar la atención en problemas que tienen que ver con genes y desarrollo. Sin embargo, algunos de nosotros tenemos serias dudas sobre él.

Una duda se centra en la herencia de F. Esta propiedad se transmite estrictamente a través de la línea femenina, sin dilución o segregación. En un principio Goldschmidt concluyó que era transportado en el cromosoma Y, y ejercía su influencia en los huevos antes de la meiosis, de tal forma que todos los huevos eran

potencialmente hembra incluso si perdían el Y en el cuerpo polar. A Goldschmidt le pareció que experimentos posteriores no estaban de acuerdo con esto, y concluyó que F no es cromosómico en absoluto, sino que se presenta herencia citoplásmica. Con lo que nos quedamos sin explicación para los primeros experimentos en los que se supuso que indicaban que F está en el Y. Esta contradicción permanece sin resolver.

La interpretación es cuantitativa en apariencia y así es como se describe a menudo, pero no hay datos cuantitativos. Los valores numéricos son hipotéticos, asignados arbitrariamente: un valor "80" asignado a un único M no se refiere a ningún tipo de unidad medida o definida. Los artículos contienen numerosas curvas, que representan hipótesis específicas sobre el curso del desarrollo, pero también son arbitrarias y no están basadas en ninguna medida.

Los artículos contienen datos de un gran número de cruzamientos, descripciones y fotografías de muchos intersexos. No puede uno dejar de estar impresionado por la extensión del trabajo - aunque confieso que yo estaría mucho más impresionado si se hubieran usado técnicas genéticas y citológicas más potentes, y se hubiera hecho un esfuerzo en obtener datos cuantitativos objetivos.

Otro tipo de determinación sexual, cuya comprensión empezó a emerger antes del descubrimiento de los cromosomas sexuales e incluso de los cromosomas, tiene lugar en las abejas y otros himenópteros y en algunos otros grupos de animales.

Dzierzon, como Mendel, fue un sacerdote de Silesia. Contemporáneo de Mendel, sugirió en 1845 que los machos de las abejas (los zánganos) surgen de huevos sin fecundar, mientras que las reinas y las obreras surgen de huevos fecundados. Esta idea fue rechazada en un principio, pero llegó a ser aceptada por la mayoría - especialmente cuando se modificó al establecer que las hembras son diploides y los machos haploides.

Los himenópteros no son fáciles de analizar citológicamente, y los números cromosómicos estuvieron en duda durante mucho tiempo. De hecho, la primera demostración citológica clara de haploidía en machos y diploidía en hembras fue hecha por Schrader (1920) en la mosca blanca, *Aleurodes* (Homoptera). La espermatogénesis en zánganos y avispas (Meves, 1904) mostró que hay una primera división meiótica abortiva en la que se elimina una pequeña célula sin núcleo, con lo que cada espermatozoide recibe un complemento cromosómico no reducido (haploide).

Hubo numerosos intentos, incluyendo uno por Schrader y Sturtevant, de ajustar este sistema con el de *Drosophila*, pero fueron abandonados tras el trabajo de Whiting y su grupo en el himenóptero

parásito *Habrobracon*. En 1925, Whiting y Whiting mostraron que, si los padres están emparentados, se pueden producir machos diploides en cantidades considerables. Hacia 1939 se mostró que hay una serie única de múltiples alelos (Bostian, 1939; Whiting, 1943) - se conocen al menos nueve miembros de la serie - de tal naturaleza que un heterocigoto que tenga dos alelos cualesquiera diferentes es una hembra, mientras que un individuo con un solo alelo (ya sea un haploide o un diploide homocigoto) es un macho.

Se ha establecido este mismo tipo de determinación sexual para las abejas, pero no parece ajustarse (al menos en su forma original) para algunos de los otros himenópteros.

Hay aún otro tipo de determinación sexual en musgos y hepáticas, en los que la generación haploide es sexual. Los Marshall (1906, 1907) mostraron que, en ciertos musgos, la regeneración a partir del esporofito diploide (que se reproduce por esporas asexuales) conduce a la producción de gametofitos sexuales. Estos gametofitos son diploides, y se vio que eran hermafroditas, aunque los gametofitos normales haploides en esa especie son machos o hembras, del mismo modo que los diploides homocigóticos.

Las conclusiones sugeridas fueron confirmadas por el trabajo citológico de Allen (1917) en la hepática *Sphaerocarpos*. Mostró que el esporofito tiene un par de cromosomas desiguales, de los cuales el más largo (denominado X) está presente en los gametofitos hembra (haploides), mientras que el más pequeño (Y) está presente en los gametofitos macho.

Baltzer (1914) ha mostrado que en el gusano marino *Bonellia* el sexo está determinado por el ambiente y no por medios genéticos. Este organismo tiene quizá el más extremo dimorfismo sexual conocido, siendo el macho una diminuta criatura degenerada que vive como un parásito de la hembra. Baltzer ha mostrado que las larvas no están diferenciadas sexualmente. Las que caen al fondo del mar se desarrollan dando hembras, mientras que las que caen en la proboscis de una hembra se desarrollan dando machos.

Hay muchos diseños especiales en relación con varios de los diferentes tipos de determinación sexual, pero incluso un catálogo simple de los más interesantes quedaría fuera de proporciones para ser tratado aquí.

A veces se ha creído que la determinación del sexo ofrecía la mejor oportunidad para estudiar la forma de acción de los genes, y los resultados descritos aquí han contribuido en gran manera a nuestra comprensión en este campo; ahora parece, sin embargo, que será más provechoso estudiar situaciones más simples, y son hacia

esas situaciones hacia las que con frecuencia se dirige más la atención (Capítulo 16).

Capítulo 14

Efecto de Posición

En ausencia de radiación, apareció una mutación en *Drosophila* con suficiente frecuencia para poder estudiarla con detalle: el caso del ojo Bar. Aunque el análisis tuvo éxito, la situación llegó a ser demasiado especial para servir como base para cualquier esquema general de la mutación, pero condujo al descubrimiento del "efecto de posición", que ha jugado un papel importante en desarrollos posteriores.

Bar es un dominante ligado al sexo que reduce el tamaño del ojo. Ha sido estudiado intensivamente por Zeleny y sus estudiantes, especialmente en lo que respecta a los efectos de la temperatura en el tamaño del ojo, medido mediante el conteo del número de facetas. En el curso de estos experimentos May (1917) se dio cuenta de que los stocks de Bar ocasionalmente revierten al tipo silvestre. Este fenómeno fue estudiado por Zeleny (1919, 1920, 1921), quien encontró que aproximadamente 1 de cada 1600 descendientes en un stock Bar lleva un alelo silvestre (B^+). Concluyó que el suceso ocurre en hembras, tarde en el desarrollo de sus huevos. También encontró que se produce un tipo más extremo, un tipo que él llamó ultra-Bar, y al que más tarde yo dí el nombre doble-Bar. Él mostró que los stocks doble-Bar también revierten al tipo silvestre y que también pueden originar el tipo Bar.

La evidencia de Zeleny indicó que estas mutaciones ocurrieron en hembras cerca del tiempo de la meiosis, y consecuentemente Morgan y yo nos dedicamos a investigar hasta qué punto las mutaciones tenían relación con el sobrecruzamiento. Nuestro resultado estaba claro: se obtuvieron 6 reversiones, y todas ellas eran resultado de sobrecruzamiento entre genes marcadores (forked y fused) situados en lados opuestos del locus Bar a menos de 3 unidades de uno a otro. Es decir, las 6 reversiones estaban incluidas en una clase (recombinantes) que incluían a menos del 3 por ciento de la población (Sturtevant y Morgan, 1923).

Entonces, yo llevé a cabo tests más extensos (Sturtevant, 1925) que confirmaron este resultado, no sólo para las reversiones de Bar, sino para la producción de doble-Bar y para otros cambios, como la producción de Bar a partir de heterocigotos doble-Bar/silvestre.

La interpretación que se desarrolló fue la del "sobrecruzamiento desigual", según la cual ocurre ocasionalmente que un cromosoma se rompe justo a la izquierda de Bar, y el otro justo a su derecha, dando dos recombinantes - uno no lleva Bar (reversión al tipo silvestre) y el

otro lleva dos Bars (doble-Bar, de ahí la razón de renombrarlo de esta manera). Esta interpretación fue confirmada sustancialmente más tarde y extendida por el estudio de los cromosomas de las glándulas salivales por Muller, Prokofieva-Belgovskaya, y Kossikov (1936), y por Bridges (1936). Se deduce de esos estudios que el propio Bar se debe a una "repetición" de la sección de politénico que comprende las siete bandas de la sección 16A. En el doble-Bar esta sección está presente por triplicado. En una hembra homocigota Bar el apareamiento ocurre a veces de tal forma que:

$$\begin{array}{ccccccc} 15 \cdot & 16A \cdot & 16A \cdot & 16B & & & \\ \hline & 15 \cdot & 16A \cdot & 16A \cdot & 16B & & \end{array}$$

Entonces, el sobrecruzamiento dentro de las regiones 16A apareadas da lugar a $15 \cdot 16A \cdot 16B$ (silvestre) y $15 \cdot 16A \cdot 16A \cdot 16A \cdot 16B$ (doble-Bar).

Los dos tipos, doble-Bar/silvestre y Bar/Bar, tienen la sección 16A representada cuatro veces, pero el conteo del número de facetas (Sturtevant, 1925) mostró que el primero tiene siempre alrededor del 30 por ciento menos facetas que el último. Es decir, tres secciones 16A en un cromosoma y una en su pareja son más efectivas en la reducción del número de facetas que dos en cada cromosoma. En aquél tiempo esto fue un resultado totalmente inesperado, ya que todos los datos previos indicaban que la posición de un gen en el cromosoma no tiene efecto en su actividad. Desde entonces, se ha visto que el efecto de posición demostrado aquí se distribuye de forma relativamente amplia, y está siendo aún estudiado de forma activa por su trascendencia en cuestiones relacionadas con la acción génica.

Resultados posteriores (Dobzhansky, 1932; Bridges, 1936; Griffen, 1941; E. Sutton, 1943, y otros) indican que el propio fenotipo Bar original se debe a un efecto de posición, por la presencia de una región 16A apartada de su región vecina normal 15, en lugar de deberse directamente al efecto de dosis de la duplicación. Podría suponerse que este efecto de posición descubierto para el original tiene un efecto mayor en la sección 16A más a la derecha en el doble-Bar, ya que está aún más apartada de la región 15.

Poco a poco, ha llegado a ser evidente que hay dos tipos de efecto de posición, designados por Lewis (1950) como el tipo-S (estable) y el tipo-V (variegado). Bar representa el tipo-S, y será el tipo que comentaré en primer lugar.

Lewis (1945) descubrió un efecto de posición que no depende de un cambio cromosómico estructural. Los dos mutantes Star

(dominante) y asteroid (recesivo) tienen fenotipos muy similares y están situados uno junto a otro. Lewis estudió el heterocigoto (Star/asteroid) y a partir de él recuperó el silvestre y el doble mutante, Star asteroid. Si se comparan los dos tipos de dobles heterocigotos - el tipo *cis* (Star asteroid/silvestre) y el tipo *trans* (Star/asteroid) - queda claro que el tipo *trans* difiere más drásticamente del fenotipo silvestre que el tipo *cis*. Este caso se complica por la dominancia de Star, pero hay ejemplos más recientes que muestran que el principio ilustrado aquí es de aplicación general en esos casos: el heterocigoto *cis* (que lleva un cromosoma sin mutación) está más cerca del fenotipo silvestre que el *trans* (Bar es una excepción a esta regla).

Enseguida se encontraron situaciones como esta en las que no aparecía la complicación de la dominancia. La primera de ellas fue comunicada por Green y Green en 1949 para el mutante lozenge en *Drosophila*. Oliver (1940) había mostrado que las hembras heterocigotas para dos mutantes lozenge aparecidos independientemente, denominados glossy y spectacled (es decir, hembras glossy/spectacled), tenían el fenotipo típico de la serie lozenge pero daban lugar a algunos cromosomas silvestres que siempre eran recombinantes para marcadores externos. Oliver no pudo detectar el recombinante contrario y quedó con dudas sobre el significado de este resultado. Green y Green utilizaron glossy (lz^8) y dos nuevos mutantes independientes (lz^{BS} y lz^{46}). A partir de cada uno de los dobles heterocigotos del tipo *trans*, fueron capaces de recuperar tanto el tipo silvestre como el doble mutante; de nuevo, todos esos sucesos aparecieron asociados con la recombinación entre marcadores externos. Estos resultados mostraron que la secuencia en el mapa cromosómico era lz^{BS} lz^{46} , lz^8 . Cuando se hicieron los seis heterocigotos para dos mutantes posibles, se encontró que los tres tipos *cis* tenían fenotipo silvestre, mientras que los tres tipos *trans* (lz^{BS}/lz^{46} , lz^{BS}/lz^8 , lz^{46}/lz^8) tenían fenotipo lozenge.

Muy pronto se demostró el mismo tipo de resultado para otras series de alelos aparecidos independientemente - para vermilion y para beadex por Green, para white y para bithorax por Lewis, y para otras series por otros investigadores. El caso de white fue especialmente inesperado, ya que había sido durante mucho tiempo el ejemplo típico de alelismo múltiple, y quedó claro que la hipótesis entonces en vigor debía revisarse.

Se suponía que los alelos múltiples representaban cambios en un único gen original, y que había dos criterios para reconocerlos: ocupaban el mismo locus en el cromosoma y no podían separarse por sobrecruzamiento; y su heterocigoto (tipo *trans*) era mutante con respecto a su fenotipo recesivo común, ya que ninguno de ellos tenía

el alelo silvestre del otro. Con los descubrimientos citados anteriormente, se vio que no siempre aparecían estos dos criterios. En tales casos, que se llegaron a denominar "pseudoalelos" (Lewis), el heterocigoto *trans* tiene fenotipo mutante (los mutantes no complementan entre sí), pero pueden obtenerse por sobrecruzamiento tanto el silvestre como el doble mutante. Evidentemente, cada uno de esos mutantes tiene la estructura silvestre que el otro ha perdido, pero la sección del cromosoma en la que están incluidos es una unidad funcional que debe permanecer intacta, al menos en un cromosoma, para producir el fenotipo silvestre.

Esta conclusión que se ha demostrado que puede aplicarse a muchos loci (la mayor parte?) en muchos organismos (todos?), ha tenido una amplia influencia. Una consideración menor es que ha complicado la terminología del tema en varios aspectos. El simbolismo para los genes se había desarrollado basado en la visión más antigua, y aún no está claro cual será el compromiso más efectivo. Los viejos términos *gen*, *alelo*, y *locus* ahora son ambiguos en lo que respecta al uso que se les venía dando, y hay varios términos más nuevos que se están generalizando: *cistrón* (Benzer) para designar un área que debe permanecer intacta (es decir, en la forma *cis*) para que se produzca el fenotipo silvestre, y *recón* (Benzer) para designar la unidad mínima separable por recombinación. Aún no está claro cuál será el sistema de terminología más conveniente; probablemente dependa de los desarrollos en el estudio del sistema genético de codificación (Capítulo 16).

Ha habido también mucha discusión sobre las implicaciones del efecto de posición en la teoría básica de los genes y sus efectos en el desarrollo. El punto de vista más extremo es el de Goldschmidt (1946), quien sugirió que debía abandonarse la idea completa de los genes - siendo el cromosoma una unidad de desarrollo única, y debiéndose todas las mutaciones a reordenaciones (generalmente muy pequeñas) de sus partes, siendo sus efectos el resultado de efectos de posición. Este punto de vista tiene hoy pocos adeptos, pero hace tiempo apareció con gran profusión en la literatura genética.

En general, la frecuencia de recombinación dentro de un cistrón es muy baja, y esta es la razón por la que no se detectó el fenómeno en los trabajos iniciales. Es aún uno de los factores limitantes en el estudio de organismos superiores. Pero en microorganismos, y especialmente en los bacteriófagos, es posible desarrollar métodos para estudiar las recombinaciones que tienen lugar con frecuencias muy bajas. En gran parte, es por esto que los estudios actuales en este campo, que han conducido a lo que se denomina "análisis de la

estructura fina", se hayan llevado a cabo en materiales de este tipo. Estos estudios (por ejemplo, véase Benzer, 1961) están fuera del propósito de este libro.

El segundo tipo de efecto de posición, "tipo-V", pertenece probablemente a una clase diferente de la del tipo-S. La mayor parte de los ejemplos están asociados con reordenaciones cromosómicas inducidas con rayos X. Muller comunicó en 1930 sobre ciertos tipos "ever-sporting" en los que los genes dominantes se perdían o inactivaban en algunas células de individuos portadores de reordenaciones cromosómicas, produciendo patrones con manchas irregulares para el color de los ojos, color del cuerpo, u otros tipos mutantes. Era evidente que esas manchas se debían al fallo de la acción de los genes cerca de los puntos de rotura de las reordenaciones. Cuando se acumularon más casos, quedó claro, como señaló Schultz (1936), que la inactivación ocurre generalmente cuando los genes situados en la eucromatina se colocan cerca de la heterocromatina o, con menor frecuencia, cuando genes situados en o cerca de la heterocromatina se colocan más metidos en la eucromatina.

Dubinín y Sidorov (1935) describieron una translocación entre los cromosomas tercero y cuarto de *Drosophila*, con el punto de rotura en el III cerca del locus de hairy; este locus quedó colocado cerca de la heterocromatina del IV. Ellos mostraron que el gen h^+ en esta translocación exhibía una dominancia reducida frente al alelo mutante h . Fueron capaces de obtener recombinantes entre el punto de translocación y el locus de hairy y recuperar el alelo h^+ en un cromosoma normal; su normal dominancia completa quedó inmediatamente restaurada. También se introdujo por sobrecruzamiento un alelo diferente h^+ en el cromosoma translocado, adquiriendo inmediatamente la dominancia reducida. En el mismo año, Panshin obtuvo resultados similares con otra translocación que afectaba a la dominancia del gen cu^+ .

Estos resultados proporcionaron pruebas de que estos efectos de posición no dependen de ningún cambio transmisible en los genes h^+ o cu^+ sino de una interferencia con sus efectos en el desarrollo.

Hay una incertidumbre acerca de este fenómeno: ¿los genes en cuestión se perdieron en las áreas "mutantes" o sólo se inactivaron? No hay un aumento de la frecuencia de pérdidas germinales, es decir, la siguiente generación a partir de individuos variegados es variegada, no es pura para los alelos recesivos. Evidentemente, esto significa o bien que el proceso no ocurre en la línea germinal, o que se ha revertido en la formación de los gametos. Con el descubrimiento del mismo fenómeno asociado con la translocación en *Oenothera* (Catcheside, 1939, 1947 y más tarde en ratón por L. B.

Russell y otros) parece probable que la desactivación se revierta en meiosis, ya que, aparte de la meiosis, puede haber muy pocas cosas en común en la historia de la línea germinal de *Drosophila* y de *Oenothera*. Es decir, la variegación tipo-V se debe a una supresión de los efectos fenotípicos de los genes que se sigue produciendo de la misma manera en las divisiones celulares, de tal manera que la reversión del efecto es posible, aunque no suele ocurrir excepto en meiosis. Podría suponerse que la reversión está de algún modo asociada con el desenrollado y el alargamiento de los cromosomas en las profases meióticas.

Muller encontró en 1930 que este tipo de variegación podría afectar a la acción de varios genes recolocados cerca de la heterocromatina. Este fenómeno fue estudiado por Gowen y Gay, por Patterson y por Schultz; los estudios más detallados e ilustrativos fueron los de Demerec (1940, 1941) y los de Demerec y Slizynska (1937). Estos estudios mostraron que hay un "efecto spreading". Si la heterocromatina se representa por el símbolo H y si una serie de alelos silvestres A, B, C, etc., se colocan cerca de ella en la secuencia HABC, entonces la supresión de la actividad génica procede desde H; A se inactiva primero, luego B, luego C y así sucesivamente. Puede haber un tejido con la desactivación sólo de A, o de A y B, pero no con A activo y B inactivo. Parece que no hay escapes, es decir, parece que no hay genes inmunes a este efecto. (Se comprobó que una supuesta excepción a esta regla, citada para el cuarto cromosoma de *Drosophila*, estaba basada en un mapa incorrecto de este cromosoma).

La interpretación más probable es que hay una inhibición progresiva de la formación de productos génicos pero no de la replicación; es decir, en términos modernos, no se produce RNA, pero la replicación sí que ocurre. Una posible interpretación es que el tiempo de la replicación del DNA está retrasado como parece ocurrir en la heterocromatina; sin embargo, estos temas están fuera del propósito de este libro.

De hecho, es prematuro formular cualquier esquema definitivo para los efectos de posición tipo-V, ya que hay varios hechos que deben ser analizados con más detalle: el efecto que produce el apartar de la heterocromatina a genes que normalmente están en ella, o cerca de ella (posiblemente una inhibición o supresores normalmente presentes?)²³; los extraordinarios efectos de la

²³ El ejemplo más estudiado de un gen situado normalmente en o cerca de la heterocromatina que muestra variegación cuando se le coloca alejado de la mayor parte de esta heterocromatina es el caso de *cubitus interruptus* (*ci*). Fué demostrado por Dubinin y Sidorov (1934) que aproximadamente la mitad de las translocaciones que afectan al cuarto cromosoma originan un debilitamiento de la dominancia de *ci*⁺ frente al mutante *ci*. Este caso ha sido estudiado con gran detalle, especialmente por Dubinin y Stern y sus

temperatura y del número de cromosomas Y presentes (ambos comunicados en 1933 por Gowen y Gay); la aparición de efectos tipo-V dominantes, y otras muchas relaciones inexplicadas. Estos temas están estudiándose activamente en varios laboratorios, en los que no tienen duda de que los efectos tipo-V contribuirán mucho a la obtención de futuras ideas sobre la naturaleza de la acción génica en el desarrollo y la diferenciación.

colaboradores. Hay muchas observaciones interesantes, algunas de las cuales son bastante enigmáticas, pero no parece (al menos desde mi punto de vista) que hayan proporcionado un avance significativo en la comprensión de la naturaleza de tales casos - en parte porque la naturaleza del fenotipo *ci* hace que sea difícil de estudiar.

Genética e Inmunología

Tanto la genética como la inmunología manejan numerosas sustancias y reactivos altamente específicos, y en los dos campos, se dispone de métodos eficientes para analizar individualmente los efectos de esas sustancias. Por tanto, tuvo una importancia considerable el que los dos enfoques empezaran a aplicarse al mismo sistema. En lo que se refiere a la genética, este ataque conjunto condujo a algunos de los primeros avances esperanzadores en el estudio del modo de acción de los genes.

El principio de esta interacción data del descubrimiento de los grupos sanguíneos por Landsteiner (1900). Los primeros intentos del uso clínico de la transfusión de sangre tuvo con mucha frecuencia efectos desastrosos en el paciente, por lo que la práctica se abandonó hasta después de que los trabajos de Landsteiner, y de los que le siguieron, fueron ampliamente conocidos y comprendidos.

Landsteiner sabía de la existencia de reacciones cuando se mezclaban sangres de diferentes especies, y eso le llevó a buscar diferencias entre las sangres de individuos de la misma especie. Separó las células rojas y el suero de las sangres de una serie de sujetos humanos e hizo tests cruzados. Encontró que, en muchas combinaciones, tales mezclas llevaban a la aglutinación de las células sanguíneas, y reconoció tres tipos de individuos. En 1901 mostró que había dos tipos de *aglutininas* (α y β) en el suero, y dos clases de *aglutinógenos* (A y B) en las células. Cuando se encontró el cuarto tipo posible de individuo por Decastello y Sturli en 1902, surgió el ahora familiar sistema de grupos sanguíneos "ABO". Sin embargo había varios sistemas de denominación de los grupos, que eran confusos en la época y que aún hacen que sea difícil seguir parte de la literatura inicial. La Tabla 2 indica las relaciones:

Tabla 2				
Designación actual	Sistema de Jansky	Sistema de Moss	Aglutinógenos en las células	Aglutininas en el suero
O	I	IV	Ninguno	α y β
A	II	II	A	β
B	III	III	B	α
AB	IV	I	A y B	Ninguna

Ottenberg y Epstein (1908) sugirieron que los grupos sanguíneos se heredaban, pero los datos de familias sobre los grupos sanguíneos no eran lo suficientemente extensos para ser convincentes. Sin embargo, von Dungern y Hirsfeld (1910) sí que tuvieron éxito en

demostrar este aspecto; indicaron que cualquier aglutinógeno presente en un individuo estaba presente en al menos uno de sus padres (como si A y B dependieran, cada uno de ellos, de un único gen dominante). Supusieron que esos dos genes eran independientes, tal como indicaban sus datos. Sobre esa base, el grupo O tenía la composición *aa bb*; el grupo A incluía tanto la *AA bb* como la *Aa bb*; el grupo B incluía *aa BB* y *aa Bb*; el grupo AB podía ser uno de los cuatro tipos - *AA BB*, *Aa BB*, *AA Bb*, o *Aa Bb*.

Finalmente, llegó a ser evidente que esta idea era incorrecta, a partir de una consecuencia de las observaciones de L. y H. Hirszfeld (1919). Los Hirszfeld eran médicos militares en los Balcanes durante la primera guerra mundial y determinaron los grupos sanguíneos de un gran número de soldados de diversas razas y nacionalidades de los ejércitos que estaban en aquella zona. Encontraron diferencias claras y significativas en las frecuencias relativas de los cuatro grupos entre las dieciséis razas y nacionalidades estudiadas, iniciando así el empleo de la determinación de los grupos sanguíneos en el estudio de problemas relacionados con las poblaciones.

A medida que se fueron acumulando datos de diferentes poblaciones, fue lógico compararlos con las proporciones esperadas a partir del álgebra de poblaciones con cruzamientos al azar (véase Capítulo 17). Estoy seguro de que yo no fui el único en darse cuenta de que esas proporciones no se ajustaban al esquema de von Dungern-Hirszfeld; pero esto no pareció sorprendente, porque los análisis algebraicos asumían cruzamientos al azar; y es obvio que las poblaciones humanas grandes no se cruzan al azar, por razones económicas, religiosas y geográficas.

La discrepancia llevó a Bernstein (1925) a intentar otras interpretaciones genéticas, y encontró que un sistema de alelos triples con sólo un locus implicado sí que hacía que se ajustasen las frecuencias observadas con las esperadas en el equilibrio, en poblaciones con frecuencias absolutas muy diferentes. Según este esquema, los cuatro grupos tienen los siguientes genotipos: O es *OO*, A es *AA* o *AO*, B es *BB* o *BO*, AB es siempre *AB*.

Como señaló Berstein, aquí había una dificultad seria: en este esquema AB y O no podían estar nunca relacionados como padre y descendencia, sin embargo los pedigríes publicados incluían muchos ejemplos de tales relaciones.

En 1929 Snyder presentó un resumen de los datos publicados sobre la descendencia de uno de los cruzamientos críticos - el producido entre padres O y AB. Si se dividen en dos grupos, los publicados antes y los publicados después del artículo de Bernstein, los totales son los que se indican en la Tabla 3.

Tabla 3. Descendencia obtenida de cruzamientos entre O y AB

Datos publicados	O	A	B	AB	Número de artículos
von Dungen and Hirszfeld, 1910	2	2	2	3	1
Todos los autores hasta 1925 (incluidos von Dungen and Hirszfeld)	27	80	59	24	18
Todos los autores 1927-1929	2	228	234	1	6

En la interpretación de von Dungen-Hirszfeld, si se asume que los apareamientos no son al azar, no pueden calcularse proporciones definidas, aunque el número de individuos AB de la segunda fila es, ciertamente, demasiado bajo; en la interpretación de Bernstein las proporciones esperadas son 0:1:1:0. Las tres excepciones en la última fila de la tabla están todas ellas anotadas bajo sospecha de ilegitimidad. Las 51 de la segunda fila figuran en once de los dieciocho artículos indicados.

Esta tabla plantea algunas cuestiones preocupantes. Una de ellas tiene el sentimiento desolador de que los observadores ven y comunican lo que ellos esperan encontrar. La interpretación más probable es que los métodos de tipaje se mejoraron. Sería interesante llevar a cabo un estudio de la historia del uso clínico de la transfusión, ya que la frecuencia indicada de clasificación errónea antes de 1925 debería haber dado lugar a numerosas reacciones de transfusión desfavorables.

La interpretación de Bernstein ha sido confirmada consistentemente en estudios más recientes y ahora está completamente establecida.

En cierto sentido, el sistema ABO es inusual en los estudios inmunológicos, porque las aglutininas están presentes normalmente en la sangre de todos los individuos a los que les faltan los correspondientes aglutinógenos. La situación más corriente es que los componentes efectivos del suero - los *anticuerpos*, que pueden causar aglutinación (como en el sistema ABO), hemólisis u otras reacciones - se producen sólo como resultado de la previa introducción del correspondiente antígeno (aglutinógeno en el sistema ABO) en la sangre de un individuo que no lo produce él mismo.

Los extensos estudios de antígenos sanguíneos aparte de los A y B en el hombre, y los llevados a cabo en otros animales, han utilizado muy a menudo esos anticuerpos *inducidos*.

Si se inyectan células sanguíneas humanas en un conejo, se producen en el suero del conejo una serie de anticuerpos que reaccionan con todos los glóbulos rojos humanos. Landsteiner y Levine (1927) llevaron a cabo este experimento, usando una serie de conejos, cada uno de ellos inyectado con células de un donante humano diferente. A continuación, trataron cada antisuero, separadamente, con células de varios donantes diferentes. Este procedimiento dio lugar a la absorción de todos los anticuerpos generales frente a todos los glóbulos rojos humanos, pero en algunos casos el tratamiento dejó anticuerpos que aún reaccionaban con las células de otros individuos. Fueron capaces de mostrar que había dos de tales sustancias reactivas en las células, que denominaron M y N. Encontraron tres tipos de individuos - M, N y MN. Se vio que estas sustancias dependen de un par de genes dominantes alélicos: no se conoce ningún alelo "inactivo", correspondiente al O del sistema ABO²⁴. Este artículo marca el principio del estudio de anticuerpos inducidos específicos frente a células sanguíneas humanas, que desde entonces se ha extendido enormemente.

Landsteiner y Wiener (1940) usaron una modificación de esta técnica. Inyectaron glóbulos rojos de un mono Rhesus en conejillos de indias, y llevaron a cabo la absorción con glóbulos rojos de diferentes sujetos humanos. En algunos casos los antisueros absorbidos resultantes eran reactivos con células de otros sujetos humanos. Reconocieron dos tipos de individuos, Rh positivos y Rh negativos, derivándose el símbolo del nombre de la especie donante original.

La importancia clínica de los antígenos Rh resulta del hecho de que los sujetos humanos que son Rh negativo pueden desarrollar anticuerpos que originan reacciones de transfusión, si los sujetos han recibido previamente transfusiones de un donante Rh positivo (Wiener y Peters, 1940) - o, más frecuentemente, si una madre Rh negativa ha tenido un hijo Rh positivo (Levine y Stetson, 1939). En este último caso, es evidente que los antígenos del feto entran en la circulación materna, y allí inducen la formación de anti-Rh en el suero. Este anticuerpo puede, a su vez, entrar en la circulación de un feto Rh-positivo posterior. Esto da lugar a la condición conocida desde hace tiempo como "eritroblastosis fetal".

La mayor parte del trabajo posterior en este campo se ha basado en el estudio del antisuero de esas madres sensibilizadas. El trabajo de Levine y Wiener y sus colaboradores en USA, el de Mourant, Race, Sanger y sus colaboradores en Inglaterra, y el de otros en otros sitios

²⁴ Esta serie de alelos se ha extendido más tarde mediante el descubrimiento de anticuerpos de "S", y otras propiedades. Ahora se conocen muchos alelos.

ha conducido a un complicado y detallado análisis del sistema Rh - del que se sabe ahora que contiene una amplia serie de alelos. Este trabajo, que tiene una gran importancia clínica, antropológica y genética, está fuera del propósito de este libro. Debe señalarse, sin embargo, que la literatura se ha complicado mucho debido al extendido uso de dos sistemas de nomenclatura radicalmente diferentes, el de Wiener y el de Fisher.

Se conocen ahora otros sistemas de antígenos eritrocitarios en el hombre; tampoco se van a tratar en este libro.

Se han usado los métodos de absorción en el estudio de los antígenos eritrocitarios de varios animales además de en el hombre. Uno de los primeros estudios genéticos de este tipo fue llevado a cabo por Todd (1930, 1931) con el pollo. Inyectó células de varios pollos en otros pollos y mezcló los antisueros resultantes. A continuación absorbió esos antisueros polivalentes con células de una o más aves diferentes y ensayó el suero absorbido resultante frente a células otros pollos diferentes de los anteriores. En tres familias de pollos, cada una procedente de una única pareja de una línea de Plymouth Rocks, los resultados mostraron que ningún pollo tenía antígenos que no estuvieran presentes en uno u otro de sus padres, y que dentro de cada familia (con 17, 18 y 13 pollos, respectivamente) no había dos pollos con una composición antigénica idéntica.

Así pues, aquí, dentro de una única línea de una única variedad, había una gran diversidad de antígenos; cada uno de ellos dependiente de un gen dominante, sin interacción en la producción del fenotipo - ya sea entre alelos o entre genes de loci diferentes. Este extraordinario resultado fue pronto interpretado en el sentido de que los antígenos estaban cerca de los productos génicos inmediatos, y podrían proporcionar materiales útiles para el estudio de la acción de los genes, relativamente libres de las complicaciones de las interacciones del desarrollo. No está claro quién formuló esta idea por primera vez; yo la escuché por primera vez en conversación con Haldane en el invierno de 1932-1933. Sin embargo, los resultados de esta suposición han tenido una gran importancia en el estudio de los efectos de los genes en el desarrollo (Capítulo 16).

Se ha visto que la falta de interacción entre los productos de diferentes genes en la determinación de las especificidades antigénicas es un fenómeno general; sin embargo, hay unas pocas excepciones. Irwin y Cole (1936) comunicaron dos casos en híbridos interespecíficos entre palomas y otras columbiformes. Cruzaron tórtolas con "Pearlnecks" y con palomas domésticas, y en los dos casos encontraron que los antisueros frente a células de la F1 no se quedaban completamente exhaustos por la absorción sucesiva con células de las dos especies parentales. En los dos casos las aves F1

se retrocruzaron durante varias generaciones con una de las especies parentales, y se aislaron varios antígenos especie-específicos del tipo normal no-interactivo. En cada serie, la "sustancia híbrida" se relacionó con algunos de estos antígenos, pero hasta ahora, la naturaleza de esta relación no está del todo clara.

Estos y algunos otros ejemplos descubiertos recientemente, indican que puede haber interacción de los productos génicos, pero la regla general es aún válida en la mayoría de los casos, incluso en los híbridos de columbiformes. También hay unas pocas excepciones claras en cruzamientos intraespecíficos. Tal como la formularon von Dungern y Hirszfeld en 1910 para los grupos ABO, y Todd en 1930 para los pollos, la regla es que ningún individuo contiene un antígeno eritrocitario que no esté presente en al menos uno de sus padres.

Una serie de estudios relacionados con el tema tiene que ver con el destino de los tejidos transplantados en vertebrados. El primer resultado genético claro fue el de Little y Tyzzer (1916). Estos autores estudiaron un tumor que pudo transplantarse con éxito a cualquier ratón de una línea de ratones danzarines (en donde el tumor había aparecido espontáneamente), pero no pudo crecer en ratones de otra línea no relacionada. Cuando se cruzaron las dos líneas de ratones, se encontró que el tumor crecía en la F_1 , es decir, la susceptibilidad era dominante. Pero cuando se ensayaron los ratones F_2 , sólo 3 de los 183 individuos ensayados fueron susceptibles. Concluyeron que varios (alrededor de 7?) genes dominantes e independientes debían estar todos ellos presentes en un individuo para que fuera susceptible. Esta conclusión, comprobada de varias maneras, ha quedado establecida desde entonces para muchos tumores que pueden transplantarse - con casos citados de líneas que difieren en uno, dos, o más genes necesarios para el crecimiento de tumores particulares.

Se ha estudiado una situación similar, usando tejidos normales en los trasplantes. Se sabe desde hace mucho tiempo que la mayor parte de los tejidos normales de mamíferos pueden ser transplantados a otras partes del mismo animal (autotrasplantes), pero que normalmente, los trasplantes a otros individuos no tienen éxito. Había evidencias de que la probabilidad de éxito era mayor, aunque seguía siendo baja, si el donante y el receptor estaban estrechamente emparentados. Los análisis genéticos de esta relación se iniciaron con el trabajo de Little y Johnson (1921). Usaron líneas consanguíneas de ratón, que eran muy homocigotas, y realizaron trasplantes de bazo. Encontraron que, por lo general, tales trasplantes tenían éxito dentro de una misma línea consanguínea pero no entre distintas líneas. Cuando se cruzaron dos de tales líneas consanguíneas, las líneas parentales no aceptaban trasplantes de la

F_1 , pero la F_1 sí los aceptaba de cualquiera de sus dos líneas parentales. Estos resultados no fueron lo suficientemente extensos para ser completamente convincentes, pero fueron ampliamente confirmados con experimentos a mayor escala realizados por Loeb y Wright (1927), usando una serie de líneas altamente consanguíneas de conejillos de indias.

Desde entonces, este enfoque general ha llegado mucho más lejos en ratón, especialmente debido a Snell, quien ha tenido éxito en la caracterización de una serie de genes implicados en la compatibilidad de los trasplantes, y en su localización en los mapas genéticos.

Uno de los resultados más sorprendentes en este campo se derivó del intensivo trabajo desarrollado en los antígenos eritrocitarios en el ganado vacuno. Todd y R. G. White en 1910 describieron la existencia de una gran diversidad de antígenos en las vacas, pero los análisis genéticos fueron iniciados por Ferguson (1941) y extendidos por un grupo que incluye a Irwin, a Ferguson, a Stormont y a Owen. En 1945, Owen comunicó un caso sobre un par de gemelos, uno con un padre Guernsey, el otro con un padre Hereford. Mostró que cada uno de los gemelos tenía antígenos que sólo podían proceder del padre del otro y, paralelamente, los dos tenían dos tipos de eritrocitos. Es decir, cada uno de ellos tenía una clase de células correspondiente a su propia constitución genética y otra clase propia de su gemelo. Esto se interpretó como debido a la anastomosis de vasos sanguíneos en la placenta que Lillie (1916) y otros, con anterioridad, habían visto que permitía el paso de hormonas de embriones macho a sus gemelas hembra. Los nuevos resultados indicaban el paso recíproco de células progenitoras de los eritrocitos; como se vio que las células características de un gemelo persistían hasta la vida adulta, se dedujo que esas células eritropoyéticas del donante persistían y se reproducían en los animales receptores.

Las consecuencias de este hallazgo tuvieron un gran alcance, y han dado lugar a avances en el estudio de la base inmunológica de la especificidad individual, la adquisición de tolerancia a tejidos extraños y otros temas (Owen, Medawar, y sus colaboradores).

Genética Bioquímica

Ha habido dos enfoques bioquímicos principales en el estudio de la genética - mediante el estudio bioquímico de los efectos de la sustitución génica, y mediante un ataque directo de la naturaleza química del propio material hereditario. Los dos enfoques han tenido un enorme éxito en años recientes, pero ambos pasaron por un periodo bastante largo en el que tuvieron un desarrollo muy lento que, con frecuencia, fue algo desalentador.

El estudio de los efectos bioquímicos de los genes puede datarse a partir del trabajo de Garrod sobre la alcaptonuria en el hombre. En 1902, concluyó que esta condición es heredada y que se debe a un paso alternativo en el metabolismo de los materiales con nitrógeno, que conducen a la excreción de ácido homogentísico - en lugar de su posterior producto de degradación, urea - en la orina. Consultó con Bateson sobre la cuestión genética y más tarde, en 1902 discutió el caso dando lo que parece ser la primera sugerencia sobre la acción génica en términos de "fermentos" (enzimas) y de un recesivo que debe sus propiedades a la ausencia de un "fermento" particular. Más tarde, Garrod (1908) discutió el caso con mucho más detalle y concluyó que la condición se debe al bloqueo de una reacción metabólica particular controlada enzimáticamente, que conduce a una acumulación y excreción del sustrato (ácido homogentísico) que normalmente se degrada en esta reacción. Dedujo cuáles eran los probables compuestos anteriores producidos en esta degradación y se los administró a pacientes con alcaptonuria. Los compuestos se degradaron a ácido homogentísico, demostrando que el mecanismo se interrumpía en ese punto específico, pero que era capaz de funcionar hasta ese punto.

También sugirió unas conclusiones similares con respecto a otros defectos bioquímicos en el hombre analizados con menor detalle como el albinismo, la cistinuria y la porfirinuria.

Muy pronto se reconoció que este trabajo tenía una gran importancia en el estudio de la química del metabolismo; ilustraba los principios del bloqueo de rutas metabólicas específicas, y la resultante acumulación de productos intermedios, en organismos vivos intactos. En 1909 los resultados fueron discutidos por Bateson en lo que fue la obra de genética estándar - de lectura obligada para todo genetista. Señaló las similitudes generales entre la acción génica y la acción de las enzimas, especialmente en su especificidad y su efectividad en muy bajas concentraciones. Concluyó que, con frecuencia, los genes actúan mediante la producción de enzimas pero

dudaba de que pudieran hacer eso siempre, ya que le parecía difícil suponer que un carácter como la braquidactilia pudiera estar causado por la adición de un enzima al sistema. También advirtió que los enzimas en cuestión debían ser consideradas como productos génicos, no como los propios genes.

Bateson estuvo influenciado por el trabajo desarrollado en Cambridge - evidentemente estimulado por él - sobre la correlación entre genética y bioquímica de las melaninas en los colores de la piel en mamíferos (Durham, 1904) y de las antocianinas en el color de las flores (Wheldale 1909). Cuénót había discutido los efectos de los genes que determinaban los colores de la piel del ratón en términos de cromógenos y enzimas en 1902 y 1903. Estos estudios fueron continuados por otros (especialmente por Gortner y por Onslow con melaninas y por Scott-Moncrieff con antocianinas), y dieron lugar a descripciones bastantes detalladas de los efectos de genes particulares en términos bioquímicos, asignando papeles importantes a las enzimas.

En 1917 Wright reunió los datos bioquímicos y genéticos sobre las melaninas en mamíferos, comparando todas las formas sobre las que se tenía evidencia y llegando a un esquema general que se basaba en la suposición de que los genes conocidos producían sus efectos condicionando la presencia y la especificidad de unas pocas enzimas.

Sin embargo, existía un rechazo general a extraer conclusiones acerca de la acción génica directa, porque la mayor parte de los genetistas estaban inclinados a dar una gran importancia a la complejidad del desarrollo y a concluir que este enfoque tenía poca probabilidad de desvelar la acción directa de los genes. La idea de que a veces fuera posible estudiar productos directos de la acción génica surgió de los estudios sobre antígenos eritrocitarios, tal como se describió en el Capítulo 15. Esta idea pronto dio sus frutos.

Morgan y Bridges (1919), en su estudio sobre los ginandromorfos en *Drosophila*, mostraron que, generalmente, los genes ligados al sexo son "autónomos", es decir, cada parte específica del cuerpo se desarrolla de acuerdo con su propia composición genética, sin que la composición del resto del cuerpo tenga efectos visibles. Este tipo de análisis también ha hecho uso de las manchas gemelas que surgen del sobrecruzamiento somático (Capítulo 8). Yo demostré en 1920 que el mutante vermilion es una excepción a esta regla. En ginandromorfos que son mosaico para tejidos vermilion (v) y silvestre (v^+), a veces el tejido genéticamente v se desarrolla dando color de ojo v^+ , evidentemente gracias a la influencia de algo que adquiere del tejido v^+ .

Caspari (1933) dio el siguiente paso en el análisis de este tipo de fenómeno, usando la polilla *Ephestia*. En este organismo hay una mutación recesiva (a), que tiene pálidos los ojos y los testículos. Caspari hizo transplantes recíprocos de testículos entre larvas de las dos formas (a y a^+), usando una técnica desarrollada por Meisenheimer (1909) para otros propósitos con otras polillas. Los resultados de los experimentos de Caspari fueron que: (1) testículos a implantados en receptores a^+ desarrollaron color oscuro, y (2) testículos a^+ implantados en receptores a no sólo desarrollaron todo su color, sino que indujeron un oscurecimiento de los testículos y de los ojos del receptor. Evidentemente, aquí de nuevo hay una transferencia de algo desde un tejido a^+ a un tejido a ; en terminología más reciente, la mutación a de *Ephestia*, como la v de *Drosophila*, son mutaciones *reparables*.

En 1935, Beadle y Ephrussi adaptaron la técnica de transplantes a *Drosophila*, extrayendo discos imaginales de una larva e inyectándolos en otra larva. Estos discos implantados persistieron y tras la metamorfosis dieron lugar a las partes de la mosca que habrían producido si hubieran estado en su sitio en el donante original - aunque esas partes aparecen dispuestas de forma libre en la cavidad del cuerpo y no sustituyen las partes correspondientes de la larva receptora. Mediante el uso de esta técnica, Ephrussi y Beadle fueron capaces de demostrar que los discos de ojo de *Drosophila* v y v^+ se comportan como los testículos a y a^+ de *Ephestia*; los discos v implantados en receptores v^+ desarrollan el color v^+ , y el color de los receptores v se modifica hacia v^+ por la presencia de implantes v^+ .

Estudios similares usando muchos otros tipos mutantes mostraron que la mayor parte de ellos eran autónomos en el desarrollo, confirmando así las conclusiones derivadas de los ginandromorfos. Pero el color de ojo recesivo cinnabar (cn) resultó ser reparable, comportándose casi igual que vermilion (más tarde se vio que cn^+ y a^+ de *Ephestia* eran mutuamente sustituibles). Los dos mutantes v y cn tienen un fenotipo parecido, a los dos les falta uno de los dos pigmentos (el marrón) que están presentes en los ojos silvestres. Cuando se hicieron transplantes recíprocos entre larvas vermilion y cinnabar, se encontró que los discos vermilion en receptores cinnabar, tras el desarrollo dieron lugar a ojos silvestres, pero los discos cinnabar en receptores vermilion no pudieron formar el pigmento marrón. Es decir, los receptores cn producen la sustancia v^+ , pero los receptores v no producen la sustancia cn^+ .

Beadle y Ephrussi (1936) concluyeron que las dos sustancias forman parte de la secuencia de la cadena metabólica normal, y que las reacciones pueden representarse como:



Desde entonces, este tipo de razonamiento se ha aplicado a muchos sistemas y, mediante el estudio de mutantes, ha resultado ser uno de los métodos más poderosos para el análisis de la síntesis metabólica en organismos intactos.

El estudio de este sistema fue llevado a cabo activamente por Ephrussi y colaboradores, (Khouvine y otros), por Beadle y sus colaboradores (Tatum y otros), y por otros en varios laboratorios. Estos estudios, que culminaron con la identificación de la sustancia v+ como kinurenina (Butenandt, Weidel, y Becker, 1940) se ha descrito muchas veces – por ejemplo por Ephrussi (1942).

El uso de *Drosophila* para este tipo de trabajo se veía estimulado por la existencia de un gran número de mutantes, cuyas interacciones, se esperaba, podían ser útiles en futuros estudios; pero con el descubrimiento de que la gran mayoría de tales mutantes son autónomos, se hizo evidente que la técnica del transplante no era útil en este tipo de análisis.

El reconocimiento de este hecho llevó a Beadle y Tatum a buscar otro organismo más favorable. Eligieron el hongo *Neurospora*. Las técnicas para el manejo de este material ya habían sido desarrolladas por Dodge y por Lindegren, quienes también lo habían usado para estudios genéticos interesantes. Asimismo, Robbins había demostrado que *Neurospora* puede crecer en un “medio mínimo” sintético relativamente simple, que contiene una fuente de carbono, pequeñas cantidades de sales inorgánicas, y un único compuesto orgánico complejo (biotina). En este medio, el hongo manufactura por sí mismo las otras sustancias orgánicas que necesita – aminoácidos, vitaminas, y otras sustancias aún más complejas como las proteínas. Beadle y Tatum razonaron que sería posible detectar y estudiar todos los mutantes que tuvieran afectada la capacidad de sintetizar tales sustancias, dado que esos mutantes serían reparables. Es decir, si la sustancia que no produce un mutante se pudiera añadir al medio y si el mutante pudiera utilizarla, habría crecimiento, y podrían llevarse a cabo estudios genéticos y bioquímicos.

El hongo tiene otras ventajas para este propósito. Es haploide, con lo que la dominancia y recesividad no complican el análisis; normalmente se reproduce asexualmente mediante la producción de numerosas “conidiosporas”, que permiten trabajar con un gran número de individuos de composición genética idéntica y que también simplifican la detección de un gran número de individuos mutantes; puede reproducirse sexualmente, haciendo posible la realización de un análisis genético detallado de los mutantes producidos.

En su primer artículo sobre el tema, Beadle y Tatum (1941) comunicaron la obtención de tres líneas mutantes tras tratamiento

con rayos X. Estos mutantes crecieron normalmente en un "medio completo" fabricado añadiendo extracto de malta y extracto de levadura al "medio mínimo" descrito anteriormente, pero fueron incapaces de crecer en el medio mínimo (al contrario que el tipo silvestre del que provenían). Los siguientes análisis mostraron que podían crecer en medio mínimo suplementado con piridoxina (vitamina B₆), tiamina (vitamina B₁), o ácido para-aminobenzóico, respectivamente. Se demostró que el mutante que requería piridoxina se heredaba como un único gen – y eso mismo ocurrió con los otros dos y con toda una serie de mutantes adicionales que enseguida se comunicaron, en artículos que siguieron a la publicación original. Las técnicas se mejoraron gradualmente en varios aspectos y se desarrollaron de tal modo que pudieron estudiarse mutantes espontáneos (que aparecieron con una frecuencia muy baja), así como los inducidos por rayos X o luz ultravioleta.

Estos estudios se extendieron rápidamente en Stanford (Beadle, Tatum, Mitchell, Horowitz, Houlahan, D. Bonner, y otros) y en otros laboratorios. Eso hizo que se empezara a trabajar con métodos similares en otros microorganismos, con lo que se descubrió la reproducción sexual o fenómenos equivalentes que conducían a la recombinación en levaduras (Winge, 1935); bacterias (Avery, MacLeod y McCarty, 1944; Tatum y Lederberg, 1947); y bacteriófagos (Hershey, 1946).

Estos estudios han originado grandes avances en nuestro conocimiento de rutas metabólicas, en nuestra comprensión de los mecanismos de la recombinación genética y en la forma en la que actúan los genes. Estos estudios están fuera del propósito de este libro, pero debe hacerse mención de la hipótesis "un gen - un enzima", que ahora es predominante en el estudio de la acción génica.

El enfoque bioquímico del estudio de la naturaleza del material genético se inicia con el trabajo de Miescher (1871). Estudió los núcleos de las células del pus (y más tarde, de las células de espermatozoides de pescado) y describió una sustancia que él llamó nucleína. El artículo fue enviado en 1869, pero el editor, Hoppe-Seyler, lo retuvo durante dos años mientras él mismo repetía algunas de las observaciones que le habían parecido bastante improbables. Siguió una serie de artículos sobre el tema por Miescher y otros. En 1889, Altmann mostró que la sustancia podía separarse en proteína y ácido nucleico - éste último era poco corriente entre los compuestos orgánicos en cuanto a que no tenía azufre y contenía una gran cantidad de fósforo. Hacia 1895, Wilson pudo escribir:

Ahora, ya se sabe que la cromatina es muy similar, si no idéntica, a una sustancia conocida como nucleína - cuyo análisis indica que se trata de una

Una Historia de la Genética

sustancia compuesta de ácido nucleico (un ácido orgánico complejo rico en fósforo) y albúmina [proteína]. Y por eso llegamos a la extraordinaria conclusión de que la herencia podría, quizá, venir determinada por la transmisión física de un compuesto químico particular de padres a hijos.

En el año siguiente sugirió que es el componente de ácido nucleico el responsable de la herencia.

En sus estudios de material derivado de timo y de células de levadura, Kossel demostró la existencia de dos clases de ácido nucleico. Esos dos tipos, conocidos durante mucho tiempo como "ácido nucleico del timo" y "ácido nucleico de la levadura", se conocen ahora como ácido desoxirribonucleico (DNA) y ácido ribonucleico (RNA, respectivamente. Ascoli (1900) y Levene (1903) mostraron que los dos contienen adenina, citosina y guanina, mientras que la timina del DNA es reemplazada por el uracilo en el RNA. Levene también estableció la presencia de desoxirribosa y ribosa, respectivamente, como los azúcares presentes en esos compuestos.

Los primeros análisis de los ácidos nucleicos sugerían que las cuatro bases estaban presentes en cantidades equimolares, y por ello se desarrolló la interpretación del "tetranucleótido". Según esta idea, el componente esencial de la molécula de ácido nucleico era una unidad compuesta de cuatro bases, una de cada clase. Chargaff y sus colaboradores demostraron (1950 y siguientes) que en el DNA las bases no están necesariamente en cantidades equimolares, sino que la cantidad de citosina es igual a la de guanina, y la de adenina es igual a la de timina.

Con el desarrollo de una tinción específica para el DNA (Feulgen y Rossenbeck, 1924) y, más tarde, con los métodos enzimáticos para distinguir DNA y RNA, se hizo posible estudiar la distribución de estas dos sustancias en la célula. Feulgen (1937) mostró que, en la mayoría de las células, casi todo el DNA está en el núcleo.

Otro enfoque diferente surgió de los estudios de Griffith (1928) sobre la bacteria *Pneumococcus*. Se había visto previamente que en este organismo existen diferentes tipos serológicos (Neufeld y Haendel, 1910; Dochez y Gillespie, 1913, y más tarde otros). La especificidad de cada tipo se debe a diferencias en los mucopolisacáridos de las cápsulas de la bacteria, y en cultivo *in vitro* de las células la cápsula puede perderse, con lo que aparecen cepas "rugosas" que han perdido tanto su especificidad inmunológica como su patogenicidad. Griffith (1928) usó una cepa rugosa que se había derivado de una cepa Tipo II, y la inyectó en ratones junto con células muertas de una cepa Tipo III. Los ratones murieron, y de sus cadáveres Griffith recuperó cepas virulentas Tipo III de *Pneumococcus*. Este fue el primer ejemplo de transformación, como se

llegó a denominar el fenómeno. Dawson y Sia (1931) tuvieron éxito en desarrollar la transformación *in vitro*, en lugar de hacer la mezcla dentro de un ratón. Los estudios continuaron con el objetivo de aislar el "principio transformante" de la cepa virulenta muerta, y en 1944 Avery, MacLeod y McCarty demostraron que este agente es, efectivamente, el DNA - aunque la especificidad que confiere y que es heredada por los descendientes de las células transformadas se debe a un mucopolisacárido.

Estaba muy generalizada la opinión de que el grado de especificidad que evidentemente debe presentar el material hereditario sólo podía residir en las proteínas. En parte debido a la interpretación del tetranucleótido, la idea general era que los ácidos nucleicos eran demasiado simples para el grado de diversidad específica requerida. Con la caída de la teoría del tetranucleótido, y más aún, con los resultados de *Pneumococcus*, la atención se centró en el DNA. Los resultados espectaculares en este campo en años recientes caen fuera del propósito de este libro, ya que se han descrito muchas veces y se están desarrollando aún de forma muy activa. Sólo puedo mencionar la solución de la estructura del DNA por Watson y Crick (1953) y el trabajo sobre el código del RNA por Nirenberg, Ochoa y muchos otros.

Genética de Poblaciones y Evolución

El mecanismo de la herencia y la variación es básico en el estudio de la evolución y fue por tanto un asunto de la mayor importancia para Darwin y para muchos de sus seguidores, incluidos Galton y Weismann. Fue el interés en la evolución lo que llevó a varios de los primeros mendelianos, tales como de Vries y Bateson, al estudio de la herencia. Pero con el descubrimiento del trabajo de Mendel en 1900, el desarrollo de los nuevos métodos causó una transitoria falta de interés en las implicaciones evolutivas. Como escribió Bateson en 1909:

Es en su contribución directa al avance de la ciencia fisiológica pura en donde la genética puede tener mayor fuerza. Siempre tenemos un ojo puesto en el problema de la evolución. Sabemos que los hechos que estamos reuniendo serán de gran ayuda en su solución; pero durante un tiempo haríamos bien en dirigir nuestra búsqueda de forma más especial a los problemas inmediatos de la fisiología genética . . . deseando posponer la aplicación de los resultados a problemas más amplios como una tarea más apropiada para una estadio más maduro.

La evolución tiene que ver con cambios en las poblaciones, en lugar de en individuos, y lo que se necesitaba era un análisis de los efectos del esquema mendeliano en poblaciones de individuos que se cruzan entre sí. El principio de este análisis es un artículo por Yule (1902) en el que indicó que, si los miembros de una población F_2 , que segregan para un solo par de alelos (A y a), se cruzan entre sí al azar, los tres tipos de individuos (AA , Aa y aa) estarán representados en las mismas proporciones en las siguientes generaciones. Él también planteó la siguiente pregunta: ¿Qué pasaría si se eliminan todos los individuos aa ? En este punto su análisis fue erróneo, pero fue corregido por Castle en 1903. Castle señaló también que, si cesara esa selección en cualquier generación, las proporciones establecidas en ese momento serían estables a partir de entonces. Ahí estaba la esencia de la fórmula básica de la genética de poblaciones, aunque fue derivada por un método muy manual y no se estableció de una forma algebraica simple. El resultado sin selección fue derivado también por Pearson (1904), es decir, para el caso en el que $p = q$, donde p = la frecuencia del alelo A , q = la frecuencia del alelo a , y $p+q=1$.

La generalización de que las frecuencias estables de los genotipos son $p^2AA : 2pqAa : q^2aa$ fue hecha por Hardy y por Weinberg, independientemente, en 1908. Los dos conocían el resultado de Pearson. A Hardy, que era matemático, el resultado generalizado le parecía tan auto-evidente que comentó: "... yo

hubiera esperado que este asunto tan simple fuera un tema familiar para los biólogos". El que no era familiar queda demostrado por el hecho de que se había sugerido seriamente que los alelos dominantes aumentarían automáticamente su frecuencia en poblaciones con cruzamientos al azar.

La fórmula de Hardy-Weinberg es estrictamente válida sólo si se cumplen varias condiciones:

1. La población debe ser lo suficientemente grande para que puedan no tenerse en cuenta los errores de muestreo. Como señaló Hardy, cualquier desviación al azar de los valores de p y q serán tan "estables" en las siguientes generaciones como lo eran los valores de las precedentes.

2. No debe haber mutación, ya que el cambio de A en a , o de a en A alteraría los valores de p y q .

- 3.- Los cruzamientos no deben ser selectivos.

- 4.- No debe haber selección, es decir, A y a no deben tener efecto diferencial en la capacidad reproductiva de los individuos que tienen tales alelos.

(en las condiciones 2 y 4, los enunciados indicados no son estrictamente correctos, ya que es posible la existencia de frecuencias de mutación y selección balanceadas - en cuyo caso no habrá cambios netos en las frecuencias de A y a .)

Estas condiciones son bastante restrictivas y podría dudarse de que se alcanzaran alguna vez; sin embargo, con mucha frecuencia, las condiciones se aproximan lo bastante como para que la fórmula sea útil en el análisis de las poblaciones.

Los siguientes desarrollos en este campo han tenido que ver con el análisis algebraico de los efectos de las desviaciones de las cuatro condiciones. Este desarrollo comenzó con el análisis de Haldane (1924 y siguientes) sobre el efecto de la selección. Determinó el número de generaciones requeridas para alterar las frecuencias génicas, en relación con la intensidad de la selección. Este tema se estableció para genes dominantes y recesivos, tanto en organismos haploides como diploides, y para genes tanto ligados al sexo como autosómicos.

Este análisis se continuó con los estudios detallados sobre las consecuencias algebraicas de las variaciones en cada una de las cuatro condiciones, desarrollados por Haldane, Fisher, Wright y otros. Quizá el resumen general más útil es el de Li (1955).

Uno de los primeros desarrollos fue una teoría de la dominancia (Fisher, 1928). Fisher sugirió que los genes mutantes no son

inherentemente ni estrictamente dominantes ni estrictamente recesivos, sino que producen heterocigotos más o menos intermedios. Sin embargo, hay numerosos genes modificadores que afectan a su dominancia. Como la mayor parte de las mutaciones tienen efectos desfavorables en los que las portan, un individuo heterocigoto para una mutación tendrá más descendencia si los modificadores que lleva hacen que el alelo mutante sea más recesivo. Este efecto será pequeño, ya que un mutante semidominante desfavorable no permanecerá mucho tiempo en la población. Sin embargo, como los mutantes aparecen continuamente de forma recurrente con una frecuencia baja, los efectos se irán acumulando durante periodos largos. Esta hipótesis ha jugado una parte importante en las discusiones de la genética de poblaciones pero ha sido criticada por Wright y otros en varios aspectos. El supuesto efecto de los modificadores es un efecto de segundo orden, y parece probable que sus frecuencias en la población estén determinadas por efectos más directos. Del mismo modo, una interpretación alternativa es que un gen favorable se seleccione - probablemente entre otros alelos del propio gen - para un "factor de seguridad", de tal forma que sea capaz de producir un exceso de su producto útil en tiempos de estrés; y puede suponerse que tal exceso tenga como resultado directo la dominancia.

El primer intento de ensamblar una explicación general del análisis algebraico del comportamiento de las poblaciones mendelianas fue el libro de Fisher en 1930. Ampliamente leído y discutido, influyó fuertemente en desarrollos posteriores. Uno de los elementos que minimizó fue el de los efectos del tamaño de la población. Esto fue analizado por Wright en varios artículos, resumidos en 1932.

Wright señaló que en poblaciones pequeñas existe una posibilidad cambios aleatorios de las frecuencias génicas que no están controlados por la selección y que esto podría dar lugar a la formación de combinaciones de genes - a veces favorables - que tendrían una probabilidad muy baja de producirse en poblaciones grandes. Sugirió que la condición más favorable para una evolución rápida es la de una población grande que se divide (geográficamente o de otra forma) en una serie de subpoblaciones relativamente pequeñas, con un flujo génico entre ellas posible, aunque fuertemente restringido. Bajo esas condiciones, que se han llegado a denominar "deriva" se pueden producir combinaciones de genes más favorables en algunas subpoblaciones, y esos se irán extendiendo gradualmente a las poblaciones vecinas. Más a menudo, probablemente, el resultado de la deriva será una combinación menos favorable de genes; cuando esto sucede, la subpoblación disminuirá y probablemente sea reemplazada por inmigrantes

procedentes de áreas vecinas. La selección sigue siendo el elemento determinante, pero se pone el énfasis en la selección entre subpoblaciones en lugar de sólo entre individuos.

Estos análisis son muy teóricos, basados en experimentos de laboratorio - sin las propiedades reales de las poblaciones que existen en condiciones naturales. Resulta que, como se esperaba, tales poblaciones son difíciles de estudiar. Las situaciones encontradas son tan complejas que se hace difícil evaluar variables por separado. Además, cuando se hace un análisis cuantitativo, es específico de la población estudiada y no puede aplicarse con seguridad a otras poblaciones, incluso de la misma especie. En otras palabras, las generalizaciones son difíciles y peligrosas. Un resultado obtenido con frecuencia es que se sugieren nuevos tipos de problemas para llevar a cabo nuevos análisis algebraicos exactos.

A pesar de estas dificultades, se han conseguido grandes avances. El primer intento de coordinar los datos cuantitativos en poblaciones naturales e interpretarlos en términos de estudios algebraicos, fue el libro de Dobzhansky (1937).

Por supuesto, era evidente desde hacía mucho tiempo que había diversidad hereditaria en las poblaciones naturales. Ejemplos tales como sexos separados, o heterostilia en plantas, son obviamente casos especiales. Pero la ocurrencia de "variantes" y de pequeñas diferencias heredables en cosas tales como el tamaño, la resistencia al frío y el color, entre otras cosas, también era algo familiar. No estaba tan claro que hubiera una gran cantidad de genes recesivos apropiados para llevar a cabo estudios exactos mediante procedimientos mendelianos. Muchos observadores han encontrado ejemplos de ese tipo, pero los primeros intentos de llevar a cabo una determinación cuantitativa de sus frecuencias en poblaciones naturales parecen haber sido hechos por una serie de investigadores rusos usando *Drosophila*. Este trabajo fue iniciado por Chetverikov (a veces transliterado como Tschetwerikoff) en 1926 y culminado en el trabajo de Dubinin y colaboradores (1934, 1936), quienes estudiaron una larga serie de poblaciones naturales de *Drosophila melanogaster* colectadas en el Cáucaso. Encontraron que hasta el 16 por ciento de los segundos cromosomas en esas poblaciones contenían letales recesivos. No podía suponerse que las poblaciones naturales contuvieran frecuencias tan altas de recesivos desfavorables, pero los siguientes trabajos de Timoféeff-Ressovsky, Sturtevant, Dobzhansky y colaboradores, y otros ha confirmado el resultado para varias especies y también ha mostrado, en algunos casos, frecuencias incluso más altas de letales y otros recesivos desfavorables.

A partir de estos trabajos se constató que las poblaciones naturales están llenas de variabilidad genética oculta, en su mayor

parte potencialmente desfavorable. El estudio de este "lastre genético" se está llevando a cabo en este momento, en parte debido a su importancia en la mejora genética de animales y plantas, y debido al incremento en la frecuencia de mutaciones en poblaciones humanas que puede suponerse que están sometidas a un incremento en la radiación causada por la utilización médica y dental de los rayos-X y por la lluvia radiactiva de las bombas atómicas.

Otra forma de enfocar el estudio de la relación entre genética y evolución es mediante la utilización de híbridos interespecíficos. Esto, tal como se indicó en el Capítulo 1, tiene una historia muy larga; pero sólo con el desarrollo de los métodos mendelianos y citológicos empezó a dar resultados verdaderamente útiles.

Pronto se hizo evidente que dos especies distintas difieren normalmente en muchos pares de genes y debido a ello dan numerosos tipos recombinantes en F_2 ; el propio Mendel indicó esto en la discusión del trabajo de Gärtner. Con el desarrollo de la interpretación poligénica de la herencia cuantitativa (Capítulo 9), fue posible dar una interpretación más precisa de los resultados.

Una de las circunstancias que suponen una complicación en las discusiones en este campo es la ambigüedad en el uso del término *especie*. No hay una definición aceptada de forma general, pero la mayor parte de las discusiones se han centrado en la magnitud con la que debe tenerse en cuenta la esterilidad entre poblaciones para decidir hasta qué punto dos grupos deben considerarse especies diferentes. La naturaleza y origen de la esterilidad interespecífica ha sido reconocida desde Darwin como uno de los mayores problemas de la evolución.

El estudio genético de la naturaleza de la esterilidad interespecífica es difícil. Si la esterilidad es completa, este hecho en sí mismo hace imposible estudiarla por métodos de genética convencional; si es parcial, generalmente surge la posibilidad (o certeza en algunos casos) de que implique una distorsión tan grande de la segregación y de las viabilidades relativas de los diferentes productos recombinantes que haga el análisis difícil o imposible. Cuando esas complicaciones están ausentes o no son importantes, se hace cuestionable hasta qué punto los datos obtenidos son relevantes con respecto al problema general.

El resultado de los cruzamientos entre distintas especies varía ampliamente de un caso a otro. Los huevos y el esperma pueden no coincidir nunca (debido a la ausencia de cópula o a la falta de crecimiento del tubo polínico); pueden no fusionarse aunque coincidan; si se produce la fecundación, algunos o todos los cromosomas derivados del esperma pueden ser eliminados en la segmentación en el citoplasma extraño (Baltzer, 1909); la

segmentación y las mitosis pueden ser normales, con el desarrollo de las gónadas del híbrido bloqueado en casi cualquier estadio - lo más frecuente es justo antes de la meiosis; la meiosis puede ser anormal o esencialmente normal; los gametos pueden ser normales en cuanto a la estructura y ser funcionales pero pueden dar lugar a algunos o a muchos individuos anormales o estériles en la siguiente generación. En otras palabras, hay muchos tipos de mecanismos que dificultan o impiden el intercambio interespecífico de genes. El problema es, ¿cómo aparecen?

Es probable que no haya una única respuesta general a esta cuestión, pero hay una respuesta aplicable a muchos casos, a saber, la poliploidía.

El estudio de la poliploidía puede datarse a partir del trabajo de Boveri y otros en las décadas de 1880 y 1890 en las dos razas de *Ascaris megalocephala* - univalens, con un par de cromosomas en la línea germinal y bivalens, con dos pares. Hay algunas dudas acerca de si se trata o no de un simple caso de poliploidía. Los primeros casos inequívocos parecen ser los reportados por los Marchals (1906, 1907) en musgos (descritos en el Capítulo 13) y desde entonces estudiados en gran detalle por F. von Wettstein, y en *Oenothera* por Lutz, también en 1907 (véase Capítulo 10). Siguieron otros ejemplos más o menos probables (Strasburger, Tischler, y otros) junto con estudios citológicos de la meiosis en triploides producidos por cruzamientos entre diploides y tetraploides. Los resultados fueron confusos y contradictorios, hasta el análisis por Winge (1917), que empezó a aclarar la situación.

Winge hizo un estudio detallado de los datos disponibles sobre números cromosómicos en planas y encontró que en muchos grupos había un número básico, con varios múltiplos de este número representados en diferentes especies. Señaló que, en un híbrido entre dos especies, si sucede alguna vez que algunos (o todos) los cromosomas son suficientemente diferentes como para no aparearse en meiosis, entonces los gametos resultantes no todos tendrán un juego completo de cromosomas, y el resultado será la esterilidad parcial, o esencialmente completa. Ahora, si los cromosomas del híbrido se duplican (por una división cromosómica no acompañada de división celular), ahora cada cromosoma tendrá una pareja exacta, y puede esperarse que la meiosis sea normal - con una restauración de la fertilidad, como había sido ya demostrado por Federley (1913). Este proceso fue demostrado por Clausen y Goodspeed (1925) y Clausen (1928), en *Nicotiana*. Se cruzó *N. tabacum* (24 pares de cromosomas) con *N. glutinosa* (12 pares). El híbrido, con 36 cromosomas, fue estéril y en la meiosis mostró sólo unos pocos cromosomas apareados. Sin embargo, un individuo híbrido fue fértil y

se vio que era un tetraploide, con 72 cromosomas que formaron 36 bivalentes en meiosis; esta planta fue completamente fértil y tras su autofecundación generó una línea de plantas iguales a ella.

La terminología que fue sugerida por Kihara y Ono (1926) ha sido aceptada de forma general y ha ayudado a clarificar las relaciones. Ellos sugirieron que:

Dentro de la poliploidía podemos distinguir dos fenómenos, a saber, autopoliploidía y alopoliploidía. Autopoliploidía significa la duplicación del mismo juego cromosómico; alopoliploidía la multiplicación de diferentes juegos cromosómicos reunidos por la hibridación.

Esta distinción ha resultado ser conveniente y útil - aunque no es un todo o nada, porque hay situaciones intermedias. Se ha visto que la alopoliploidía está ampliamente extendida en las plantas superiores, pero es rara en animales. Muller (1925) sugirió que esto se debe a que causa dificultades en la determinación del sexo en especies con sexos separados. Ahora parece más probable que la dificultad esté normalmente en el cruzamiento entre nuevos tetraploides y diploides y la producción de triploides relativamente estériles; la autofecundación en hermafroditas puede evitar esta dificultad.

Sin embargo, la relativa (o completa) esterilidad de los triploides tiene importancia por cuanto que conduce a un efectivo e inmediato aislamiento sexual de un alopoliploide de sus dos formas parentales. De hecho, esta esterilidad opera haciendo difícil la producción de cualquier tipo de descendencia por retrocruzamiento (Karpechenko y otros), presumiblemente debido a una interacción entre los tejidos del estilo y el del tubo polínico, ya que es sabido que, en algunas series autopoliploides, el polen haploide funciona mejor en estilos diploides, y el polen diploide en estilos tetraploides.

Por tanto, la poliploidía constituye un método de generar esterilidad interespecífica, pero incluso en las plantas superiores en las que es relativamente frecuente, debe considerarse una causa bastante inusual que tiene poca relevancia en la cuestión general.

Debería añadirse que el estudio de la poliploidía ha tenido importancia en otras direcciones en la genética. Su utilización por Bridges y otros en el análisis de la determinación del sexo se ha discutido en el Capítulo 13, y también ha contribuido ampliamente a nuestra comprensión de la mecánica cromosómica, tal como lo han desarrollado muchos autores. También ha habido amplias aplicaciones en la mejora de plantas cultivadas. Uno de los sucesos importantes en este campo fue el descubrimiento (Blakeslee y A. G.

Avery, 1937) de que puede inducirse la duplicación del juego de cromosomas en plantas mediante el uso de colchicina.

La interpretación de Winge de la poliploidía surgió de la comparación entre los cromosomas de especies relacionadas. Otro tipo de conclusión basada en tales estudios comparativas fue la obtenida por Metz (1914 y posteriores) con especies de *Drosophila* y por Robertson (1916) con una serie de géneros y especies de saltamontes. En esos dos grupos hay cromosomas con forma de barra, y también (en otras especies) con forma de V. Los dos autores encontraron que, si cada V se cuenta como dos barras, el número haploide de elementos era constante dentro de un grupo dado: 5 en *Drosophila*, si se desestima el pequeño puntiforme (a menudo difícil de ver); 7 en los *Tetrigidae* (Ortópteros), y 12 en los saltamontes más normales. Se apuntó la conclusión de que, en general, los elementos mantienen su individualidad (al menos en parte) dentro de tales grupos, y se separan o se unen de varias maneras en diferentes especies.

Esta conclusión fue cuestionada por R. C. Lancefield y Metz (1921) como resultado de estudios en *Drosophila willistoni*. Esta especie, como *D. melanogaster*, tiene un par de cromosomas con forma de barra y dos pares con forma de V, pero en *melanogaster* la barra es el cromosoma X, mientras que en *willistoni*, Lancefield y Metz mostraron que uno de los que tienen forma de V es el X.

Este resultado anómalo fue explicado más tarde como resultado de estudios en genes mutantes encontrados en varias especies de *Drosophila*. Tales estudios, por Metz, Sturtevant, D. E. Lancefield, Weinstein, Chino, Moriwaki, y otros, mostraron que podían encontrarse en otras especies, mutantes con fenotipos muy parecidos a los de *melanogaster*, y en el caso de *simulans*, que puede cruzarse con *melanogaster* (aunque los híbridos son todos completamente estériles), fue posible mostrar que muchos de esos parecidos eran de hecho debidos a mutaciones en los mismos genes silvestres (Sturtevant, 1921). Esta conclusión se basa en evidencias más indirectas para las otras especies, pero, a medida que se fueron acumulando más ejemplos, apareció una regla: los mutantes en otras especies que se parecen a mutantes ligados al sexo en *melanogaster*, también están ligados al sexo - aunque la relación inversa no se ajusta de forma tan consistente. En retrospectiva, es obvio que la mayor parte de las claras excepciones de la regla inversa afectaban a mutaciones en *D. willistoni* y *D. pseudoobscura* que estaban ligadas al sexo en esas especies pero se parecían a mutaciones autosómicas en *melanogaster*; en esas dos especies se sabe que el X tiene forma de V.

La conclusión obvia fue sugerida por D. E. Lancefield (1922) pero no fue elaborada o hecha más específica hasta que Crew y Lamy (1935) llevaron a cabo una comparación detallada de los mutantes conocidos de *Pseudoobscura* con los tipos evidentemente similares de *melanogaster*. Este artículo no fue muy crítico y usó una terminología que le hizo difícil de entender, pero las conclusiones fueron confirmadas y extendidas por completo por las aportaciones más sólidas de Donald (1936) y de Sturtevant y Tan (1937). Estos resultados confirmaron la conclusión de Metz y Robertson: los seis elementos de *pseudoobscura* de echo se corresponden con los de *melanogaster*. El X de *pseudoobscura* tiene forma de V, y un brazo contiene el material del X de *melanogaster*, el otro el del brazo izquierdo del III de *melanogaster*. Los restantes cuatro elementos de *melanogaster* están todos intactos pero separados. Es decir, los dos cromosomas con forma de V de *melanogaster* tienen sus dos brazos separados, y uno de ellos (III L) es ahora el brazo derecho del X.

Este tipo de comparación ha sido extendida a varias otras especies de *Drosophila* que tienen números cromosómicos haploides de 3 a 6 (resumen y análisis por Sturtevant y Novitski, 1941). Parece que los 6 elementos han mantenido su composición, con relativamente pocas excepciones, pero que dentro de cada elemento las secuencias de loci son poco más parecidas de lo que resultaría del puro azar. En otras palabras, las inversiones dentro de un elemento han sido frecuentes; las translocaciones, o inversiones que incluyen los centrómeros, han sido raras en la evolución del género, como lo son dentro de otras especies existentes. Hay algunos ejemplos de asociaciones persistentes de genes estrechamente ligados, que pueden deberse al azar o a la existencia de efectos de posición favorables, pero tales secciones persistentes no son frecuentes.

Los estudios que se acaban de discutir llevan a la conclusión de que hay una estabilidad muy duradera en la base genética de caracteres particulares, pero tal estabilidad ha sido cuestionada a menudo. Quizá la formulación más extrema de este punto de vista es la de Harland (1936):

Como los caracteres se desarrollan como una manifestación de los genes, éstos deben estar cambiando continuamente . . . somos capaces de ver cómo, órganos tales como los ojos, que son comunes a todos los vertebrados, mantienen su similitud esencial en estructura y función, aunque los genes responsables del órgano deben haber sido alterados completamente durante el proceso evolutivo, ya que no hay razón para suponer que órganos homólogos tengan algo genético en común.

Esta conclusión estaba basada en hechos sólidos derivados de numerosos cruzamientos interespecíficos en el género *Gossypium* (algodón). Yo mismo, en otro sitio (Sturtevant, 1948) he dado mis razones para una interpretación alternativa de esos hechos,

basándome en la naturaleza poliploide del algodón. La comparación de datos bioquímicos más recientes también están a favor de la idea de la gran estabilidad de los sistemas genéticos, ya que muestran una identidad esencial de algunas de las rutas bioquímicas básicas controladas genéticamente en bacterias, hongos, y vertebrados.

Es verdad, sin embargo, que en muchos, probablemente en la mayor parte de los loci, existen series de isoalelos (Stern y Schaeffer, 1943), que llevan a cabo la función característica del locus, pero con diferentes eficiencias, diferentes características en función de la temperatura y diferentes reacciones frente a la presencia de diferencias genéticas en otros loci. Con frecuencia, esto no produce diferencias en condiciones normales, y sólo puede estudiarse por métodos especiales. Parece probable que las eficiencias de los elementos que están implicados en un determinado sistema de desarrollo necesitan estar ajustados de forma apropiada para dar un sistema armonioso, tal como propone Goldschmidt para las razas "fuertes" y "débiles" de *Lymantria* (Capítulo 13). Pero son posibles otros sistemas igualmente efectivos, y podrían llegar a existir en especies relacionadas. Las desarmonías surgirán con los cruzamientos entre especies, y hay ejemplos que sugieren que, frecuentemente, esto es lo que pasa (Sturtevant, 1948).

Capítulo 18

Protozoos

La teoría del plasma germinal de Weismann estaba basada en la diferenciación de las líneas celulares germinal y somática en organismos pluricelulares. Evidentemente, en las formas unicelulares no existe tal diferenciación, y Weismann dedujo que esos organismos son potencialmente inmortales - una idea ya expresada por Ehrenberg en 1838. Esta conclusión fue cuestionada como resultado del creciente conocimiento de la existencia y naturaleza de la conjugación - detectada por primera vez en el ciliado Infusoria.

La conjugación fue observada por Leeuwenhoek (1695) y por O. F. Müller (1786) pero generalmente fue malinterpretada hasta el trabajo de Bütschli (1873 y posteriores) y Engelmann (1876). Los ciliados tienen dos tipos de núcleo - macronúcleo y micronúcleo - que fueron inicialmente interpretados como ovario y testículos, respectivamente. Bütschli y Engelmann descifraron su naturaleza y encontraron que el macronúcleo se perdía en el momento de la conjugación. Desarrollaron la idea de que estos animales no son potencialmente inmortales sino que tienen un ciclo biológico definido que requiere de la conjugación para renovar la vitalidad de la línea (que se hace senescente y muere en ausencia de conjugación). Esta especulación estaba basada en la observación de los cambios estructurales.

Los detalles citológicos de la conjugación fueron descubiertos independientemente por Maupas y por R. Hertwig en 1889. Ellos describieron la degeneración del macronúcleo, el intercambio de micronúcleos con la fusión de los de los dos individuos, y la reconstitución del nuevo macronúcleo a partir de un producto de la división del nuevo micronúcleo derivado de los dos parentales. Con estos resultados, se hizo posible relacionar el proceso de conjugación con la mejor conocida reproducción sexual de las formas superiores.

Maupas ya había publicado sus elaborados estudios sobre la relación entre la conjugación, la senescencia y el rejuvenecimiento y había proporcionado una extensa base experimental a las ideas sugeridas por Bütschli y Engelmann. A continuación, hubo una larga serie de estudios (por Hertwig, Calkins, Woodruff, Jennings, y otros) sobre este tema general (véase revisión por Jennings, 1929).

Jennings comprendió que la reproducción sexual podría dar lugar a segregación, recombinación y aumento de variabilidad; y se puso a estudiar eso. El material era difícil, especialmente porque la conjugación era errática y su incidencia era incontrolable. Esta

dificultad fue superada por el descubrimiento de tipos apareantes en *Paramecium* (Sonneborn, 1937), que llevaron a estudiar los ciliados por métodos mendelianos.

Fue demostrado por Blakeslee (1904 y posteriores) que las cepas similares morfológicamente del hongo *Mucor* son de dos tipos (denominados "plus" y "minus"). La reproducción sexual tiene lugar sólo entre los dos tipos, nunca entre individuos del mismo tipo. La similitud de esas formas con diferentes gametos masculinos y femeninos era obvia, y tales ejemplos (en seguida encontrados en otros muchos organismos inferiores) se discutió con frecuencia como ejemplos extremos de diferencias sexuales en las que las diferencias estructurales de huevos y espermatozoides estaban ausentes.

Sonneborn encontró que en *Paramecium aurelia* tiene lugar una relación similar, con diferentes líneas producidas asexualmente que pertenecen a series plus y minus, entre las cuales, bajo condiciones apropiadas, la conjugación tiene lugar rápidamente y con frecuencia de forma sorprendentemente *masiva*, cuando se mezclan cepas plus y minus. Pero la analogía con el sexo está algo forzada por el hecho de que cada uno de los miembros de una pareja proporciona un micronúcleo al otro miembro, de tal forma que la comparación natural es la de este núcleo migratorio con el esperma de los organismos superiores; en otras palabras, puede considerarse que *Paramecium* es hermafrodita, aunque tiene distintos tipos para el apareamiento. La comparación con los tipos sexuales está aún más forzada cuando Jennings (1938 y posteriores) encontró que en *P. bursaria*, hay ocho tipos de apareantes, de tal naturaleza que cada uno de ellos puede entrar en conjugación con cualquiera de los otros siete. ¿Ocho sexos?

La comparación entre los tipos de apareantes y las diferencias sexuales ya se había complicado con el trabajo anterior sobre la "sexualidad relativa" en algas. Este desarrollo empezó con el trabajo de Hartmann (1925) en el alga parda *Ectocarpus*. En esa especie los gametos son estructuralmente diferentes, un tipo (comparable al esperma) es un cuerpo que nada activamente, y el otro (comparable a un huevo) no es móvil. Esos gametos se producen sólo cuando dos plantas compatibles están en contacto. Hartmann encontró que cada planta daba resultados consistentes cuando se analizaba repetidamente frente a otra; pero no era posible reconocer plantas masculinas y femeninas. En lugar de ello, parecía haber una serie gradual, desde macho extremo a hembra extrema. Las plantas entre esos extremos podrían funcionar como hembras cuando se aparearan con machos extremos, y como machos cuando se aparearan con hembras extremas.

Una Historia de la Genética

Se encontraron sistemas similares en otras algas y fueron estudiados en detalle por Hartmann y sus estudiantes. Uno de los casos más sorprendentes, el de *Chlamydomonas*, fue estudiado por Moewus, quien desarrolló una elaborada interpretación bioquímica y genética. Este trabajo figuró inicialmente entre la literatura de la genética, aunque había quien dudaba de él casi desde el principio. Ahora, la conclusión más generalmente aceptada es que los resultados experimentales de Moewus son completamente irreales, y que los datos se construyeron en gran medida para que se ajustaran a sus teorías en lugar de basarse en observaciones. De hecho, se considera que este es uno de los poquísimos escándalos en Biología (véase Ryan, 1955, *Science*, 122:470).

No hay duda sobre la realidad del fenómeno de la sexualidad relativa, y está claro que es algo que necesita estudio y análisis; pero desgraciadamente los artículos de Moewus le han cargado de asociaciones desagradables.

Hay un proceso especial que tiene lugar en *Paramecium aurelia* - y raramente o en absoluto en otras especies del género - que ha jugado un gran papel en el estudio genético de los ciliados. Este proceso, denominado endomixis (o, ahora, autogamia) fue descrito por Woodruff y Erdmann en 1914; su explicación sobre los detalles citológicos fue corregido y conducido a un mejor ajuste con los resultados genéticos posteriores por Diller en 1934. En este proceso, el macronúcleo degenera y es reemplazado por un producto de la división del micronúcleo. El propio micronúcleo lleva a cabo la meiosis, y uno de los núcleos haploides resultantes se divide para dar lugar a dos núcleos idénticos - un proceso similar al que ocurre en la conjugación. Pero en la conjugación, uno de estos dos núcleos genéticamente idénticos emigra al otro individuo, y allí se fusiona con el producto no migratorio de ese individuo, produciendo de esta manera en cada ex-conjugante un micronúcleo biparental diploide, del que surge por división el complemento completo de sus descendientes. En la autogamia, los dos micronúcleos hermanos idénticos se fusionan, y de nuevo el complemento completo de los descendientes surge por división de este núcleo diploide uniparental. De esto se deduce que, tras la aparición de autogamia, una línea de individuos de *P. aurelia* es genéticamente homocigota hasta que tenga lugar una conjugación (o una mutación).

Un resultado de los más recientes estudios es la demostración de que el fenotipo de un ciliado depende de su macronúcleo, el cual se derivó de un micronúcleo y no sobrevive a la conjugación o a la autogamia. Aquí es válida la teoría del germoplasma; el macronúcleo es somático, el micronúcleo es germinal.

Una Historia de la Genética

Las inusuales propiedades de los ciliados han sido explotadas por Sonneborn y colaboradores (Kimball, Preer, Beale, Siegel, y otros - véase revisión por Beale, 1954) para producir un cuerpo de conocimiento coherente sobre la genética de los ciliados y es importante en muchos desarrollos actuales, pero está fuera del propósito de este libro.

Capítulo 19

Efectos Maternos

Aristóteles escribió mucho sobre los efectos relativos de los parentales masculino y femenino en las propiedades de su descendencia - su discusión es aún interesante como un ejemplo del método aristotélico, más que como una contribución a la ciencia actual. Con el aumento del conocimiento del desarrollo apareció gradualmente la idea de la preformación, según la cual el huevo fecundado contiene las partes del individuo en desarrollo en miniatura - consistiendo el desarrollo en el desplegado de esas partes de una forma similar al desarrollo de una flor a partir de un capullo. En su forma más extrema, esto llevó a la conclusión de que cada huevo contenía también representantes en miniatura de los huevos de todos los posibles descendientes futuros.

Con el desarrollo de ideas más claras sobre la fecundación, surgieron dos escuelas: los "ovistas" que creían que las partes preformadas estaban contenidas en el huevo sin fecundar y que simplemente se activaban con el esperma, y los "espermistas" que creían que el espermatozoide era un animálculo completo al que simplemente alimentaba el huevo.

C. F. Wolff (1759) inició una respuesta frente a estas ideas. Wolff consideró que el huevo fecundado era una estructura relativamente homogénea, a partir de la cual las partes del embrión se desarrollaban *de novo*. Esta idea, conocida como epigénesis, estaba más de acuerdo con las observaciones directas de los embriólogos y evitaba algunos de los absurdos a los que se llegaba con el preformacionismo. Llegó a ser el pensamiento dominante de los embriólogos. También se ajustaba más fácilmente con la teoría celular y con los resultados experimentales de los hibridadores.

Las viejas ideas implicaban la existencia de desigualdades entre los padres en la determinación de las propiedades de su descendencia; por ejemplo, que la forma era determinada por la madre, y el color por el padre. De hecho, yo he encontrado tales ideas entre algunos mejoradores de plantas aficionados.

Kölreuter (1761-1766) parece haber sido el primero en llevar a cabo cruzamientos recíprocos sistemáticos, y en haber concluido que los dos parentales contribuían igualmente a las características de su descendencia. Esta conclusión fue confirmada por la mayor parte de los hibridadores de plantas que le siguieron (véase Capítulo 1), pero fue rechazada por una gran parte de los zoólogos.

Podría suponerse que los zoólogos se vieron influenciados en un principio por las diferencias, discutidas con frecuencia, entre la mula y el burdégano - los resultados de los cruzamientos recíprocos entre el caballo y el asno. Los burdéganos son raros, y yo no he sido nunca capaz de encontrar una descripción satisfactoria de ellos. El único supuestamente burdégano que yo he visto en mi vida me impresionó por tratarse simplemente de una mula pequeña - y el tamaño pequeño es la única peculiaridad reconocida por todos. Esto puede deberse a que tienen una madre más pequeña; también es probable que normalmente sean la descendencia de individuos más pequeños y de inferior calidad de las dos especies parentales, ya que normalmente su origen es fortuito.

En una época posterior, los zoólogos se vieron influenciados indudablemente por el estudio de embriones híbridos de animales marinos, especialmente híbridos interespecíficos en erizos de mar. A veces, en estos casos los efectos del esperma extraño no son aparentes de forma inmediata, y el embrión híbrido inicia su desarrollo según el plan materno. A menudo, los embriones tardíos de cruzamientos recíprocos no son distinguibles (Boveri, 1892, 1903; Driesch, 1896, 1898). Estos autores concluyeron que hasta cierto punto el desarrollo está controlado enteramente por el citoplasma del huevo - aunque Boveri más tarde se dio cuenta de que esta especificidad citoplásmica podría estar bajo el control de los cromosomas de la madre. Sin embargo, otros concluyeron que el plan básico general del desarrollo no está sometido a determinación cromosómica. Como Loeb (1916, 1919) lo expresó, el "embrión en bruto" está determinado sólo por el citoplasma, o como indicó Conklin (1918), "somos vertebrados porque nuestras madres fueron vertebrados y produjeron huevos con patrón de vertebrado; pero el color de nuestra piel y pelo y ojos, nuestro sexo, estatura y peculiaridades mentales fueron determinados tanto por el esperma como por el huevo del que procedimos.

La sugerencia de que el citoplasma materno en tales casos puede estar determinado por los genes cromosómicos de la madre recibió apoyo experimental del trabajo de Toyama (1912) sobre el color de la serosa embrionaria en el gusano de seda, y más claramente en el caso del caracol *Limnaea* (Boycott y Diver, 1923; Sturtevant, 1923). En este organismo la concha puede girar de forma dextrorsa o sinistrorsa, siendo los dos tipos, imágenes especulares exactas una de otra. Resultó que la diferencia se debe a un único par de alelos, siendo dominante el dextrorso; pero la dirección de giro está determinada no por la constitución del individuo sino por la de su madre. Así, por ejemplo, un individuo heterocigoto, cruzado como hembra (estos animales son hermafroditas) con otro de una línea pura sinistrorsa, producirá sólo descendencia dextrorsa, incluso

aunque la mitad de esos individuos no sean portadores del gen para el giro dextrorso. Así pues, el destino del huevo está determinado, antes de la formación del cuerpo polar y de la fecundación, por los genes de la madre. La naturaleza del giro está visiblemente determinada muy pronto en el desarrollo; los dos tipos pueden distinguirse por la forma en que se produce la segunda división tras la fecundación; pero la relación de imagen especular persiste durante toda la vida del animal.

El caso, en parte similar, del color del contenido de los granos de polen estudiado por Correns ya ha sido descrito en el Capítulo 5. Se conocen muchos otros casos; por ejemplo, el gen que afecta al sexo en *Drosophila neorepleta*, descrito en el capítulo 13. En algunos de ellos, la naturaleza materna de los híbridos se debe a que algunos o todos los cromosomas procedentes del padre no se mantienen en el citoplasma extraño (Baltzer, 1909; Godlewski, 1911).

Hay otro grupo de características heredadas de forma materna que tiene una naturaleza diferente, a saber, ciertos defectos de los cloroplastos en las plantas. En muchas plantas hay genes cromosómicos normales que afectan al pigmento verde, que dan resultados mendelianos normales, generándose segregaciones con plántulas blancas o verde pálido en las proporciones normales. Uno de ellos, en *Antirrhinum*, ya se ha descrito (Capítulo 8) como el primer gen letal claramente demostrado (Baur, 1907, 1908).

En muchas plantas hay líneas en las que las hojas y tallos son variegados con respecto al color de la clorofila; algunos de ellos se comportan de forma diferente. El primer caso claro de herencia materna en tales líneas fue comunicado por Correns (1909) en *Mirabilis*. En una línea de esta planta las hojas tienen manchas irregulares verde oscuro y blanco amarillento, debiéndose la diferencia al color de los plastos individuales. En las fronteras entre las dos áreas hay algunas células que contienen los dos tipos de plastos. El patrón es tan irregular que algunas ramas son completamente verdes y otras son completamente blancas. Correns usó flores de tales ramas uniformes y encontró que las semillas de las flores situadas en ramas completamente verdes daban descendencia sólo verde, sin importar el origen del polen utilizado; las de ramas completamente blancas daban plántulas blancas, de nuevo sin importar el origen del polen utilizado; las flores de ramas variegadas daban semillas que producían plántulas verdes, variegadas o verdes ya fuera tras la autofecundación o mediante cruzamiento con plantas enteramente verdes. Así pues, evidentemente, los plastos actúan como si ellos o sus precursores fueran cuerpos que se autoreplican, sin que sus propiedades se vean afectadas por los genes cromosómicos.

Ya se habían obtenido resultados similares por Baur (1908) en una línea variegada de *Pelargonium*, pero este caso estaba complicado por la transmisión de algunos plastos a través del polen. En la literatura inicial, los ejemplos más instructivos de este tipo de herencia fueron, quizá, los descritos en *Oenothera* por Renner (1922, 1924). Ahí se demostró de manera bastante concluyente que el color de los cloroplastos está determinado por la interacción de las propiedades inherentes de los plastos precursores y de los genes cromosómicos presentes en el individuo, con cada uno de esos componentes manteniendo y transmitiendo sus potencialidades independientemente del otro, y por tanto del fenotipo particular de la planta en la que están presentes.

Imai (1928) resumió los resultados en cebada que fueron publicados en japonés por So en 1921. Hay un gen recesivo para la variegación de la clorofila, que evidentemente produce su fenotipo característico induciendo mutaciones en cloroplastos ocasionales, originándoles a ellos, y a los plastos que descienden de ellos, la pérdida de su color verde.

Una situación similar en el maíz fue estudiada en detalle por Rhoades (1943, 1950, y posteriores). Hay un gen recesivo conocido como "iojap", descrito por Jenkins en 1924, que origina rayas blancas en las hojas. Rhoades mostró que los plastos blancos en las áreas no coloreadas se transmitían como tales, incluso en ausencia del gen iojap. Había descrito previamente una línea "androestéril", en la que esta propiedad se transmitía a toda la descendencia de plantas androestériles cuando éstas se usaban como parentales femeninos; pero cuando las pequeñas cantidades de polen fértil se usaban con plantas normales, no había descendencia androestéril. En 1950 mostró que esta condición se inducía regularmente en parte de la descendencia de plantas homocigóticas iojap y que se heredaba también maternalmente incluso en ausencia del gen iojap.

Así pues, se trata de un gen mendeliano recesivo que induce cambios mutacionales permanentes en dos propiedades heredadas de forma materna (las dos mutaciones son independientes, ya que ocurren en líneas celulares diferentes). Se cree que la esterilidad masculina depende de un defecto mitocondrial, y los plastos son aparentemente orgánulos similares a las mitocondrias.

Por tanto, hay buenas evidencias de que los plastos contienen sus propios genes²⁵, y claras indicaciones de que al menos a algunos elementos identificados como mitocondrias les pase lo mismo. Debe destacarse también que se ha descrito la existencia de herencia materna estricta en muchos organismos para caracteres que no están

²⁵ El germen de esta idea fue expresado por de Vries en 1889.

obviamente relacionados con los plastos - entre los que cabe señalar el tamaño de la flor y otras características en *Epilobium* por Michaelis (1943 y posteriores), para numerosos caracteres en musgos por von Wettstein (1925 y posteriores), y para la velocidad de crecimiento en levadura (*Ephrussi*) y en *Neurospora* (Mitchell). Muy recientemente se ha descubierto que hay DNA en los plástidos y al menos en algunas mitocondrias (revisión por Gibor y Granik, 1964, *Science* 145:890-897). Por tanto, debe suponerse que esos orgánulos contienen genes de la misma naturaleza que los de los cromosomas.

Los zoólogos a veces se sienten inclinados a comparar a los cloroplastos con las algas simbiotes intracelulares que se encuentran en algunos animales. Como se sabe, en *Hidra viridis* esos cuerpos se transmiten a través de los huevos, y en un principio se creyó que eran cloroplastos. Supuestamente, fueron separados del hospedador y fueron cultivados *in vitro* por Beijerinck (1890), quien los identificó como las bien conocidas algas verdes de vida libre, *Chlorella vulgaris*. Whitney (1907) extrajo las algas de *Hydra* por tratamiento con glicerina y encontró que los individuos sin algas podían mantenerse vivos y podían reproducirse asexualmente; sin embargo, fue incapaz de reinfectarlos. Recientemente, Siegel ha reportado resultados similares con *Paramecium bursaria* y ha sido capaz de infectar líneas sin algas con líneas de *Chlorella* de vida libre que no habían tenido una previa asociación conocida con *Paramecium*.

Se han encontrado otros agentes intracelulares que son infectivos y que también se transmiten de forma materna. Aparentemente, el primero de ellos en demostrarse fue el organismo responsable de la Fiebre de Tejas en el ganado vacuno. Este organismo se transmite por una garrapata, que lo ingiere con la sangre de un animal infectado y lo transmite al parasitar a otro animal. Fue demostrado por Theobald Smith y Kilbourne (1893) que una garrapata hembra infectada transmite el organismo a su descendencia, la cual puede infectar al ganado al que parasita por primera vez. Se ha visto que otros organismos que producen enfermedades, como la *Rickettsia* de la fiebre "Rocky Mountain Spotted" en el hombre, puede transmitirse a través de los huevos de garrapatas, haciendo que la descendencia sea infectiva incluso sin haber tenido ningún contacto previo con un hospedador infectado.

Se conocen otros tipos de agentes infectivos que se transmiten a la descendencia a través de muchas generaciones. Son ejemplos: "Kappa" en *Paramecium*, que es responsable de la producción de una sustancia tóxica para los animales no infectados (Sonneborn, Preer y otros); un agente responsable de la sensibilidad al CO₂ en *Drosophila* (L'Heritier y otros); una espiroqueta en *Drosophila* que mata a la descendencia masculina (Poulson y Malogolowkin); la "sustancia de la

leche" en el ratón que se transmite de madre a descendencia a través de la leche y que conduce a la formación de tumores de pulmón en la hembra adulta (Little y Bittner); y los bacteriófagos atemperados que ahora se están estudiando activamente. Estos últimos agentes constituyen una transición a los "agentes infectivos" responsables de la transformación y la transducción en bacterias - que son temas que se conocen de forma demasiado reciente para ser discutidos aquí.

La Genética del Hombre

En muchos aspectos, el hombre es muy inapropiado como objeto para el estudio de la genética. Las familias son demasiado pequeñas para determinar proporciones fiables, no pueden hacerse los cruzamientos prueba que deseamos, y a menudo no es posible estudiar mas de unas pocas generaciones con cualquier propósito particular. Sin embargo, las implicaciones sociales de la genética humana son tan grandes que el sujeto debe ser investigado; y el material tiene algunas ventajas reales. No hay otro organismo del que tengamos una información tan extensa y detallada sobre su anatomía, desarrollo, bioquímica, fisiología, patología, evolución, y estadística poblacional. Estas ventajas han conducido, de hecho, a importantes avances en genética básica derivados del estudio del material humano, entre los que cabe destacar los grupos sanguíneos (véase Capítulo 15) y la bioquímica de las variantes de hemoglobina.

El estudio sistemático de la genética del hombre comenzó antes de la era mendeliana con el trabajo de Francis Galton, iniciado en 1865; los resultados más conocidos de su trabajo son los libros *Hereditary Genius* (1869) y *Natural Inheritance* (1889).

Después de 1900 se acumuló un gran cuerpo de información sobre la herencia mendeliana de una larga serie de condiciones aberrantes en el hombre, empezando con la publicación de Farabee sobre la braquidactilia (dedos cortos) en 1905.

En 1902, Garrod y Bateson sugirieron que la alcaptonuria se debe a un solo gen recesivo, pero la evidencia no pareció concluyente hasta que Garrod reportó sus resultados sobre familias adicionales en 1908. este caso ilustra una de las dificultades en el estudio de la genética del hombre, a saber, la dificultad de encontrar un número adecuado de familias críticas.

Es importante que se documenten los casos de los que se supone que tienen herencia mendeliana en el hombre, de tal manera que puedan ser comprobados por otros investigadores y, si son válidos, puedan incorporarse en estudios de posible ligamiento y de cuestiones antropológicas. Sin embargo, hay una tendencia desafortunada a aceptar casos como totalmente establecidos cuando la evidencia es tan débil que no serían considerados concluyentes en ningún otro organismo que no fuera el hombre. Mi propia experiencia en el campo puede citarse como ejemplo. Alrededor del 70 por ciento de las personas de ascendencia europea son capaces de enrollar los extremos laterales de la lengua, mientras que el restante 30 por

ciento son incapaces de hacerlo. En 1940 yo sugerí que esta diferencia se debe a un único par de alelos (siendo dominante la capacidad de enrollar la lengua), aunque estaba claro que algunas personas eran capaces de aprender a hacerlo y que había algunos pedigríes discordantes. En 1952 Matlock mostró que había una alta frecuencia de discordancia entre los dos miembros de pares de gemelos idénticos, de tal forma que incluso si el componente heredado es real (lo cual no está claro), habría suficiente influencia no genética para hacer que el carácter no sea útil como marcador genético. Sin embargo, me siento avergonzado de verlo citado en algunos libros actuales como un caso mendeliano claramente establecido.

A pesar de esas dificultades, se ha construido gradualmente una larga lista de diferencias mendelianas más o menos claras, que en gran medida tienen que ver con defectos relativamente raros o con variaciones bioquímicas menos obvias tales como grupos sanguíneos, tipos de hemoglobina, o variación en la composición de la orina.

Estos casos han sido importantes en la comprensión de los componentes genéticos de algunas enfermedades y también han sido ocasionalmente útiles en el diagnóstico. Principalmente debido a estas razones, muchas Facultades de medicina tienen ahora departamentos de genética médica y se han publicado varios libros de texto sobre el tema. Los casos bien definidos también han tenido importancia en antropología física (los inicios de esta aplicación se describieron en el Capítulo 15).

Las diferencias humanas más obvias y familiares, tales como la estatura, la forma y color del pelo, color de ojos, color de la piel, destreza frente a zurdera, o patrones de huellas dactilares, aunque obviamente heredadas, son difíciles de analizar. En otros mamíferos, el color del pelo y el de los ojos son unas de las características heredadas mejor comprendidas, pero en el hombre hay tantos intermedios que el análisis es difícil. El pelo rojo y los ojos azules se citan a menudo como debidos a genes recesivos, y es posible que lo sean, pero en ambos casos la clasificación es frecuentemente incierta, y si uno depende de las descripciones populares normales, aparecerán observaciones contradictorias.

Aún más difíciles de analizar son las propiedades mentales, y obviamente esas son las características humanas que tienen el mayor interés y la mayor importancia para la sociedad. A nivel sensorial, hay diferencias mendelianas bien establecidas que deben tener efectos indirectos en el comportamiento - tales como la sensibilidad al gusto, la ceguera nocturna, o la ceguera a los colores. Como yo soy parcialmente ciego a los colores, siento cierta prevención con algunos efectos de mi insensibilidad relativa al color rojo. Las puestas

de Sol o los colores del desierto son claramente menos fuente de satisfacción estética para mí que para la mayor parte de la gente, y reconozco tal mal la rojez producida por la inflamación que nunca hubiera tenido éxito como médico practicante.

En el otro extremo, hay casos establecidos de forma más o menos clara que se refieren a condiciones mentales graves - cosas tales como la corea de Huntington (Huntington, 1872, y muchas referencias post-mendelianas) y la fenilcetonuria (Fölling, 1934; Penrose, 1935; Fölling, Mohr y Ruud, 1945).

Es el rango situado entre esos extremos lo que es a la vez lo más interesante y lo más difícil de analizar. Uno de los primeros intentos fue hecho por Galton. Él fue el responsable de la expresión "nature vs. nurture" en la determinación de las características humanas, aunque es probable que asumiera que sus lectores reconocieran a Shakespeare como la fuente de la expresión (en *La Tempestad*, a propósito de lo que originó las propiedades de Calibán). Galton (1869) coleccionó una serie de pedigríes que mostraban la concentración de tipos particulares de características excepcionales en familias particulares, tales como músicos en la familia Bach. Minimizó el efecto de la tradición familiar y concluyó que el resultado se debía mayoritariamente a la herencia biológica, a pesar de un caso que señaló pero al que no dio importancia. En la familia romana de los Escipiones hubo una extraordinaria concentración de generales y oradores, pero uno de ellos (Escipión Emiliano) "no fue Escipión de sangre" sino que fue un hijo adoptado, lo que sugiere (aunque no a Galton) la importancia de la tradición familiar en lugar de la composición genética.

Este mismo enfoque fue el que siguió más tarde Davenport (*Heredity in Relation to Eugenics*, 1911). En este trabajo hay una descripción de la familia Tuttle-Edwards de New Haven, de la que descienden dos presidentes y un vicepresidente de los Estados Unidos, seis rectores (college presidents), y otros notables; y de los Lee de Virginia, que tuvieron dos generales y varias figuras políticas. Le siguen descripciones de las familias Jukes y Kallikak, con sus deprimentes procesiones de prostitutas, rateros, borrachos y pobres. Aquí, de nuevo, hay muy poco o ningún reconocimiento en esos ejemplos de la extraordinaria importancia del entorno familiar que da como resultado la existencia de oportunidades o de falta de oportunidades. Seguramente Davenport debe haber entendido que un potencial rector, o un miembro de la legislatura de Virginia, nacido en una familia Jukes no hubiera tenido la posibilidad de realizar esas potencialidades - pero el libro no toca este aspecto.

Una Historia de la Genética

Desde 1900 se han expresado opiniones similares por parte de oros biólogos - entre los que se incluyen algunos que fueron más refinados que Davenport. A continuación se indican dos ejemplos:

Bateson (1912, "Biological Fact and the Structure of Society", Herbert Spencer lecture, Oxford):

¡Qué duro es darse cuenta del polimorfismo del hombre! Piense en las variantes que designa el mundo, simplemente en su aplicación a una pequeña sociedad como la nuestra, y en las diferencias genéticas naturales que nos dividen en tipos y líneas - acróbatas, actores, artistas, clérigos, granjeros, trabajadores, abogados, mecánicos, músicos, poetas, marineros, hombres de ciencia, sirvientes, soldados y viajantes. Piense en la diversidad de sus experiencias de vida. Cómo pocos de ellos podrían intercambiar partes de uno con otro. Muchos de esos tipos, incluso en las presentes condiciones, están diferenciados en distintas líneas ... Yo nunca dejo de asombrarme con el hecho de que las castas más divergentes de la humanidad civilizada son capaces de cruzarse entre ellas y de producir descendencia fértil a partir de tales cruzamientos. Sólo este hecho paradójico nos impide considerar las numerosas clases existentes, incluso dentro de los ingleses, como especies diferentes el sentido completo del término.

Darlington (1935, *The Facts of Life*): "En Inglaterra, por ejemplo, no es la falta de investigación lo que limita la producción de alimento sino la falta de condiciones genéticas de una gran parte de los granjeros propietarios, esos ocupantes asegurados por la legalidad que están organizados para conseguir que mejores hombres se mantengan alejados de sus propiedades".

Estas opiniones extremas no han permanecido sin desaprobación. Especialmente entre los antropólogos (en gran medida bajo la influencia de Boas) y entre los psicólogos ha habido una fuerte tendencia a minimizar los efectos de la composición genética en el comportamiento humano. Que yo sepa, la afirmación más extrema de esta postura es la de Watson (1925, *Behaviorism*): "En el caso del hombre, todos los individuos sanos ... empiezan siendo *iguales*. Aparecen palabras muy parecidas en nuestra famosa Declaración de Independencia. Los firmantes de tal documento estaban más cerca de la verdad de lo que podría esperarse, considerando su profunda ignorancia de la psicología. Habrían sido estrictamente precisos si se hubiera insertado "al nacer" después de la palabra iguales".

Una gran parte de las discusiones sobre esta cuestión se han producido a nivel emocional, debido a que la evidencia objetiva sin ambigüedades es muy difícil de obtener. En gran medida, los proponentes extremos de la determinación genética han tendido a ser políticamente conservadores con sus opiniones básicamente enraizadas en el sistema de castas del feudalismo, mientras que los abogados extremos del control ambiental han tendido a representar

una filosofía política más derivada del igualitarismo de la Revolución Francesa.

Verdaderamente, el enfoque más efectivo de esta cuestión fue iniciado por Galton (1883, *Inquiries into Human Faculty*). En una serie de estudios sobre pares de gemelos, reconoció que los había de dos clases, "similares" y "disimilares", y concluyó que surgen, respectivamente, de un único huevo fecundado y de dos huevos fecundados independientemente. Esta conclusión ha sido confirmada posteriormente mediante evidencia embriológica y por numerosos estudios genéticos; los dos tipos se denominan normalmente monozigóticos (o idénticos) y dizigóticos (o fraternos). Galton dijo que ofrecían una oportunidad para analizar la importancia relativa de la herencia y el ambiente (*nature and nurture*), ya que los monozigóticos deberían ser iguales en su constitución genética, mientras que los dizigóticos no deberían ser más parecidos entre sí que los hermanos normales. Llevó a cabo algunos tests sobre propiedades mentales y concluyó que los monozigóticos eran, de hecho más parecidos en atributos del comportamiento.

El siguiente paso fue dado por Muller (1925). Encontró un par de gemelos monozigóticos que habían sido separados en una edad muy temprana y criados en diferentes familias. Les dio una serie de tests psicológicos, y encontró que eran bastante similares. Este método fue ampliamente extendido por Newman, Freeman, y Holzinger (1937). Encontraron una serie considerable de tales monozigóticos separados (veinte) y, como control, llevó a cabo los mismos tests en una serie de monozigóticos, y también de dizigóticos, criados juntos. El libro tiene una lectura fascinante - especialmente las historias personales detalladas - pero los autores admitieron con desilusión que los resultados no fueron concluyentes. Estudios más tardíos realizados con otras series también han sido bastante desilusionantes, aunque no cabe duda de su importancia. Entre las dificultades encontradas deben mencionarse la incertidumbre sobre lo que los tests psicológicos están midiendo exactamente, las diferentes edades a las que las separaciones tuvieron lugar en las distintas parejas, la inexactitud de la suposición tácita en la que se basa en parte el análisis de que los hermanos criados juntos están expuestos a efectos ambientales idénticos, y la circunstancia de que los gemelos separados generalmente se crían en familias bastante parecidas (nunca fue uno de ellos educado como un Lee y su gemelo como un Jukes). De cualquier forma, estos estudios han convencido a los estudiantes más imparciales de que hay un apreciable componente heredable en la determinación de las diferencias mentales humanas.

Las dificultades del estudio objetivo de las diferencias mentales alcanzan su máximo en el caso de las diferencias raciales. Si se

admite que hay diferencias individuales heredadas, entonces en términos generales debe concluirse que hay diferencias estadísticas entre razas. Si uno está inclinado a considerar que el origen de las diferencias mentales individuales es ampliamente genético, entonces es posible que considere que las diferencias culturales observadas (o imaginadas) entre razas están determinadas genéticamente y que concluya que algunas razas (incluyendo inevitablemente aquella a la que pertenece) son inherentemente superiores. Por lo general, los ejemplos extremos de esta actitud no han sido instruidos en la ciencia; el ejemplo más terrible es Hitler, por supuesto, pero fue precedido por muchos escritores pseudo-científicos (como Gobineau, Houston, Chamberlain, y Madison Grant), la mayor parte de los cuales se habrían quedado horrorizados con los métodos de Hitler. Sin embargo, ha habido biólogos con algunos conocimientos de genética que se han inclinado en esa dirección. Como el racismo es una palabra fea, quizá es más educado (y ciertamente más agradable para el escritor) el no nombrarla.

Galton fue uno de los primeros en sugerir la posibilidad de mejorar genéticamente las poblaciones humanas; introdujo la palabra *eugenesia* para designar este campo de estudio y planificación. Hay dos formas de enfocar la eugenesia, que han sido descritas como "negativa" y "positiva". La primera propone disminuir o eliminar los defectos hereditarios más extremos - físicos y mentales - y la segunda propone incrementar el número de individuos mejores, y por tanto hacer posible la producción de individuos aún mejores. Los dos enfoques, especialmente el positivo, están basados en el evidente éxito de los mejoradores de animales y plantas en la mejora de las poblaciones con las que ellos trabajan.

Se estima que alrededor del 4 por ciento de los nacimientos humanos tienen defectos apreciables que pueden ser detectados en la infancia - algunos de ellos muy serios y otros mucho menos, algunos de ellos remediabiles y otros no. También se estima que quizá alrededor de la mitad de esos defectos tienen un origen claramente genético. Si fuera posible eliminarlos impidiendo su nacimiento, sería obviamente una gran ventaja para la sociedad en términos económicos y, especialmente, en términos humanitarios.

En los primeros días del mendelismo, había mucha gente que pensaba que este objetivo podría alcanzarse de forma bastante simple, pero a medida que ha ido aumentando el conocimiento esta esperanza se ha visto en gran parte frustrada. La clase de defectos más fácil de eliminar debería ser la de los dominantes, pero resulta que muchos de los más serios de tales defectos no aparecen hasta que la edad reproductiva ha pasado ampliamente (el ejemplo típico es la corea de Huntington). Presumiblemente aquellos que aparecen

antes en la vida han sido eliminados, en su mayor parte, por la selección natural. Cualquier disminución apreciable en la incidencia de los defectos recesivos dependería de la detección de los portadores heterocigotos - lo que normalmente no es posible. También se ha extendido la idea de que, en algunos casos, la heterocigosis para un gen particular puede conferir una ventaja (al menos bajo ciertas condiciones) incluso si en homocigosis es muy desventajosa. El mejor ejemplo de este tipo es la anemia falciforme en el hombre. La homocigosis para este gen produce el serio defecto del cual deriva el nombre; pero fue demostrado por Allison (1954) que la heterocigosis para este gen confiere una resistencia considerable a la malaria y por eso tiene ventaja selectiva en los sitios en los que la malaria es prevalente. No está claro con qué frecuencia aparece este tipo de relación, pero el que sea posible sugiere que debe tenerse cuidado en cualquier intento de eliminar recesivos indeseados. Haldane ha resaltado un aspecto más, a saber, que un recesivo que interfiera con la fertilidad del individuo puede mantenerse en la población en gran medida por mutación recurrente y por tanto no puede ser eliminado por selección artificial, aunque pueda reducirse su frecuencia.

La eugenesia positiva parece ser incluso más difícil, por varias razones. Es evidente que los mejoradores animales han producido, mediante selección a partir de poblaciones mezcladas, muchas variedades razonablemente uniformes, que poseen características deseadas y que incluyen muchos individuos más extremos en esos aspectos que cualquiera de los que forman parte de la población original. No hay razón para dudar de que puedan obtenerse resultados similares con las poblaciones humanas. Pero hay una serie de obvias dificultades - de las cuales la más grande es: ¿Quién establece los objetivos? ¿Quién desempeña la función equivalente al mejorador animal, estableciendo la base de la selección? Obviamente nadie en su sano juicio querría que Hitler tuviera este poder y responsabilidad, y la mayor parte de nosotros estaríamos de acuerdo con Bateson en desconfiar incluso de un comité de Shakespeares.

Consideraciones Generales

Existe una idea generalizada de que los descubrimientos científicos son más o menos inevitables, y de que hay poca diferencia en cuanto a si un individuo hace o no un descubrimiento en un momento dado: si el tiempo no está maduro para ese descubrimiento, no será comprendido y tendrá muy poco o ningún efecto en los acontecimientos futuros; si el tiempo está maduro, entonces algún otro, inevitablemente, hará enseguida el descubrimiento.

La historia del mendelismo es uno de los ejemplos citados con frecuencia en este contexto. Según esa interpretación, el artículo de Mendel no fue comprendido en 1866 porque el tiempo no estaba maduro; en 1900, cuando el tiempo estuvo maduro, los principios fueron descubiertos independientemente por tres personas distintas. Para mí, esta explicación me parece enormemente simplificada - aunque debe admitirse que el desarrollo del tema probablemente habría sido muy parecido, incluso en las fechas, si el trabajo de Mendel no se hubiera escrito nunca.

Es verdad que el artículo estaba adelantado para su tiempo, pero no era difícil de entender, y parece improbable que hubiera permanecido sin apreciar durante tanto tiempo si hubiera aparecido en una revista menos oscura, o si el propio Mendel hubiera publicado los casos siguientes que comunicó en sus cartas a Nägeli. Debe recordarse que el fracaso de Nägeli en la apreciación del artículo puede compararse con el fracaso de Pearson en 1904. Los dos fueron grandes personalidades, y los dos estaban estudiando activamente la herencia, pero a los dos, los resultados de Mendel les parecieron casos triviales que tenían que ver con algunos caracteres superficiales, obviamente ni útiles ni esclarecedores para ninguna teoría general de la herencia. De aquí no se deduce que ningún biólogo fuera capaz de apreciar el artículo si lo hubiera visto antes de 1900 - anteriormente he sugerido que Galton, por ejemplo, muy probablemente hubiera podido entenderlo.

En cuanto al descubrimiento simultáneo en 1900, he señalado en el Capítulo 4 que parece probable que el descubrimiento independiente fuera el encontrar el artículo de Mendel, y que el descubrimiento real de los principios sin el conocimiento del trabajo de Mendel se llevó a cabo sólo una vez - por Correns - e incluso en ese caso no es posible asegurar hasta qué punto entendió los principios claramente antes de que leyera a Mendel.

En conexión con la idea de la inevitabilidad de los descubrimientos científicos, parece necesario profundizar en el significado de la expresión "cuando el tiempo está maduro". El estado del conocimiento en una época determinada es obviamente el resultado de esfuerzos intelectuales individuales y escasamente puede considerarse como algo inevitable. De hecho es diferente el que un descubrimiento se haga ahora o el año próximo, ya que el curso completo de los acontecimientos en el año en curso se altera por el descubrimiento; si no se hace ahora, existe la posibilidad de que el tiempo pueda estar pasado el año próximo, ya que la atención puede haberse enfocado hacia un campo muy diferente.

Hay otros ejemplos de fallo general en la apreciación de descubrimientos de primera línea en genética, y quizá merezca la pena examinar brevemente algunos de ellos. Quizá los ejemplos más significativos son el trabajo de Cuénot sobre alelos múltiples, el de Renner en *Oenothera*, y el de Garrod en genética bioquímica.

Estos trabajos fueron todos accesibles y fueron citados con frecuencia, y fueron todos ellos escritos por hombres de establecida reputación - sin embargo no fueron completamente entendidos y su importancia no fue considerada hasta varios años más tarde. Esta negligencia parece haber surgido en parte, en los tres casos, de la dificultad para entender la terminología utilizada. Los tres autores escribieron con un estilo simple y directo y sus ideas no fueron intrínsecamente difíciles de entender.

Cuénot usó un juego de símbolos para los genes que era heterodoxo y confuso, y pareció no darse cuenta de que el alelismo múltiple que demostró era inusual o inesperado. Renner estaba tratando con una situación compleja, y desarrolló una terminología útil y simple para describirla - con el resultado de que los últimos, maravillosos, claros e informativos artículos fueron ininteligibles a menos que se aprendiera uno antes esa terminología. Garrod trató de procesos bioquímicos, y pocos genetistas tenían una base suficiente en bioquímica como para querer hacer el moderado esfuerzo necesario para entender de lo que estaba hablando.

Mendel trabajó solo, y algunos de los genetistas más recientes también han sido bastante solitarios. Correns, por ejemplo, sentía inclinación a buscar nuevos materiales y nuevos problemas tan pronto como otros empezaban a trabajar en los problemas que le ocupaban a él. Johanssen fue también una persona bastante aislada. Pero se ha hecho cada vez más frecuente para los genetistas el trabajar colaborando estrechamente en grupos, una tendencia compartida con la mayor parte de las disciplinas científicas. El primero de tales grupos fue organizado por Bateson, inicialmente en Cambridge, y después en el John Innes Horticultural Institution. Este

grupo, al contrario que la mayor parte de los que le siguieron, usó una amplia variedad de materiales experimentales - gallinas, conejos, *Matthiola*, guisante, guisante de olor, *Primula*, y muchas otras especies. Sin embargo, fue un grupo en el que hubo una estrecha colaboración, con un gran intercambio de ideas y estimulación mutua. Las escuelas más recientes han tenido una mayor tendencia a concentrarse en especies particulares. Algunos ejemplos son: el grupo organizado por Castle en la Bussey Institution en Harvard, trabajando en roedores; el grupo de maíz de Emerson, inicialmente en Nebraska pero más especialmente después en Cornell; el grupo de *Drosophila* de Morgan en Columbia, y más tarde en el California Institute of Technology con ramificaciones en Texas, Indiana, De nuevo Columbia, Moscú, Edimburgo y otros sitios; el grupo de Beadle y Tatum de *Neurospora* en Stanford, y muchos grupos similares. Como regla general, la gente que trabaja en diferentes laboratorios en problemas similares están en estrecho contacto mediante la correspondencia, la residencia temporal en otras instituciones en régimen de intercambio, y los frecuentes simposios especializados.

El desarrollo de la genética es uno de los ejemplos más notables de interacción entre distintas disciplinas. Después de 1900, la primera de tales interacciones fue con la citología, que originó un desarrollo muy rápido de las dos áreas. Se produjeron interacciones posteriores con la estadística, la mejora práctica, la teoría de la evolución, la inmunología y la bioquímica. Todos estos casos originaron la utilización de nuevas ideas y nuevas técnicas, y rápidos avances - a veces espectaculares - en genética y en los otros campos implicados.

La historia de una ciencia es básicamente una historia de ideas y, como tal, yo la he tratado en gran medida desde un punto de vista biográfico. También es posible tratarla poniendo énfasis en el desarrollo de nuevas técnicas - en el caso de la genética, cosas tales como el estudio de los cromosomas, el empleo de métodos estadísticos, de irradiación, o de métodos bioquímicos - o en la introducción de nuevas clases de organismos que son especialmente favorables para el estudio de problemas particulares - tales como *Drosophila*, *Neurospora*, *Paramecium*, bacterias o bacteriófagos.

Apéndice A

Cronología

- circa 323 a.c. Aristóteles: naturaleza de la reproducción y la herencia; híbridos interespecíficos; describió *Drosophila*.
- 1676 Grew: sexo en plantas.
- 1677 Leeuwenhoek: vio espermatozoides animales.
- 1716 Mather: efectos de la polinización cruzada en el maíz.
- 1759 Wolff: epigénesis.
- 1761-1766 Kölreuter: inició el estudio sistemático de los híbridos en plantas.
- 1823-1846 Amici: fecundación en plantas con semillas.
- 1853 Thuret: observada la fecundación (en *Fucus*).
- 1859 Darwin: *Origin of Species*.
- 1866 Mendel: artículo en guisantes.
- 1868 Darwin: *Variation in Animals and Plants*.
- 1871 Miescher: "nucleína" (nucleoproteína).
- 1875 O. Hertwig: fecundación en el huevo de erizo de mar.
- 1881 Focke: referencia a Mendel.
- 1882-1885 Flemming, Fol, Strasburger, Van Beneden, Boveri, et al.: descrito el comportamiento cromosómico con cierto detalle.
- 1883 Roux: hipótesis sobre la función de la mitosis.
- 1883-1889 Weismann: teoría del germoplasma.
- 1889 Altmann: ácido nucleico
de Vries: *Intracellular Pangenesis*.
- 1894 Bateson: *Materials for the Study of Variation*.
- 1900 Correns, de Vries, Tschermak: redescubrimiento del artículo de Mendel, y confirmación de sus resultados.
- 1901 McClung: el cromosoma X como determinante del sexo.

Una Historia de la Genética

de Vries: *Die Mutationstheorie*.

- 1902 Bateson, Cuenot: mendelismo en animales.
Boveri: experimentos de polispermia y la individualidad de los cromosomas.
Correns: momento y lugar de la segregación.
- 1903 Levene: distinción química entre DNA y RNA.
Sutton: cromosomas y mendelismo.
- 1904 Cuénot: alelismo múltiple.
- 1905 Bateson y Punnett: ligamiento
Stevens, Wilson: relación de los cromosomas sexuales con la determinación sexual.
- 1906 Doncaster y Raynor: ligamiento con el sexo.
Lock: sugirió la relación entre el ligamiento y el intercambio de partes entre cromosomas homólogos.
- 1907 E. y E. Marchal, Lutz: poliploidía.
- 1907-1908 Baur: gen letal en *Antirrhinum*.
- 1908 Garrod: alcaptonuria y análisis genético del metabolismo.
Hardy, Weinberg: fórmula del equilibrio para poblaciones mendelianas.
Lutz: trisomía.
Nilsson-Ehle: interpretación de los genes múltiples.
- 1909 Correns: demostración de la herencia citoplásmica (plastos).
Janssens: hipótesis de los quiasmatipos.
Johannsen: *Elemente der exakte Erblchkeitslehre*.
- 1910 von Dungern y Hirszfeld: herencia de los grupos sanguíneos humanos ABO.
Morgan: ligamiento al sexo en *Drosophila*; recombinación entre genes ligados al sexo.
- 1911 Morgan: ligamiento entre genes ligados al sexo; magnitud del ligamiento debida a la proximidad dentro del cromosoma.
- 1912 Goldsmidt: intersexualidad en *Lymantria*.

Una Historia de la Genética

- 1912 Morgan: gen letal recesivo.
- 1913 Emerson y East: genes múltiples en maíz.
Sturtevant: mapas cromosómicos basados en el ligamiento.
- 1914 Bridges: citología y no-disyunción.
Renner: letales balanceados en *Oenothera*.
- 1915 Morgan, Sturtevant, Muller y Bridges: *The Mechanism of Mendelian Heredity*.
- 1916 Little y Tyzzer: genética de la susceptibilidad a los tumores transplantados.
- 1917 Winge: poliploidía.
- 1919 Castle: genes múltiples y selección.
Renner: letales polínicos en *Oenothera*.
- 1921 Bridges: triploidía, equilibrio génico, y determinación del sexo
- 1922 Cleland: anillos cromosómicos en *Oenothera*.
L. V. Morgan: attached-X en *Drosophila*.
- 1924 Haldane: análisis algebraico del efecto de la selección.
- 1925 Anderson: prueba del sobrecruzamiento posterior a la replicación.
Bernstein: interpretación de la serie alélica para los grupos sanguíneos humanos ABO.
Sturtevant: efecto de posición.
- 1926 Sturtevant: prueba genética de la inversión.
- 1927 Belling: interpretación de los anillos cromosómicos.
Landsteiner y Levine: grupos sanguíneos MN en el hombre.
Loeb y Wright: genética de la especificidad de los trasplantes en mamíferos.
Muller: inducción de mutaciones mediante rayos X.
- 1928 Griffith: transformación en *Pneumococcus*.
- 1930 Fisher: *Genetical Theory of Natural Selection*.

Una Historia de la Genética

- Todd: especificidad de los grupos sanguíneos en pollos.
- 1932 Wright: deriva genética y evolución.
- 1933 Heitz y Bauer, Painter: naturaleza de los cromosomas de las glándulas salivares.
- 1935 Ephrussi y Beadle: inicio de los trabajos sobre transplantes sobre colores de ojo en *Drosophila*.
Winge: reproducción sexual en levadura.
- 1937 Dobzhansky: *Genetics and the Origin of Species*.
Sonneborn: tipos de conjugantes en *Paramecium*.
- 1940 Butenandt, Weidel y Becker: la sustancia v^+ es kynurenina.
Landsteiner y Wiener: grupos sanguíneos Rh en el hombre.
- 1941 Beadle y Tatum: mutantes bioquímicos en *Neurospora*.
- 1944 Avery, MacLeod y McCarty: el agente transformante en *Pneumococcus* es DNA
- 1945 Lewis: inicio del estudio sobre pseudoalelismo.
Owen: grupos sanguíneos en gemelos en vacas.
- 1946 Hershey: recombinación en bacteriófagos.

Apéndice B

Pedigríes Intelectuales

Los siguientes diagramas se presentan con ciertas dudas, ya que verdaderamente están muy simplificados. En general, la intención ha sido mostrar las relaciones profesor-estudiante sin tener en cuenta las interacciones entre contemporáneos y de los estudiantes sobre sus profesores - cuya importancia ha sido con frecuencia muy evidente. Tampoco se han tenido en cuenta los efectos de contactos breves y las influencias a través de la lectura, en lugar de las relaciones personales. Finalmente, las relaciones están muy incompletas incluso para el objetivo deseado, y estoy seguro de que hay inexactitudes.

De cualquier modo, creo que podría ser interesante intentar dar una visión general de las distintas interrelaciones y una idea de la continuidad a través de las influencias personales - incluso de forma incompleta e imperfecta.

La información se deriva de muchas fuentes: biografías y otras relaciones publicadas, mi propio conocimiento personal, y la ayuda y consejo de numerosos amigos sobre sus propia formación y sobre la de otros a los que conocían.

Los diagramas son en su mayor parte auto-explicativos. Podrá verse que un mismo nombre aparece con frecuencia en varios sitios; esto se debe a un esfuerzo para mantenerlos en una forma relativamente simple. En un caso hay una serie de nombres entre paréntesis; esos son personas que vinieron como estudiantes postdoctorales, ya formados en otros sitios, al California Institute of Technology en donde fueron influenciados por el grupo mostrado.

Muchos nombres que muy bien podrían haber sido incluidos se han omitido para simplificar los diagramas; he tenido que ser bastante arbitrario en este tema.

Bibliografía

La siguiente lista de publicaciones no incluye todas las referencias citadas en el texto, sino que está diseñada para indicar los artículos más importantes en el desarrollo principal de la genética, además de algunas aportaciones que son, en sí mismas, fuentes útiles de citas de literatura. Un listado completo habría sido útil para un estudio profundo, pero eso parecería desproporcionado en relación con el resto de este libro. La selección realizada es, por desgracia, algo arbitraria.

- Allen, C. E. 1917. A chromosome difference correlated with sex in *Sphaerocarpos*. *Science*, 46: 466–467.
- Allison, A. C. 1954. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *Brit. Med. J.* (4857): 290–294.
- Anderson, E. G. 1925. Crossing over in a case of attached X chromosomes in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 10: 403–417.
- Aristotle. *Historia Animalium*. Translated by D'Arcy W. Thompson. 1910. Clarendon Press, Oxford (vol. 4, *The Works of Aristotle*). Original work, about 323 B.C.
- Aristotle. *De Generatione Animalium*. Translated by A. Platt. 1912. Clarendon Press, Oxford (vol. 5, *The Works of Aristotle*). Original work, about 323 B.C.
- Auerbach, C., and J. M. Robson. 1946. Chemical production of mutations. *Nature*, 157: 302.
- Avery, O. T., C. M. MacLeod, and M. McCarty. 1944. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *J. Exper. Med.* 79: 137–158.
- Balbani, E. G. 1881. Sur la structure du noyau des cellules salivaires chez les larves de *Chironomus*. *Zool. Anz.*, 4: 637–641, 662–666.
- Baltzer, F. 1909. Über die Entwicklung der Echiniden-bastarde. *Zeits. ind. Abst. Vererb.*, 5.
- Bateson, B. 1928. *William Bateson, Naturalist*. Cambridge Press, Cambridge. 473 pp.
- Bateson, W. 1894. *Materials for the Study of Variation*. The Macmillan Co., New York. 598 pp.
- Bateson, W. 1902. *Mendel's Principles of Heredity: A Defence*. University Press, Cambridge. 212 pp.
- Bateson, W. 1909. *Mendel's Principles of Heredity*. University Press, Cambridge. 396 pp.
- Bateson, W. 1916. The mechanism of Mendelian heredity (a review). *Science*, 44: 536–543.
- Bateson, W., and E. R. Saunders. 1902. Experimental studies in the physiology of heredity. *Reports to Evol. Comm. Royal Soc.*, 1.

160 pp.

- Bateson, W., E. R. Saunders, and R. C. Punnett. 1905. Experimental studies in the physiology of heredity. *Reports to Evol. Comm. Royal Soc.*, 2: 1–131.
- Bateson, W., E. R. Saunders, and R. C. Punnett. 1906. Experimental studies in the physiology of heredity. *Reports to Evol. Comm. Royal Soc.*, 3: 1–53.
- Baur, E. 1908. Untersuchungen über die Erblchkeitsverhältnisse einer nur in Bastardform lebensfähigen Sippe von *Antirrhinum majus*. *Zeits. ind. Abst. Vererb.*, 1: 124.
- Beadle, G. W., and S. Emerson. 1935. Further studies of crossing over in attached-X chromosomes of *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 20: 192–206.
- Beadle, G. W., and E. L. Tatum. 1941. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 27: 499–506.
- Beale, G. H. 1954. *The Genetics of Paramecium aurelia*. Cambridge Press, Cambridge. 179 pp.
- Belling, J. 1927. The attachment of chromosomes at the reduction division in flowering plants. *J. Genet.*, 18: 177–205.
- Belling, J. 1931. Chromomeres of lilaceous plants. *Univ. Calif. Publ. Botany*, 16: 153–170.
- Belling, J., and A. F. Blakeslee. 1924. The configurations and sizes of the chromosomes in the trivalents of 25-chromosome *Daturas*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 10: 116–120.
- Benzer, S. 1961. On the topography of the genetic fine structure. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 47: 403–415.
- Bernstein, F. 1925. Zusammenfassende Betrachtungen über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Zts. Abst. Vererb.*, 37: 237–270.
- Blakeslee, A. F., and A. G. Avery. 1937. Methods of inducing doubling of chromosomes in plants. *J. Hered.*, 28: 392–411.
- Bostian, C. H. 1935. Multiple alleles and sex determination in *Habrobracon*. *Genetics*, 24: 770–776.
- Boveri, T. 1902. Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. *Verh. phys.-med. Gesellsch. Würzburg*, 35: 67–90.
- Boveri, T. 1904. *Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns*. Fischer, Jena. 130 pp.
- Boycott, A. E., and C. Diver. 1923. On the inheritance of sinistrality in *Limnaea peregra*. *Proc. Roy. Soc.*, 95B: 207–213.
- Bridges, C. B. 1913. Nondisjunction of the sex chromosomes of *Drosophila*. *J. Exper. Zool.*, 15: 587–606.
- Bridges, C. B. 1916. Nondisjunction as proof of the chromosome theory of heredity. *Genetics*, 1: 1–52, 107–163.
- Bridges, C. B. 1921. Genetical and cytological proof of nondisjunction of the fourth chromosome of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 7: 186–192.

- Bridges, C. B. 1921. Triploid intersexes in *Drosophila melanogaster*. *Science*, 54: 252–254.
- Bridges, C. B. 1925. Sex in relation to chromosomes and genes. *Amer. Nat.*, 59: 127–137.
- Bridges, C. B. 1935. Salivary chromosome maps. *J. Hered.*, 26: 60–64.
- Bridges, C. B. 1938. A revised map of the salivary gland X-chromosome. *J. Hered.*, 29: 11–13.
- Bridges, C. B. and P. N. Bridges. 1939. A new map of the second chromosome. *J. Hered.*, 30: 475–477.
- Bridges, C. B., and T. H. Morgan. 1919. The second-chromosome group of mutant characters. *Carn. Inst. Wash.*, publ. 278: 123–304.
- Bridges, C. B., and T. H. Morgan. 1923. The third-chromosome group of mutant characters of *Drosophila melanogaster*. *Carn. Inst. Wash.*, publ. 327, 251 pp.
- Butenandt, A., W. Weidel, and E. Becker. 1940. Kynurenin als Augenpigmentbildung auslösendes Agens bei Insekten. *NaturWiss.*, 28: 63–64.
- Carothers, E. E. 1913. The Mendelian ratio in relation to certain Orthopteran chromosomes. *J. Morph.*, 24: 487–511.
- Caspari, E. 1933. Über die Wirkung eines pleiotropen Gens bei der Mehlmotte *Ephestia Kühniella*. *Arch. Entw.-mech.*, 130: 352–381.
- Castle, W. E. 1903. The laws of heredity of Galton and Mendel and some laws governing race improvement by selection. *Proc. Amer. Acad. Arts Sci.*, 39: 223–242.
- Catcheside, D. G. 1947. The *P*-locus position effect in *Oenothera*. *J. Genet.*, 48: 31–42.
- Chetverikov, S. S. 1926. (Russian, text in *Zhurn. Exp. Bio.*, A2: 3–54.) Translated, 1961. On certain aspects of the evolutionary process from the standpoint of modern genetics. *Proc. Amer. Philosoph. Soc.*, 105: 167–195.
- Clausen, R. E., and T. H. Goodspeed. 1925. Interspecific hybridization in *Nicotiana*. II. *Genetics*, 10: 278–284.
- Cleland, R. E. 1923. Chromosome arrangements during meiosis in certain *Oenotheras*. *Amer. Nat.*, 57: 562–566.
- Cleland, R. E., and A. F. Blakeslee. 1931. Segmental interchange, the basis of chromosomal attachments in *Oenothera*. *Cytologia*, 2: 175–233.
- Correns, C. 1900. Untersuchungen über die Xenien bei *Zea Mays*. *Ber. deutsch. botan. Gesellsch.*, 17: 410–418.
- Correns, C. 1900. G. Mendels Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde. *Ber. deutsch. botan. Gesellsch.*, 18: 158–168. Translated, 1950, in *The Birth of Genetics*. Suppl. *Genetics*, 33–41.

- Correns, C. 1902. Über den Modus und den Zeitpunkt der Spaltung der Anlagen bei den Bastarden vom Erbsen-Typus. *Botan. Zeitg.*, 60, II, 5/6: 65–82.
- Correns, C. 1905. Gregor Mendels Briefe an Carl Nägeli, 1866–1873. *Abh. math-phys. Kl. Kön. Sächs. Gesellsch. Wiss.*, 29: 189–265. Reprinted in *Carl Correns, Gesammelte Abhandlungen*. F. von Wettstein, ed., Springer, Berlin. Translated, 1950, in *The Birth of Genetics*. Suppl. *Genetics*, 1–29.
- Correns, C. 1909. Vererbungsversuche mit blass (gelb) grünen und buntblättrigen Sippen bei *Mirabilis*, *Urtica*, und *Lunaria*. *Zeits. ind. Abst. Vererb.*, 1: 291–329.
- Correns, C. 1910. Der Übergang aus dem homozygotischen in einen heterozygotischen Zustand im selben Individuum bei buntblättrigen und gestreiftblühenden *Mirabilis*-Sippen. *Ber. deutsch. botan. Gesellsch.*, 28: 418–434.
- Correns, C. 1922. Etwas über Gregor Mendels Leben und Wirken. *Die Naturwiss.*, 10: 623–631.
- Creighton, H. B., and B. McClintock. 1931. A correlation of cytological and genetical crossing-over in *Zea Mays*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 17: 485–497.
- Crew, F. A. E., and R. Lamy. 1935. Linkage groups in *Drosophila pseudoobscura*. *J. Genet.*, 30: 15–29.
- Cuénot, L. 1902. La loi de Mendel et l'hérédité de la pigmentation chez les souris. *Arch. zool. expér. gén.*, 3d series, 10, notes et revue, pp. xxvii–xxx.
- Cuénot, L. 1904. L'hérédité de la pigmentation chez les souris. *Arch. zool. expér. gén.*, 4th series, 2, notes et revue, pp. xlv. lvi.
- Cuénot, L. 1905. Les races pures et leurs combinaisons chez les souris. *Arch. zool. Expér. gén.*, 4th series, 3, notes et revue, pp. cxxiii–cxxxii.
- Cuénot, L. 1907. L'hérédité de la pigmentation chez les souris. *Arch. zool. expér. gén.*, 4th series, 6, notes et revue, pp. i–xiii.
- Darlington, C. D. 1932. *Recent Advances in Cytology*. London. 559 pp.
- Darwin, C. 1868. *The Variation of Animals and Plants under Domestication*. (I have used the second edition, of 1876. 2 vols., 473 pp. and 495 pp. Appleton, New York.)
- Darwin, C. 1876. *The Effects of Cross and Self Fertilization in the Vegetable Kingdom*. (1892 edition, 482 pp. Appleton, New York.)
- Demerec, M. 1934. Biological action of small deficiencies of X-chromosome of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 20: 354–359.
- Demerec, M. 1940. Genetic behavior of euchromatic segments inserted into heterochromatin. *Genetics*, 25: 618–627.
- Diller, W. F. 1934. Autogamy in a *Paramecium aurelia*. *Science*, 79: 57.

- Dobzhansky, T. 1929. Genetical and cytological proof of translocations involving the third and the fourth chromosomes of *Drosophila melanogaster*. *Biol. Zentralbl.*, 49: 408–419.
- Dobzhansky, T. 1930. Cytological map of the second chromosome of *Drosophila melanogaster*. *Biol. Zentralbl.*, 50: 671–685.
- Dobzhansky, T. 1937. *Genetics and the Origin of Species*. Second edition (1941), Columbia University Press, New York. 446 pp.
- Dobzhansky, T., and J. Schultz. 1934. The distribution of sex-factors in the Xchromosome of *Drosophila melanogaster*. *J. Genet.*, 28: 349–386.
- Doncaster, L., and G. H. Raynor. 1906. Breeding experiments with Lepidoptera. *Proc. Zool. Soc. London*, 1: 125–133.
- Dubinín, N. P., and B. N. Sidoroff. 1934. Relation between the effect of a gene and its position in the system. *Amer. Nat.*, 68: 377–381.
- Dubinín, N. T., et al. 1936. Genetic constitution and gene-dynamics of wild populations of *Drosophila melanogaster*. *Biol. Zhurn.*, 5: 939.
- Dungern, E. von, and L. Hirszfeld. 1910. Ueber Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. *Zts. Immunforsch.*, 6: 284–292.
- Dunn, L. C., editor. 1951. *Genetics in the Twentieth Century*. 634 pp. The Macmillan Co., New York.
- Emerson, R. A. 1914. The inheritance of a recurring somatic variation in variegated ears of maize. *Res. Bull. Agric. Exper. Sta. Nebr.*, 4: 1–35.
- Emerson, R. A., and E. M. East. 1913. The inheritance of quantitative characters in maize. *Bull. Agric. Exper. Sta. Nebr.* 120 pp.
- Emerson, S. 1938. The genetics of self-incompatibility in *Oenothera organensis*. *Genetics*, 23: 190–202.
- Emerson, S., and G. W. Beadle. 1933. Crossing over near the spindle fiber in attached X chromosomes of *Drosophila melanogaster*. *Zeits. ind. Abst. Vererb.*, 65: 129–140.
- Ephrussi, B. 1942. Chemistry of “eye-color hormones” of *Drosophila*. *Quart. Rev. Biol.*, 17: 327–338.
- Ephrussi, B., and G. W. Beadle. 1935. La transplantation des disques imaginaux chez le *Drosophile*. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 201: 98.
- Federley, H. 1913. Das Verhalten der Chromosomen bei der Spermatogenese der Schmetterlinge *Pygaera anachoreta*, *curtula* und *pigra* sowie einiger ihrer Bastarde. *Zts. ind. Abst. Vererb.*, 9: 1–110.
- Fisher, R. A. 1928. The possible modification of the response of the wild type to recurrent mutations. *Amer. Nat.*, 62: 115–126.
- Fisher, R. A. 1930. *The Genetical Theory of Natural Selection*. Clarendon Press, Oxford. 272 pp.
- Fisher, R. A. 1936. Has Mendel’s work been rediscovered? *Ann. Sci.*

1: 115– 137.

- Focke, W. O. 1881. *Die Pflanzenmischlinge*. 570 pp. Borntraeger, Berlin.
- Gabriel, M. L., and S. Fogel. 1955. *Great Experiments in Biology*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J. 317 pp.
- Galton, F. 1869. *Hereditary Genius*. Macmillan & Co., London. (Second edition 1892.)
- Galton, F. 1883. *Inquiries into Human Faculty*. Macmillan & Co., London.
- Galton, F. 1889. *Natural Inheritance*. Macmillan & Co., London. 259 pp.
- Galton, F. 1908. *Memories of My Life*. Methuen & Co., London. 339 pp.
- Garrod, A. E. 1908. Inborn errors of metabolism. *Lancet*, 2: 1–7, 73–79, 142– 148, 214–220. Also separately published as a book, 1909. Oxford University Press, London. 168 pp.
- Glass, B. 1947. Maupertuis and the beginnings of genetics. *Quart. Rev. Biol.*, 22: 196–210.
- Goldschmidt, R. 1912. Erblichkeitsstudien an Schmetterlingen, I. *Zeits. ind. Abst. Vererb.*, 7: 1–62.
- Goldschmidt, R. 1933. Lymantria. *Bibliogr. Genet.*, 11: 1–186.
- Gowen, J. W., and E. H. Gay. 1933. Eversporting as a function of the Y-chromosome in *Drosophila Melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 19: 122–126.
- Gowen, J. W., and E. H. Gay. 1933. Effect of temperature on eversporting eye color in *Drosophila melanogaster*. *Science*, 77: 312.
- Green, M. M., and K. C. Green. 1949. Crossing-over between alleles at the lozenge locus in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 35: 586–591.
- Griffith, F. 1928. The significance of Pneumococcal types. *J. Hyg.*, 27: 113–159.
- Guyer, M. F. 1902. Some notes on hybridism, variation, and irregularities in the division of the germ-cell. *Science*, 15: 530–531.
- Guyer, M. F. 1903. The germ-cell and the results of Mendel. *Cincinnati Lancet-Clinic*. 2 pp.
- Haacke, W. 1893. Die Träger der Vererbung. *Biol. Centralbl.*, 13: 525–542.
- Haldane, J. B. S. 1924. A mathematical theory of natural and artificial selection. *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 23: 19–41, 158–163, 363–372, 607–615, 838–844.
- Hanson, F. B., and F. Heys. 1929. An analysis of the effects of the different rays of radium in producing lethal mutations in *Drosophila*. *Amer. Nat.* 63: 201–213.
- Harland, S. C. 1936. The genetical conception of the species. *Biol.*

- Rev., 11: 83–112.
- Heitz, E. 1933. Über totale und partielle somatische Heteropycnose, sowie strukturelle Geschlechtschromosomen bei *Drosophila funebris*. *Zeits. Zellf. mikr. Anat.* 19: 720–742.
- Heitz, E., and H. Bauer. 1933. Beweise für die Chromosomennatur der Kernschleifen in den Knäuelkernen von *Bibio hortulanus*. *Zeits. Zellf. mikr. Anat.* 17: 67–82.
- Henking, H. 1891. Über Spermatogenese bei *Pyrrhocoris apterus*. *Zeits. wissenschaft. Zool.*, 51: 685–736.
- Hershey, A. D. 1946. Spontaneous mutations in bacterial viruses. *C. Spr. Harb. Sympos. Quant. Biol.*, 11: 67–77.
- Hirszfeld, L., and H. 1919. Serological differences between the blood of different races. *Lancet* 1919 (2): 675–679.
- Iltis, H. 1924. *Gregor Johann Mendel, Leben, Werk und Wirkung*. Springer, Berlin. Translated, E. and C. Paul, 1932 (title of translation, *Life of Mendel*). W. W. Norton & Company, New York. 336 pp.
- Imai, Y. 1928. A consideration of variegation. *Genetics*, 13: 544–562.
- Irwin, M. R., and L. J. Cole. 1936. Immunogenetic studies of species and of species hybrids in doves. *J. Exper. Zool.*, 73: 85–108.
- Janssens, F. A. 1909. La théorie de la chiasmotypie. *La Cellule*, 25: 389–411.
- Jennings, H. S. 1929. Genetics of the Protozoa. *Bibliogr. Genet.*, 5: 105–330.
- Johannsen, W. 1909. *Elemente der exakten Erblchkeitslehre*. Fischer, Jena. 516 pp.
- Kihara, H., and T. Ono. 1926. Chromomenzahlen und systematische Gruppierung der Rumex-Arten. *Zts. Zellf. mikr. Anat.*, 4: 475–481.
- Lancefield, D. E. 1922. Linkage relations of the sex-linked characters in *Drosophila obscura*. *Genetics*, 7: 335–384.
- Landsteiner, K. 1900. Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinativen Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Zbl. Bakt.*, 27: 357–362.
- Landsteiner, K., and P. Levine. 1927. Further observation on individual differences of human blood. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 24: 941–942.
- Landsteiner, K., and A. S. Wiener. 1940. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 43: 223–224.
- Lewis, E. B. 1945. The relation of repeats to position effects in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 30: 137–166.
- Lewis, E. B. 1950. The phenomenon of position effect. *Advances in Genetics*, 3: 73–115.
- Li, C. C. 1955. *Population Genetics*. University of Chicago Press, Chicago. 366 pp.

- Little, C. C. 1915. A note on multiple allelomorphs in mice. *Amer. Nat.*, 49: 122–125.
- Little, C. C., and E. E. Tyzzer. 1916. Further experimental studies on the inheritance of susceptibility of a transplantable tumor. *J. Med. Res.*, 33: 393–453.
- Lock, R. H. 1906. *Recent Progress in the Study of Variation, Heredity, and Evolution*. E. P. Dutton & Co., New York. 299 pp.
- Loeb, J., and F. W. Bancroft. 1911. Some experiments on the production of mutants in *Drosophila*. *Science*, 33: 781–783.
- Loeb, L., and S. Wright. 1927. Transplantation and individuality differentials in inbred families of guinea pigs. *Amer. J. Pathol.*, 3: 251–283.
- Lutz, A. M. 1907. A preliminary note on the chromosomes of *Oenothera Lamarckiana* and one of its mutants, *O. gigas*. *Science*, 26: 151–152.
- Lutz, A. M. 1909. Notes on the first generation hybrid of *Oenothera lutea* and *O. gigas*. *Science*, 29: 263–267.
- McClung, C. E. 1901. Notes on the accessory chromosome. *Anat. Anz.*, 20: 220–226.
- McKusick, V. A. 1960. Walter S. Sutton and the physical basis of Mendelism. *Bull. Hist. Med.*, 34: 487–497.
- Marchal, E., and E. 1906. Recherches experimentales sur la sexualité des spores chez les mousses dioïques. *Mem. Couronnes, Cl. Sci.*, Dec. 15. 50 pp.
- Matlock, P. 1952. Identical twins discordant in tongue-rolling. *J. Hered.*, 43: 24.
- Mavor, J. W. 1921. On the elimination of the X-chromosome from the egg of *Drosophila melanogaster* by X-rays. *Science*, 54: 277–279.
- Mavor, J. W. 1923. An effect of X-rays on crossing over in *Drosophila*. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 20: 335–338.
- May, H. G. 1917. Selection for facet numbers in the bar-eyed race of *Drosophila* and the appearance of reverse mutations. *Biol. Bull.*, 33: 361–395.
- Mendel, G. 1866. Versuche über Pflanzenhybriden. *Verh. naturforsch. Ver. Brünn*, 4: 3–47. Reprinted in 1901. *Flora*, 89; and 1901. *Ostwald's Klassik. exakt. Wissensch.*, no. 121. Translations: 1901. *J. Roy. Hort. Soc.*, 26; and in Bateson, W. 1909, 1913. *Mendel's Principles of Heredity*; Gabriel & Fogel 1955; Peters, J. A. 1959; and separately 1938, Harvard University Press, Cambridge, Mass. 41 pp.
- Metz, C. W. 1914. Chromosome studies in the Diptera. I. *J. Exper. Zool.*, 17: 45–58.
- Metz, C. W. 1938. Chromosome behavior, inheritance and sex determination in *Sciara*. *Amer. Nat.*, 72: 485–520.
- Miescher, F. 1871. Ueber die chemische Zusammensetzung der

- Eiterzellen. *Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch.*, 441.
- Montgomery, T. H. 1901. A study of the chromosomes of the germ cells of the Metazoa. *Trans. Amer. Phil. Soc.*, 20: 154–236.
- Morgan, L. V. 1922. Non-criss-cross inheritance in *Drosophila melanogaster*. *Biol. Bull.*, 42: 267–274.
- Morgan, T. H. 1903. *Evolution and Adaptation*. The Macmillan Co., New York. 470 pp.
- Morgan, T. H. 1910. Sex limited inheritance in *Drosophila*. *Science*, 32: 120–122.
- Morgan, T. H. 1910. The method of inheritance of two sex-limited characters in the same animal. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 8: 17–19.
- Morgan, T. H. 1911. The influence of heredity and of environment in determining the coat colors of mice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 21: 87–117.
- Morgan, T. H. 1911. An attempt to analyze the constitution of the chromosomes on the basis of sex-limited inheritance in *Drosophila*. *J. Exper. Zool.*, 11: 365–412.
- Morgan, T. H. 1912. The explanation of a new sex ratio in *Drosophila*. *Science*, 36: 718–719.
- Morgan, T. H., and C. B. Bridges. 1919. The origin of gynandromorphs. *Carn. Inst. Wash.*, publ. 278: 1–22.
- Morgan, T. H., and C. J. Lynch. 1912. The linkage of two factors in *Drosophila* that are not sex-linked. *Biol. Bull.*, 23: 174–182.
- Morgan, T. H., A. H. Sturtevant, H. J. Muller, and C. B. Bridges. 1915. *The Mechanism of Mendelian heredity*. Henry Holt and Co., New York. 258 pp.
- Muller, H. J. 1914. A factor for the fourth chromosome of *Drosophila*. *Science*, 39: 906.
- Muller, H. J. 1918. Genetic variability, twin hybrids and constant hybrids, in a case of balanced lethal factors. *Genetics*, 3: 422–499.
- Muller, H. J. 1927. Artificial transmutation of the gene. *Science*, 46: 84–87.
- Muller, H. J., and E. Altenburg. 1919. The rate of change of hereditary factors in *Drosophila*. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 17: 10–14.
- Muller, H. J. 1925. Mental traits and heredity as studied in a case of identical twins reared apart. *J. Hered.*, 16: 433–448.
- Muller, H. J., A. A. Prokofyeva-Belgovskaya, and K. V. Kossikov. 1936. Unequal crossing over in the bar mutant as a result of duplication of a minute chromosome section. *C. R. (Dokl.) Acad. Sci. U.R.S.S.*, 1(10): 83–88.
- Newman, H. H., F. N. Freeman, and K. J. Holzinger. 1937. *Twins: A Study of Heredity and Environment*. The University of Chicago Press, Chicago. 369 pp.

Una Historia de la Genética

- Nilsson-Ehle, H. 1909. Kreuzungsuntersuchungen an Hafer und Weizen. *Lunds Universit. Arsskr.* N.F. 5, 2: 1–122.
- Oliver, C. P. 1930. The effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of mutation. *Science*, 71: 44–46.
- Owen, R. D. 1945. Immunogenetic consequence of vascular anastomosis between bovine twins. *Science*, 102: 400–401.
- Painter, T. S. 1933. A new method for the study of chromosome rearrangements and the plotting of chromosome maps. *Science*, 78: 585–586.
- Painter, T. S., and H. J. Muller. 1929. Parallel cytology and genetics of induced translocations and deletions in *Drosophila*. *J. Hered.*, 20: 287–298.
- Pavan, C., and M. E. Breuer. 1952. Polytene chromosomes in different tissues of *Rhynchosciara*. *J. Hered.*, 43: 151–157.
- Payne, F. 1918. An experiment to test the nature of the variations on which selection acts. *Indiana Univ. Studies*, 5: 1–45.
- Peters, J. A. 1959. *Classic Papers in Genetics*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J. 282 pp.
- Renner, O. 1917. Die tauben Samen der *Oenotheren*. *Ber. deutsch. botan. Gesellsch.*, 34: 858–869.
- Renner, O. 1919. Zur Biologie und Morphologie der männlichen Haplonten einiger *Oenotheren*. *Zeits. Bot.*, 11: 305–380.
- Renner, O. 1921. Heterogametie im weiblichen Geschlecht und Embryosackentwicklung bei den *Oenotheren*. *Zeits. Bot.*, 13: 609–621.
- Renner, O. 1924. Die Scheckung der *Oenotherenbastarde*. *Biol. Zentralbl.*, 44: 309–336.
- Renner, O. 1925. Untersuchungen über die faktorielle Konstitution einiger komplexheterozygotischen *Oenotheren*. *Biblioth. Genet.*, 9, 168 pp.
- Rhoades, M. M. 1943. Genic induction of an inherited cytoplasmic difference. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 29: 327–329.
- Roberts, H. F. 1929. *Plant Hybridization before Mendel*. Princeton University Press, Princeton, N.J. 374 pp.
- Robertson, W. R. B. 1916. Chromosome studies. I. *J. Morph.*, 27: 179–331.
- Roux, W. 1883. *Über die Bedeutung der Kerntheilungsfiguren*. Engelmann, Leipzig, 19 pp.
- Sachs, J. 1875. *History of Botany*. Translated by H. E. F. Garnsey 1890. Oxford University Press, Oxford, 568 pp.
- Schultz, J. 1936. Variegation in *Drosophila* and the inert chromosome regions. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 22: 27–33.
- Seiler, J. 1913. Das Verhalten der Geschlechtschromosomen bei Lepidopteren. *Zool. Anz.*, 41: 246–251.
- Smith, T., and F. L. Kilborne. 1893. Investigations into the nature, causation and prevention of southern cattle fever. *U. S. Bur.*

- Anim. Indust. Bull.* 1. 301 pp.
- Snyder, L. H. 1929. *Blood Grouping in Relation to Clinical and Legal Medicine*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore. 153 pp.
- Sonneborn, T. M. 1938. Mating types in *Paramecium aurelia*. *Proc. Amer. Philosoph. Soc.*, 79: 411-434.
- Stadler, L. J. 1928. Mutations in barley induced by X-rays and radium. *Science*, 68: 186-187.
- Stadler, L. J. 1928. The rate of induced mutation in relation to dormancy, temperature and dose. *Anat. Record*, 41: 97.
- Steiner, E. 1956. New aspects of the balanced lethal mechanism in *Oenothera*. *Genetics*, 41: 486-500.
- Stern, C. 1926. Vererbung im Y-Chromosom von *Drosophila melanogaster*. *Biol. Zentralbl.*, 46: 344-348.
- Stern, C. 1929. Untersuchungen über Aberrationen des Y-Chromosoms von *Drosophila melanogaster*. *Zeits. ind. Abst. Vererb.*, 51: 253-353.
- Stern, C. 1931. Zytologisch-genetische Untersuchungen als Beweise für die Morgansche Theorie des Faktorenaustauschs. *Biol. Zentralbl.*, 51: 547-587.
- Stern, C. 1934. Crossing-over and segregation in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Amer. Nat.*, 68: 164-165.
- Stevens, N. M. 1905. Studies in spermatogenesis with especial reference to the "accessory chromosome." *Carn. Inst. Wash.*, publ. 36, 33 pp.
- Stevens, N. M. 1908. A Study of the germ cells of certain Diptera. *J. Exper. Zool.*, 5: 359-379.
- Stomps, T. J. 1954. On the rediscovery of Mendel's work by Hugo de Vries. *J. Hered.*, 45: 293-294.
- Sturtevant, A. H. 1913. The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association. *J. Exper. Zool.*, 14: 43-59.
- Sturtevant, A. H. 1913. The Himalayan rabbit case, with some considerations on multiple allelomorphs. *Amer. Nat.*, 47: 234-238.
- Sturtevant, A. H. 1913. A third group of linked genes in *Drosophila ampelophila*. *Science*, 37: 990-992.
- Sturtevant, A. H. 1917. Genetic factors affecting the strength of linkage in *Drosophila*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 3: 555-558.
- Sturtevant, A. H. 1920. The vermilion gene and gynandromorphism. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 17: 70-71.
- Sturtevant, A. H. 1925. The effects of unequal crossing over at the bar locus in *Drosophila*. *Genetics*, 10: 117-147.
- Sturtevant, A. H. 1926. A crossover reducer in *Drosophila melanogaster* due to inversion of a section of the third chromosome. *Biol. Zentralbl.*, 46: 697-702.
- Sturtevant, A. H. 1948. The evolution and function of genes. *Amer.*

- Sci.*, 36: 225–236. Reprinted in *Science in Progress* 6: 250–256 (1949) and in *Smithsonian Report for 1948*, pp. 293–304.
- Sturtevant, A. H. 1959. Thomas Hunt Morgan, 1866–1945. *Biograph. memoirs Nat. Acad. Sci.*, 33: 283–325.
- Sturtevant, A. H., and G. W. Beadle. 1939. *An Introduction to Genetics*. Saunders, Philadelphia. 391 pp.
- Sturtevant, A. H., and E. Novitski. 1941. The homologies of the chromosome elements in *Drosophila*. *Genetics*, 26: 517–541.
- Sturtevant, A. H., and C. C. Tan. 1937. The comparative genetics of *Drosophila pseudoobscura* and *D. melanogaster*. *J. Genet.*, 34: 415–432.
- Sutton, W. S. 1902. On the morphology of the chromosome group in *Brachystola magna*. *Biol. Bull.*, 4: 24–39.
- Sutton, W. S. 1903. The chromosomes in heredity. *Biol. Bull.*, 4: 231–251.
- Todd, C. 1930. Cellular individuality in the higher animals, with special reference to the individuality of the red blood corpuscle. *Proc. Roy. Soc.*, 106 B, 20–44.
- Tschermak, E. 1900. Ueber künstliche Kreuzung bei *Pisum sativum*. *Zeits. landw. Versuchsw. Oesterr.*, 3, Heft 5.
- Tschermak, E. 1900. Über künstliche Kreuzung bei *Pisum sativum*. *Ber. deutsch. botan. Gesellsch.*, 18: 232–239. Translation. 1950. The Birth of Genetics. Suppl. *Genetics*. 42–47.
- Ullerich, F.-H. 1963. Geschlechtschromosomen und Geschlechtsbestimmung bei einigen Calliphorinen. *Chromosoma*, 14: 45–110.
- Vries, H. de. 1889. *Intracellulare Pangenesis*. 149 pp. Fischer, Jena. (Translation by C. S. Gager, 1910. Open Court, Chicago.)
- Vries, H. de. 1900. Sur la loi de disjonction des hybrides. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 130: 845–847. Translated, 1950, in The Birth of Genetics. Suppl., *Genetics*, 30–32.
- Vries, H. de. 1900. Sur les unités des caractères spécifiques et leur application a l'étude des hybrides. *Rev. génér. botan.*, 12: 257–271.
- Vries, H. de. 1900. Das Spaltungsgesetz der Bastarde. *Ber. deutsch. botan. Gesellsch.*, 18: 83–90.
- Vries, H. de. 1901. *Die Mutationstheorie*. Vol. 1. Veit, Leipzig. 648 pp.
- Warmke, H. E., and A. F. Blakeslee. 1939. Sex mechanism in polyploids of *Melandrium*. *Science*, 89: 391–392.
- Watson, J. D., and F. H. C. Crick. 1953. Genetic implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature*, 171: 964.
- Weismann, A. 1891–1892. *Essays on Heredity*. Translated by A. E. Shipley, S. Schönland, and others. Oxford University Press, 2 vols., 471; 226 pp.
- Westergaard, M. 1940. Studies on cytology and sex determination in polyploid forms of *Melandrium album*. *Dansk. Botan. Ark.*, 10: 1–

131.

- Wettstein, F. von. 1925. Genetische Untersuchungen an Moosen. *Bibliogr. Genet.*, 1: 1–38.
- Whiting, P. W. 1943. Multiple alleles in complementary sex determination of *Habrobracon*. *Genetics*, 28: 365–382.
- Wilson, E. B. 1896. *The Cell in Development and Heredity*. The Macmillan Co., New York. 371 pp.; second edition, 1900, 482 pp.; third edition, 1925, 1232 pp.
- Winge, Ö. 1917. The chromosomes. Their number and general importance. *C. R. Lab. Carlsberg*, 13: 131–275.
- Winge, Ö. 1922. One-sided masculine and sex-linked inheritance in *Lebistes reticulatus*. *J. Genet.*, 12: 145–162.
- Winge, Ö. 1935. On haplophase and diplophase in some saccharomycetes. *C. R. Lab. Carlsberg*, 21: 71–112.
- Winiwarter, H. von. 1901. Recherches sur l'ovogénèse et l'organogénèse de l'ovaire des mammifères. *Arch. Biol.*, 17: 33–199.
- Wright, S. 1917. Color inheritance in mammals. *J. Hered.*, 8: 224–235.
- Wright, S. 1932. The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding, and selection in evolution. *Proc. VI Internat. Congr. Genetics*, 1: 356–366.
- Yule, G. U. 1902. Mendel's laws and their probable relation to intraracial heredity. *New Phytol.*, 1: 193–207, 222–238.
- Zeleny, C. 1921. The direction and frequency of mutation in the bar-eye series of multiple allelomorphs of *Drosophila*. *J. Exper. Zool.*, 34: 203–233.
- Zirkle, C. 1935. *The Beginnings of Plant Hybridization*. University of Pennsylvania Press, Philadelphia. 239 pp.

Recordando a Sturtevant

Alfred Henry Sturtevant (1891-1970) fue el más joven de los seis hijos de Alfred Henry y Harriet (Morse) Sturtevant. Su abuelo, Julian Sturtevant, fue un graduado de Yale, un ministro Congregational, y uno de los fundadores y más tarde presidente del Illinois College en Jacksonville, Illinois. El padre de Sturtevant enseñó matemáticas durante un tiempo en ese College, pero más tarde se hizo granjero, primero en Illinois y más tarde en el sur de Alabama, a donde fue a vivir la familia cuando Sturtevant tenía siete años. Sturtevant fue a una escuela de pueblo y más tarde a una high school pública en Mobile.

A los 17 años, Sturtevant entró en la Universidad de Columbia, en donde su hermano Edgard, que era 16 años mayor que él, estaba enseñando en Barnard College. Edgar y su mujer acogieron al joven Sturtevant en su familia, y Alfred vivió con ellos mientras iba a la Universidad. Edgar fue un ayudante que más tarde llegó a ser profesor de lingüística en Yale y una autoridad en lengua hitita. Sturtevant dijo que él aprendió los objetivos y procedimientos de la docencia y la investigación de Edgar. Fue un gran placer para Sturtevant cuando él y Edgar fueron premiados con el honorary degree en el mismo inicio de curso de Yale muchos años más tarde. También estuvo presente en la ceremonia el sobrino de Sturtevant, Julian (hijo de Edgar), Professor (ahora emérito) de química orgánica en Yale, y el nieto de Sturtevant, William, entonces doctorando en el departamento de antropología de Yale y ahora investigador en antropología en la Smithsonian Institution en Washington.

Sturtevant dijo que se interesó por la genética como resultado de haber tabulado los pedigríes de los caballos de su padre. Continuó con este interés en Columbia y también recolectó datos sobre su propio pedigrí. Siguiendo la sugerencia de Edgar fue a la biblioteca y leyó algunos libros sobre herencia, con el resultado de que leyó el libro de texto sobre mendelismo de Punnett.

Sturtevant dijo enseguida que el mendelismo podría explicar algunos de los complejos patrones de los colores de la capa en los caballos que él y otros antes que él habían observado. Edgar animó a Sturtevant a que escribiera una relación de sus hallazgos y que se lo llevara a Morgan, quien en aquel tiempo era Professor de Zoología en Columbia, y del que Sturtevant había recibido un curso de zoología durante su primer año. Morgan animó a Sturtevant a publicar el artículo, y fue enviado al Biological Bulletin en junio de 1910, al final de su segundo año en la Universidad. El artículo apareció aquel

mismo año (Sturtevant 1910). La conexión entre la genética de los caballos y la de *Drosophila* será familiar a los lectores de esta columna por las Perspectivas de Snell y Reed (1993) sobre el genetista del ratón W. E. Castle.

El otro resultado del interés de Sturtevant en los pedigríes de caballos fue que se le hizo un sitio en el famoso cuarto de la mosca en la Universidad de Columbia en donde, sólo tres meses antes, Morgan había encontrado la primera mosca de ojos blancos. Estas historias y más sobre los primeros tiempos en Columbia, cuando la genética moderna estaba auténticamente naciendo, son temas documentados, especialmente en los escritos del propio Sturtevant (1965).

Sturtevant escribió una vez que no conocía a nadie en aquel tiempo que estuviera tan rigurosamente convencido como Morgan de que los problemas biológicos debían enfocarse de forma experimental. La idea de Morgan era conseguir una interpretación mecanicista de los fenómenos biológicos, en contraposición a la idea de existencia de un propósito. Una gran parte de esta forma de pensar le fue transferido a Sturtevant.

Sturtevant tenía una considerable memoria. Era como si su memoria estuviera compuesta por una plétora de matrices esperando ser llenadas con cualquier dato que les llevara a clasificarse a sí mismas en categorías discretas. Los datos podrían estar en la forma de números y tipos de quetas que faltan en una mosca mutante; números de conchas con giro dextrorso frente a sinistrorso, cuya genética Sturtevant fue el primero en explicar; la relación entre secuencias invertidas en diferentes especies; u otras características que él investigó no solo en *Drosophila*, sino en lirios, *Oenothera*, caracoles, polillas, y muchas otras criaturas, seres humanos incluidos. Cualquier forma que tomaran los datos, las observaciones llenaban la matriz apropiada de su memoria, de donde podían recuperarse en un grado verdaderamente fenomenal. A Sturtevant le gustaba referirse a esto como el procedimiento "estúpido".

El periodo de Caltech fue un tiempo de colaboración, especialmente con Sterling Emerson, Theodosius Dobzhansky, George Beadle y Jack Schultz. La metodología de Sturtevant, al menos después de que llegara a Caltech en 1928 con Morgan y Bridges, era el pasar las mañanas haciendo experimentos. Pasaba las tardes en la biblioteca de biología buscando en las revistas recién llegadas, siendo muy pocas las de cualquier tema de biología en las que no se sumergiera. La velocidad de la ciencia no era tan frenética como lo es en nuestros días, de tal forma que había tiempo para hacer extendidas sesiones de té de la tarde en las que Sturtevant podía llevar un artículo que había leído esa tarde y que había atraído

su atención. Esas sesiones eran muy estimulantes para los estudiantes postgraduados de genética y de embriología a las que frecuentemente asistían; entre los miembros del departamento de genética, Schultz, Emerson y Dobzhansky solían estar allí además de Sturtevant, y entre los de embriología, Albert Tyler, el cual estaba trabajando en la bioquímica de la fecundación. Aunque se había producido una fisura entre Sturtevant y Dobzhansky, no había signos que lo delataran delante de los estudiantes postgraduados.

Sturtevant impartió del curso de genética para pregraduados en Caltech durante muchos años. De vez en cuando daba también un curso para pregraduados en entomología, completada con una sesión de prácticas de campo y laboratorio. Sus clases sobre temas avanzados de genética eran revisiones sobre áreas especiales de la genética, que con frecuencia trataban de organismos con genética rara, como los protozoos. Sus clases eran especialmente valiosas porque cubrían áreas de investigación que no se desarrollaban en Caltech. El curso elemental de genética que enseñaba Sturtevant estaba basado en un libro de texto que escribieron él y George Beadle (1939). No fue tan ampliamente usado como debía haberlo sido, probablemente porque se consideraba demasiado difícil para el estudiante medio. Fue diseñado para estudiantes de Caltech, y especialmente los problemas eran muy difíciles, incluso para los pregraduados de Caltech.

Sturtevant y Beadle planeaban revisar el libro de texto, pero la presión de otro trabajo y la rapidez de los desarrollos que surgieron a partir del papel del DNA impidieron la revisión. A Sturtevant también le gustaba señalar que tanto él como Beadle encontraron después de escribir el libro que los dos habían usado el término "gen" de forma diferente. Por ejemplo, el gen white para Sturtevant era el mutante específico white, pero para Beadle representaba la constelación de alelos white incluido el alelo silvestre. Sturtevant achacaba irónicamente su incapacidad para hacer una segunda edición a esta diferencia en la forma de pensar sobre el gen. Con frecuencia, preguntaba a los genetistas que conocía como usaban el término, y entonces catalogaba a tales personas según lo que pensaban sobre el gen como partidarias suyas o de Beadle. Por supuesto, la persona preguntada no necesitaba preocuparse sobre su respuesta ya que en cualquier caso estaba en buena compañía.

Sturtevant leía mucho y se mantenía al día en muchos asuntos de interés general, especialmente en la política. Por ejemplo, leía el *Sunday New York Times* y el *Manchester Guardian Weekly*, verdaderamente de cabo a rabo. Le hacía especialmente feliz el poder hacer el crucigrama del *Guardian* de una sentada. El que conozca esos puzzles sabrá que sólo un tipo de persona muy especial intenta

resolverlos, y mucho menos solucionarlos de una sentada. Por la noche solía hojear la *Encyclopedia Britannica*, que tenía colocada cerca de su sillón. Una vez se quejó, y no estaba bromeando, de que le era difícil encontrar un artículo que no hubiera leído anteriormente.

A Sturtevant le fascinaban los puzzles de cualquier clase, especialmente los puzzles que estaban basados en objetos tridimensionales. Cuando Anne Roe (1953) hizo un estudio de lo que hace que los científicos se motiven, eligió a Sturtevant como uno de sus sujetos. Él no sólo se sintió encantado, sino que disfrutó con la oportunidad de hacer los tests, a los que veía simplemente como una nueva serie de puzzles para resolver.

Sturtevant desarrollaba los temas de forma lógica y sucinta, ya sea al publicar un artículo o al dar una clase formal. Sin embargo, en conversación privada, parecía que él asumía que el oyente estaba al menos tan bien versado en el sujeto como lo estaba él, de tal forma que dejaba de lado los preliminares e iba directo al grano. Esto podría dejar perplejos a algunos. Para otros era un reto tratar de llegar a estar lo suficientemente versado en el tema para aprovecharse de sus ideas oyéndole o dejar fluir el enorme almacén de información que tenía sobre casi cualquier tema o sustancia. Sus artículos estaban tan bien escritos que podría asumirse que los había trabajado palabra por palabra. Sus manuscritos a lápiz raramente contenían más de unos pocos cambios insertados entre el borrador original, que estaba hecho a mano en hojas de papel "foolscap". Cuando le pregunté cómo hacía eso, me contó que normalmente él pasaba varios días reflexionando mentalmente sobre el artículo hasta que todas las palabras encajaban en su sitio, y entonces todo lo que tenía que hacer era poner por escrito lo que tenía en la memoria.

Sturtevant desarrolló un entusiástico interés en la historia de la ciencia; su libro, *A History of Genetics* (1965), es un clásico. Su propósito principal al escribirlo, creo, fue dar reconocimiento a quien él creía que lo merecía, un trabajo siempre difícil, y al mismo tiempo trazar la historia de las ideas que constituyen la base de los descubrimientos científicos. Creo que él habría denunciado públicamente la tendencia de algunas personas a relacionar los descubrimientos científicos con las ideas sociopolíticas de los propios descubridores. Su fascinación con los pedigríes, incluyendo el suyo propio, le llevó a elaborar un apéndice que contenía una serie de pedigríes "intelectuales". Por supuesto, Sturtevant fue un descendiente directo de T. H. Morgan y de E. B. Wilson, otro eminente biólogo que era contemporáneo y amigo de Morgan en Columbia. Morgan y Wilson fueron, a su vez, descendientes directos de Martin y Brooks, dos hombres que estuvieron en la Universidad

Johns Hopkins en la que Morgan realizó su doctorado; Martin descendía de T. H. Huxley y Brooks de Louis Agassiz; y así fue.

Sturtevant tenía una colección de aforismos y anécdotas que le gustaba decir siempre que surgía la ocasión. Tres de sus favoritas eran de Morgan: "Establece un punto y publícalo"; o, al tratar de superar la dificultad al empezar a escribir un artículo, "Construye una florida introducción y luego tirla y escribe el artículo"; o, cuando un experimento de *Drosophila* daba un resultado totalmente inesperado, "Te decepcionarán continuamente". Sturtevant tenía una que pertenecía a su propia boda con Phoebe Reed Sturtevant y a la de unos cuantos de sus amigos, "Las bodas están hechas en el cielo pero hay una sucursal en Woods Hole". Unas pocas eran deliberadamente ultrajantes para hacer una broma sutil: "Los estudiantes posgraduados demasiado malos son gente"; o "Los vertebrados son un error y nunca deberían haber sido inventados". Le gustaba desinflar la pomposidad siempre que se la encontraba en su alrededor y se refería a las personas pomposas como "stuffed shirts". Haciendo eco de su desprecio a la profundidad, diría, "Algo es profundo si llega a conclusiones que me gustan empleando métodos que no entiendo".

El amor de Sturtevant por todas las cosas vivas, incluida la gente, se expresaba en muchos sentidos. Por ejemplo, en 1954 fue presidente de la Pacific Division de la American Association for the Advancement of Science, en donde previno de los peligros potenciales para los seres humanos de la lluvia radiactiva producida por ensayos de bombas atómicas en la atmósfera. Lo que había provocado a Sturtevant fue una fuerte afirmación emitida por la rama ejecutiva del gobierno de que los niveles de lluvia radiactiva procedente de los ensayos estaba lejos de cualquier cosa que pudiera causar daño a los seres humanos. Esta suposición de que hay un mínimo por debajo del cual las radiaciones ionizantes no producen daño, no tenía evidencia que la apoyara y claramente estaba siendo usada para justificar los ensayos de armas nucleares.

Aunque yo se que algunos asumieron que el único propósito de las indicaciones de Sturtevant era un deseo de ver la paralización de los ensayos de las bombas, no fue ese el caso. Sturtevant tomó una posición neutral y, aunque él creyera que podría haber una necesidad de llevar a cabo los ensayos, al público había que darle la mejor estimación que pudieran hacer los científicos sobre la naturaleza del peligro para los embriones de los niveles de lluvia radiactiva. En "Quarreling Geneticists and a Diplomat", Crow (1995) ha descrito en mayor detalle las formas en que Sturtevant y otros genetistas colaboraron para evaluar los riesgos de la radiación sobre el germoplasma.

Una Historia de la Genética

Agradezco al hijo de Sturtevant, William, el que me haya indicado en una comunicación personal que su padre "sentía un profundo desdén por la eugenesia y una fuerte aversión hacia todas las formas de discriminación social", sentimientos que resumen perfectamente la posición de Sturtevant en esos temas. Verdaderamente, la mayor parte del capítulo sobre "la Genética del Hombre" en la *Historia de la Genética* de Sturtevant (1965) está dedicada a un tratamiento equilibrado de cuestiones herencia-ambiente (nature-nurture).

Se han escrito varias revisiones sobre los logros científicos de Sturtevant, por él mismo (1965) ; por Sterling Emerson (1971), que le conoció en 1922; por G. W. Beadle (1970), que llegó a Caltech en 1931 como becario del National Research Council; y por mi (1976). Algunos de sus más importantes artículos fueron reeditados en un libro, *Genetics and Evolution* (1961), con ocasión de su 70 cumpleaños. Sturtevant fue invitado a hacer las adendas que le parecieran bien a sus artículos; como era de prever, hizo sólo lo mínimo posible.

En un *Perspectives*, J. F. Crow (1988) resaltó la existencia de contribuciones importantes de Sturtevant prácticamente en todas las ramas de la genética. Uno de los aspectos que mayor interés tenía para Sturtevant era la teoría evolutiva y cómo afrontar su estudio experimentalmente. Una de sus primeras contribuciones en este sentido fue su descubrimiento y análisis de los híbridos entre *Drosophila melanogaster* y *D. simulans*, un tema sobre el que hay un interesante *Perspectives* por W. F. Provine.

El estilo de investigación de Sturtevant era dejar que los experimentos tomaran la iniciativa. En este sentido no tenía restricciones por tener que escribir propuestas de financiación, y de cualquier modo un descenso en su frecuencia de publicaciones después de 1945 le habría dado el resultado de una baja puntuación. Bateson es citado con frecuencia por haber dicho, "Valora tus excepciones". Creo que el consejo de Sturtevant habría sido, "Analiza tus excepciones", ya que es su considerable habilidad analítica lo que brilla en todo su trabajo.

Para Sturtevant, la ciencia debe haber sido un excitante y gratificante viaje hacia lo desconocido. Afortunadamente fue un largo viaje, con desviaciones a muchos territorios, y estoy seguro de que saboreó cada minuto de él.

E. B. Lewis
Biology Division
California Institute of Technology
Pasadena, California

Literatura citada

- Beadle, G. W., 1970 Alfred Henry Sturtevant (1891–1970), *Year Book of The American Philosophical Society*, pp. 166–171.
- Crow, J. F., 1988 A diamond anniversary: the first chromosome map. *Genetics* 118: 1–3.
- Crow, J. F., 1995 Quarreling geneticists and a diplomat. *Genetics* 140: 421–426.
- Emerson, S., 1971 Alfred Henry Sturtevant (November 21, 1891–April 6, 1970). *Annu. Rev. Genet.* 5: 1–4.
- Lewis, E. B., 1976 Sturtevant, Alfred Henry, pp. 133–138 in *Dictionary of Scientific Biography*, vol. 13, edited by C. C. Gillispie. Charles Scribner's Sons, New York.
- Provine, W. B., 1991 Alfred Henry Sturtevant and crosses between *Drosophila melanogaster* and *Drosophila simulans*. *Genetics* 129: 1–5.
- Roe, A., 1953 *The Making of a Scientist*. Dodd, Mead & Co., New York.
- Snell, G. D., and S. Reed, 1993 William Ernest Castle, pioneer mammalian geneticist. *Genetics* 133: 751–753.
- Sturtevant, A. H., 1910 On the inheritance of color in the American harness horse. *Biol. Bull.* 19: 204–216.
- Sturtevant, A. H., 1961 *Genetics and Evolution: Selected Papers of A. H. Sturtevant*, edited by E. B. Lewis with a foreword by G. W. Beadle. W. H. Freeman, San Francisco.
- Sturtevant, A. H., 1965a *A History of Genetics*. Harper & Row, New York.
- Sturtevant, A. H., 1965b The "fly room." *Am. Sci.* 53: 303–307.
- Sturtevant, A. H., and G. W. Beadle, 1939 *An Introduction to Genetics*. W. B. Saunders Co., Philadelphia.