

CENTENARIO DE LA PUBLICACION DE LOS TRABAJOS
DE GREGORIO MENDEL SOBRE GENETICA

IV

DE LAS UNIDADES MENDELIANAS A LAS NUEVAS
PARTICULAS DE LA HERENCIA*

PROF. ANTONIO HERNÁNDEZ CORZO, M. S.**

TODA ALUSIÓN histórica a la ciencia genética en su concepción moderna, deberá reconocer el año de 1900 como la divisoria que indiscutiblemente separa los dos grandes períodos —el premendeliano y el postmendeliano— en que habrá de dividirse la historia de esta disciplina, cuando finalmente se escriba.

Los 35 años transcurridos entre la fecha en que Gregorio Mendel¹⁵ diera a conocer sus hallazgos sobre herencia, al cabo de casi una década de paciente labor de experimentación en chícharos y otras plantas, y la fecha en que aconteció el llamado dramático redescubrimiento de los postulados mendelianos, simultáneamente por de Vries,⁷ Correns⁸ y Tschermack,²² si bien fueron ricos en contribuciones teóricas en embriología y citología nuclearia, asistieron por otra parte a un curioso desfile de ideas relativas a los mecanismos de transmisión hereditaria, en su gran mayoría carentes de fondo científico y, por lo mismo, deleznable al menor juicio crítico formal, por lo que su estancia en la Biología fue por demás pasajera. Así, por ejemplo, la idea de la pangénesis, que Darwin recogiera y diera nombre,¹ había estado en boga por más de dos mil años, desde Demócrito hasta Mendel, pero ya antes que el ilustre naturalista inglés, Buffon, Bonnet, Owen y Spencer habían promulgado hipótesis pangenéticas en las que se hablaba con sol-

* Trabajo leído por su autor en la sesión solemne del día 28 de julio de 1965, destinada a conmemorar el Centenario de la Lectura de los Trabajos de Gregorio Mendel.

** Profesor de Genética General en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, del Instituto Politécnico Nacional. Profesor de Genética Humana en la Sección de Post-Graduados en la Escuela de Odontología de la U.N.A.M. Profesor de Genética Humana en la Sección de Post-Graduados de la Escuela Superior de Medicina Rural, del I.P.N. Consejero Genetista del Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz, México, D. F.

tura de "moléculas orgánicas, "gérmenes" o "unidades fisiológicas", que en cierto modo diferían de las "gémulas" o "pangenes" darwinianos.

En 1884, Nägeli desarrolló una extensa teoría de la herencia en la que participaban lo mismo el "idioplasma" que las "micelas", entidades vivas éstas, que parece existían sólo en su imaginación, lo que no fue obstáculo para que las describiera con toda suerte de pormenores en cuanto a tamaño y función. No obstante estos refinamientos, la suya sólo fue otra hipótesis pangenética, muy a pesar de que Mendel tratara repetidamente de interesarlo en sus experimentos.

Como lo hace notar Serra,¹⁹ de 1900 en adelante la naciente ciencia de la herencia habría de absorber las importantes contribuciones citológicas para dar origen a la moderna Citogenética, cuyos rápidos avances la han convertido en aspecto central de la Biología, a la que le presta cohesión y unidad.

Es bien sabido que Johannsen¹² acuñó el término "gene" en 1909 para nombrar a los determinantes binarios de la herencia, que Mendel llamara "factores hereditarios" o "elementos". Pero, a diferencia de Mendel, quien tuvo ya un claro concepto de la naturaleza o composición material de las entidades hereditarias diferenciales presentes en las células germinales y en el cigoto, Johannsen eludió explícitamente el compromiso de proponer un concepto formal propio de la naturaleza del gene, cuando dice (p. 124, op. cit.): "El término gene queda completamente desligado de toda hipótesis y expresa solamente el hecho establecido de que, en todo caso, muchas de las características del individuo están condicionadas por Zustände, Grundlagen o Anlagen que ocurren separadamente en los gametos y son, por lo tanto, independientes; en resumen, lo que propongo es que de aquí en adelante llamemos simplemente genes". Compárese lo anterior con dos notables pasajes del clásico trabajo de Mendel, cuyo fondo conceptual pone de manifiesto su brillantez de interpretación; en uno de ellos, Mendel dice: "En los chícharos, está fuera de toda duda que para la formación del nuevo embrión debe ocurrir una unión perfecta de los elementos de ambas células fertilizantes. Cómo podríamos explicar de otro modo... etc." Y en el otro: "Este desarrollo (refiriéndose al del nuevo individuo) sigue una ley constante que se funda en la composición material y en el arreglo de los elementos que se reúnen en la célula (el cigoto) en unión vivificante". Como señala Babcock (op. cit.), nunca se hará énfasis suficiente sobre este punto, en virtud de que alguna vez se ha dicho que Mendel tenía precisamente la idea opuesta en relación a la naturaleza de las entidades hereditarias con las que experimentó.

Los primeros 25 años de investigación genética en el presente siglo produjeron muchas hipótesis acerca de la naturaleza y acción génicas. La mayoría de estas hipótesis, como la de "un gene para cada carácter", de Vries, y la de la "presencia o ausencia", de Bateson y Punnett, no tuvieron otro mérito que el de su gran simplicidad, que indudablemente facilitó la comprensión de los hechos elementales de la Genética, pero que hubieron de ser abandonados cuando

fallaron en la explicación de casos de herencia complicados. Tal vez nadie ha contribuido tanto al desarrollo de la Genética moderna como Thomas H. Morgan, cuyas investigaciones lo llevaron a la proposición, en 1928,¹⁶ de una bien elaborada teoría del gene. Desde entonces la expresión "teoría génica" se refiere, por lo común, a la concepción morganista del gene, que su autor fundamentó en tres principales categorías de hechos: 1º el hecho de la mutación; 2º el hecho de que el orden de los genes en los cromosomas puede establecerse mediante experimentos de cruzamiento factorial; y 3º el hecho de que este orden, una vez establecido, puede resultar alterado a causa de reorganizaciones cromosómicas. De lo primero se infiere que en los cromosomas no alterados debe existir una unidad real, el gene normal. De lo segundo y lo tercero se concluye que los genes deben ser corpúsculos definidos de alguna clase, cada uno en un determinado locus normal en el cromosoma. De aquí que los genes se concibieran como corpúsculos dispuestos en orden lineal en los cromosomas a la manera de las cuentas de un collar, cada uno diferente de los demás en substancia y separados entre sí por materia genéticamente inactiva. Por esta admirable síntesis de la investigación genética del primer cuarto de este siglo, Morgan mereció el Premio Nobel de Medicina en 1933, que por primera vez se concedía a un genetista. La teoría génica de Morgan halló amplia aceptación y es aún el punto de partida de la mayoría de las especulaciones que han seguido y que, en gran parte, no son sino meras anotaciones al calce de la teoría morganista.

Pero el concepto morganista del gene fue con frecuencia mal interpretado o desvirtuado, suponiéndosele un contexto que su autor nunca tuvo la intención de darle: primero, la idea de que el gene era la unidad genética última y, por lo mismo, indivisible; luego, la suposición de que los límites físicos del gene, definidos por ruptura y cruzamiento, coincidían con los límites definidos por la unidad funcional. En otras palabras, el gene era el átomo estructural de la Genética y el cromosoma una hilera de tales entidades discretas.

Como era de esperarse, el concepto del gene como partícula discreta promovió cuestiones acerca de su número y tamaño en los diferentes organismos y en este punto la literatura genética se llena de consideraciones que van desde lo conservadoramente científico hasta lo inverosímil e insensato. Algunos consideraron a los cromómeros leptoténicos como genes visibles y sobre esta base se contaron hasta 2200 en especies del género *Lilium*. Pero en *Drosophila* sólo pueden contarse 150 de tales cromómeros, en tanto que los loci conocidos exceden con mucho a este número; y aún, recientemente, alguien ha creído ver partes de genes en cortes de cromosomas gigantes de glándulas salivales de larva de *Drosophila*. A pesar de todo esto, una cosa sigue siendo cierta y ella es que, hasta el momento, nadie ha sido capaz todavía de ver ni de contar directamente los genes de ninguna especie.

De entre las diferentes corrientes de opinión, formadas a lo largo de décadas

de investigación genética cuya actividad la atestigua una ya impresionante cantidad de bibliografía, las definiciones del gene que se dan a continuación, siguiendo a Swanson,²¹ parecen ser las más dignas de mención, tanto por su contenido conceptual como por la evidencia en que se apoyan. Además, como se verá luego, tienen relación y explican algunos de los términos actualmente en uso que, al parecer, han sido propuestos con dos finalidades principales: una podría ser un mero intento de hallar un buen sustituto al omnipresente, omnivalente y en cierto modo obsoleto término "gene"; otra, obviamente más importante que la anterior, la de resolver las incógnitas que acompañan a la teoría clásica del gene desde el momento mismo de su postulación y que, hasta la fecha, no tienen explicación satisfactoria. Conceptos tales serían, por ejemplo, los de recón, mutón, cistrón, operón, etc.

Una primera definición del gene considera a éste como la unidad última de recombinación. Los genes representan partes del cromosoma entre las que puede ocurrir cruzamiento factorial. De acuerdo con este criterio, la unidad genética, *el recón*, quedaría definida diciéndose que es el elemento más pequeño intercambiable, pero no divisible, por recombinación.

La recombinación, aunque útil para establecer la organización lineal del cromosoma, tiene limitaciones. En los organismos superiores es común observar valores de recombinación que van desde 1 en 10 mil hasta 1 en un millón, según Pontecorvo¹⁷ y Stadler,²⁰ en tanto que en algunos microorganismos es factible observar recombinación en proporciones bastante menores, del orden de 1 en 100 mil millones, de acuerdo con Demerec.⁴ No obstante, los resultados se vuelven confusos cuando los valores de recombinación se aproximan al grado mutacional de los genes.

En cuanto fue posible delimitar regiones cromosómicas muy pequeñas por medio de genes marcadores adecuados, se halló que muchos de los supuestos genes simples con numerosas formas alélicas consisten en realidad de dos o tres loci separados con efecto igual o similar. Tal fue el caso, por ejemplo, de una fracción del cromosoma X de *Drosophila melanogaster* y de otras fracciones en sus autosomas, así como los racimos de mutantes estudiados por Demerec, Blemstrand y Demerec⁵ en *Salmonella*, y los estudiados por Benzer² en bacteriófagos. Los trabajos en *Salmonella* y sus bacteriófagos sugieren que puede ocurrir recombinación entre los alelos de un locus determinado, lo que va en contra del concepto que sigue siendo válido en *Drosophila* y en maíz, y es el de que la recombinación proporciona el medio crítico para distinguir entre dos genes no alélicos. Aunque no es probable que las unidades genéticas difieran mucho en los diferentes organismos estudiados, puesto que no parece haber duda de que el DNA sea el común denominador de la herencia, bien pudiera ser que los procesos de recombinación en los bacteriófagos sean radicalmente diferentes de los que ocurren en los organismos superiores y que esto sea lo que determine el grado de subdivisión

del gene. Si bien los procedimientos a la mano no son todavía muy precisos, Benzer señala que en los microorganismos las unidades de recombinación no son más grandes que 10 ó 12 pares de nucleótidos, es decir, del orden de 30 a 40 A de longitud. Tales distancias son menores en varios órdenes de magnitud que las que se observan en los organismos superiores.

Una segunda definición del gene lo describe como la unidad última de mutación y el término propuesto para nombrarla es el de mutón; éste es, entonces, el elemento más pequeño que, si es alterado, da origen a una forma mutante del organismo. Este criterio supone una identidad entre el gene y el segmento cromosómico más pequeño capaz de sufrir un cambio que se refleje en forma de un carácter fenotípico detectable. Bajo circunstancias comunes, no se ve dificultad en equiparar esta definición con la que supone al gene como la unidad de recombinación, por lo que es bien probable que mutón y recón sean la misma cosa. Los estudios en bacteriófagos y en *Salmonella* indican que la recombinación separa genes que yacen a una distancia de 100 unidades A o menos y este orden de magnitud para la unidad de recombinación no difiere apreciablemente de la calculada por Lea¹³ en 1955, para el tamaño del gene de estudios de mutaciones causadas por radiaciones.

También se ha descrito al gene como la unidad de actividad fisiológica. A nivel cualitativo es relativamente fácil distinguir entre genes que gobiernan fenotipos diferentes, pero las distinciones se borran cuando el criterio de juicio es más cuantitativo o cuando los fenotipos se juxtaponen. De acuerdo con Pontecorvo (op. cit.), los estudios de mutantes *r* del virus T4 y de pseudoalelos en otros organismos llevan a la conclusión de que la unidad funcional es considerablemente mayor que la unidad de recombinación o que la mutacional y puede ser subdividida tanto por recombinación como por mutación. Al referirse a esta unidad, Demerec y sus colaboradores (op. cit.) la llaman locus en vez de gene y en sus conceptos es una sección cromosómica con función unitaria y toda mutación que ocurra dentro de sus límites produce una alteración de esa función. No obstante, debe hacerse notar que no es fácil establecer la identidad funcional de partes adyacentes del cromosoma, particularmente cuando se consideran loci muy cercanos y funcionalmente cooperativos, como es el caso de los pseudoalelos. Green⁹ y Lewis¹⁴ abogan por que se considere identidad entre genes espaciales, funcionales, mutacionales y de recombinación, pero es probable que una definición de gene que satisfaga a todos no resida en un simple criterio de función, de comportamiento o de tamaño.

Muchos de los resultados de la experimentación con alelos múltiples hubieron de ser reexaminados y modificados por el descubrimiento de que entre lo que se suponía eran alelos de un mismo gene ocurría cruzamiento factorial, aunque de manera sumamente rara; pero esto era indicio de que la supuesta unidad genética estaba en realidad formada por un número variable de subunidad. A

estas subunidades excepcionalmente recombinantes del gene clásico se les llama pseudoalelos, se admite que yacen muy próximos unos a otros y, puesto que tienen funciones fisiológicas y químicas similares, bien puede ser que deriven de una sola unidad original. Actualmente se conocen pseudoalelos en *Drosophila*, *Aspergillus*, *Neurospora*, maíz, algodón, bacterias y virus y su ocurrencia parece ser más bien la regla que la excepción. Una de las características más notables de los pseudoalelos es que muestran efecto de posición cis-trans, es decir, que aparentemente deben concurrir en el mismo cordón cromosómico las dos formas originales génicas para que funcionen normalmente. Además, la prueba de complementariedad no es aplicable al caso de los pseudoalelos.

Lo anterior condujo a la creación de un nuevo concepto en Genética, el de *cistrón*, que se define como la región dentro de la cual los mutantes no son complementarios, o sea que muestran efecto de posición cis-trans. Los datos obtenidos de la experimentación en virus T4 indican que el cistrón es una entidad grande que puede comprender docenas de recones.

En 1952, Pontecorvo (op. cit.) otra definición más del gene, concibiéndolo como la unidad última de autorreproducción; pero, como el mismo autor señaló después, esta definición carece de sentido en tanto no se sepa qué es lo que se autorreproduce. Los estudios de transformación y de transducción en bacterias parecen ofrecer posibilidades al cálculo del tamaño de la unidad de autorreproducción.

Resulta claro que todas las definiciones del gene muestran entre sí cierta inconsistencia y que cada definición sólo tiene sentido dentro de los límites de las técnicas empleadas para estudiar al gene. En 1954, Stadler sugirió que se hiciera una clara distinción entre el gene hipotético de la Genética clásica, concebido como partícula discreta heredable a la manera mendeliana, y el gene operante, que dicho autor define como el segmento más pequeño de la cadena de genes cuya asociación con la ocurrencia de un efecto genético específico es plenamente demostrable. Pero esta definición sólo indica que el gene tiene propiedades, es decir, que es unidad de actividad fisiológica, y la Genética Microbiana demuestra que esta unidad es todavía subdivisible en elementos de recombinación y de mutación.

En general, se sabe muy poco acerca de qué es lo que regula la actividad de los genes en los diferentes tejidos. Muy a pesar de marcadas diferencias estructurales y funcionales, todas las células de un organismo poseen la misma dotación génica. De alguna manera, pues, los mismos genes deben tener actividades diferentes en diferentes lugares y tiempos. En este punto, los sistemas mejor comprendidos son los sistemas génicos que gobiernan la producción enzimática en los microorganismos.

Los fenómenos de inducción y represión enzimáticas fueron descubiertos independientemente, pero muy pronto se vió que podrían estar relacionados. Uno

de los modelos de explicación propuestos con el fin de dar consistencia a la mayor parte de los hechos observados en ambos fenómenos, es el que ofrecieron Jacob y Monod¹¹ en 1961. Este modelo supone que hay dos tipos generales de elementos genéticos: genes de gobierno y genes estructurales. De los primeros hay dos clases, reguladores y operadores. Los reguladores pueden estar o pueden no estar íntimamente relacionados con los genes que regulan, pero en todo caso actúan a través del medio representado por una substancia represora. El gene represor actúa específicamente sobre un operador haciéndolo que inhiba la acción de los genes estructurales bajo su gobierno, de manera que no haya formación de enzima. El gene operador siempre está cerca de los genes estructurales que gobierna formando una unidad que recibe el nombre de *operón*. Inducción y represión enzimáticas se consideran dos aspectos distintos del mismo fenómeno. Se supone que la substancia represora reacciona con ciertas moléculas pequeñas específicas para cada tipo de represor. En los sistemas de inducción, el inductor interactúa con el represor evitando que éste afecte la actividad del operador, de lo que resulta que los genes estructurales sean activos. En los sistemas de represión el represor sólo es activo si ha reaccionado con la substancia represora o correpresor. El complejo represor-correpresor evita que el operador actúe y, por lo tanto, no se forman proteínas bajo el gobierno del operón.

Resulta evidente, entonces, que desde el comienzo mismo de la Genética el problema de la naturaleza fisicoquímica del gene ha cobrado gran importancia, y aun hoy muchas controversias gravitan alrededor de la cuestión de si el gene es una partícula, una estructura bien definida y medible, como alguna vez se pensó que fuera. Hasta qué punto la estructura y dimensiones del gene, propuestas por diferentes investigadores en los últimos años, corresponden a la realidad, son motivos de interminables debates. Así las cosas, toda consideración acerca de este tópico tiene forzosamente carácter provisional.

El concepto de gene es una extensión lógica del carácter hereditario que determina o gobierna, ya que la existencia de un gene sólo puede reconocerse cuando su forma mutante se compara con la forma original. La teoría cromosómica de la herencia debe mucha de su validez al hecho de que un carácter discernible, que se hereda de manera predecible, puede ser seguido hasta un gene determinante localizado en un cromosoma determinado, y por medio de cruzamiento factorial dicho gene puede ser referido a una región particular del cromosoma; es decir, puede asignársele un asiento físico o locus.

Los conocimientos actuales sobre la estructura íntima de las unidades genéticas en los cromosomas procede de experimentos de cruce, de estudios citogenéticos, del análisis detallado de pequeños segmentos cromosómicos y de investigaciones bioquímicas; pero estas diversas líneas de evidencia están en desacuerdo en muchos casos. No obstante, las dificultades y desacuerdos se atenúan considerablemente si se considera que el gene, en el sentido clásico, no tiene que ser nece-

sariamente la unidad última de la herencia. De acuerdo con Serra,¹⁸ el concepto más apropiado de gene es el de una unidad intermediaria situada casi a la mitad entre el cromosoma —de varias micras de longitud— y los grupos o radicales químicamente activos; es decir, los codones —que miden unas cuantas unidades A— que en último análisis representan las verdaderas unidades. Debe recordarse aquí que desde hace quince años Goldschmidt⁸ le supone al cromosoma naturaleza química continua, en donde los genes no son partículas separadas sino regiones funcionales de tamaño variable. Para una determinada función la unidad efectiva podría ser un segmento cromosómico del tamaño calculado para los genes corpusculares; para otra función, la unidad efectiva podría ser un segmento equivalente en tamaño a un cromómero leptoténico, y todavía, como bien puede ser el caso en la determinación del sexo, la unidad efectiva puede ser el cromosoma entero.

REFERENCIAS

1. Babcock, E. B. 1949. *The development of fundamental concepts in the science of genetics*. R. B. Goldschmidt Portug. Acta Biol. (A).
2. Benzer, S.: 1955. *Fine structure of a genetic region in bacteriophage*. Proc. Natl. Acad. Sci., 41:344-354.
3. Correns, C. 1900. *G. Mendel's Regel Über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde*. Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft, 18:158-168.
4. Demerec, M. 1957. *Structure and arrangement of genetic loci*. Proc. Int. Genet. Symp., Tokyo, 1956 (Suppl. Cytologia, 1957): 20-31.
5. Demerec, M., I. Blemstrand, and Z. E. Demerec. 1955. *Evidence of complex loci in Salmonella*. Proc. Natl. Acad. Sci., 41:359-364.
6. De Vries, H. 1889. *Intracellular Pangenesis*. Jena. Repr. in Opera e Periodicis Collate, V:1-49.
7. De Vries, H. 1900. *Sur la loi de disjonction des hybrides*. Comtes Rendus de l'Académie des Ciencias, 30:845-847. Paris.
8. Goldschmidt, R. B. 1951. *Chromosomes and genes*. Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol., 16:1-11.
9. Green, M. H. 1954. *Pseudoallelism at the vermilion locus in "Drosophila melanogaster"*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S., 40:92-99.
10. Haeckel, E. 1866. *Generelle Morphologie des Organismen*. I. Allgemeine Anatomie. Berlin.
11. Jacob, F., and J. Monod. 1961. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 26, 193.
12. Johannsen, W. 1909. *Elemente der exakten Erblichkeitslehre*. Jena.
13. Lea, D. E. 1955. *Actions of Radiations on Living Cells*, 2nd ed. Cambridge.
14. Lewis, E. B. 1954. *The theory and application of a new method of detecting chromosomal rearrangements in Drosophila melanogaster*. Amer. Nat., 88, 225.
15. Mendel, G. 1866. *Versuche über Pflanzen-Hybriden*. Verhandl. Naturf. Vereines in Brünn, Abhandlungen, IV:3-37 (1865).
16. Morgan, T. H. 1928. *The theory of the gene*. Yale University Press, 358. New Haven.
17. Pontecorvo, G. 1952. *Genetic formulation of gene structure and gene action*. Advanc. in Enzymol., 13:121-149.
18. Serra, J. A. 1959. *Gene theory: a model of the gene and its sub-units*. The Nucleus, II 1:9-22.
19. Serra, J. A. 1965. *Modern Genetics*. Vol. 1. Academic Press, New York.
20. Stadler, L. J. 1954. *The Gene*. Science, 120:811-819.
21. Swanson, C. P. 1957. *Cytology and Cytogenetics*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.
22. Tschermack, E. 1900. *Ueber Künstliche Kreuzung bei Pisum sativum*. Berchte der Deutsche Botanischen Gesellschaft, 18:232-239.
23. Weismann, A. 1885. *Die Continuität des Keimplasma, als Grundlage einer Theorie der Vererbung*. Jena.