



© Fondo de Cultura Económica

## GENÉTICA: LA CONTINUIDAD DE LA VIDA

**Autor:** ANA BARAHONA / DANIEL PIÑERO

- [COMITÉ DE SELECCIÓN](#)
- [EDICIONES](#)
- [I. LA GENÉTICA: LA CIENCIA DE LA HERENCIA](#)
- [II. Y CRUZANDO SUPIERON](#)
- [III. MIRANDO DENTRO DEL GENE](#)
- [IV. LA DINÁMICA DE LOS GENES](#)
- [GLOSARIO](#)
- [BIBLIOGRAFÍA](#)
- [COLOFÓN](#)
- [CONTRAPORTADA](#)



# COMITÉ DE SELECCIÓN

Dr. Antonio Alonso

Dr. Juan Ramón de la Fuente

Dr. Jorge Flores

Dr. Leopoldo García-Colín

Dr. Tomás Garza

Dr. Gonzalo Halffter

Dr. Guillermo Haro †

Dr. Jaime Martuscelli

Dr. Héctor Nava Jaimes

Dr. Manuel Peimbert

Dr. Juan José Rivaud

Dr. Emilio Rosenblueth

Dr. José Sarukhán

Dr. Guillermo Soberón

**Coordinadora Fundadora:**

Física Alejandra Jadiar †

**Coordinadora:**

María del Carmen Farías



Primera edición, 1994

La Ciencia desde México es proyecto y propiedad del Fondo de Cultura Económica, al que pertenecen también sus derechos. Se publica con los auspicios de la Subsecretaría de Educación Superior e Investigación Científica de la SEP y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

D. R. © 1994, FONDO DE CULTURA ECONÓMICA

Carretera Picacho-Ajusco 227; 14200 México, D.F.

ISBN 968-16-4534-0

Impreso en México

---



Inicio



# I. LA GENÉTICA: LA CIENCIA DE LA HERENCIA

LA GENÉTICA estudia la forma como las características de los organismos vivos, sean éstas morfológicas, fisiológicas, bioquímicas o conductuales, se transmiten, se generan y se expresan, de una generación a otra, bajo diferentes condiciones ambientales.

La genética, pues, intenta explicar cómo se heredan y se modifican las características de los seres vivos, que pueden ser de forma (la altura de una planta, el color de sus semillas, la forma de la flor; etc.), fisiológicas (por ejemplo, la constitución de determinada proteína que lleva a cabo una función específica dentro del cuerpo de un animal), e incluso de comportamiento (en la forma de cortejos antes del apareamiento en ciertos grupos de aves, o la forma de aparearse de los mamíferos, etc.). De esta forma, la genética trata de estudiar cómo estas características pasan de padres a hijos, a nietos, etc., y por qué, a su vez, varían generación tras generación.

## TODO TIENE SU HISTORIA. LA GENÉTICA MENDELIANA

Esta ciencia se ha desarrollado de manera vertiginosa durante el siglo XX, aunque tiene sus raíces en el siglo XIX, época en que los científicos intentaban contestar las cuestiones relativas a la variación y la herencia. Antes de que la genética existiera como ciencia, principalmente durante la segunda mitad del siglo XIX, la herencia se estudiaba a partir de lo que se llama la *hibridización* o cruce de organismos entre sí para analizar su descendencia.

La hibridología, como se le llamaba a esta disciplina, había sido practicada a gran escala por científicos naturales como Kolreuter entre 1760 y 1766, Knight en 1779, Gaertner entre 1792 y 1850 y Naudin en 1863. Estos investigadores empleaban el método del tanteo experimental: cruzar dos individuos y analizar su descendencia para obtener datos experimentales acerca de la herencia de ciertas características de los organismos. Este método proporcionó datos importantes acerca de la fertilidad o esterilidad de los híbridos (descendientes), y también datos acerca de la imposibilidad de obtener cruces fértiles de organismos de diferentes especies (por ejemplo, si se cruza a un perro con una gata, etc.). Sin embargo, no pudieron obtenerse generalizaciones o principios que nos explicaran la herencia; primero, porque estos experimentos trataban con características complejas, lo cual imposibilitaba el análisis detallado y simple, y segundo, hacían falta datos numéricos y pruebas rigurosamente controladas que pudieran facilitar su análisis. Además, estos estudios se hacían al margen de los avances de otras ramas de la biología como la citología (ciencia que estudia a la célula, sus componentes y su comportamiento durante la división celular), y particularmente aquellos hallazgos que identificaban las partículas constitutivas de la célula que se multiplicaban y dividían durante las divisiones celulares, las llamadas cromosomas.

Pero, ¿cuándo surge la genética? La genética surge con los trabajos del monje austríaco Gregor Mendel (1822-1884), quien pasó parte de su vida trabajando con chícharos en su jardín de la abadía de Brno. En esa época, hacia 1866, eran bien conocidos los trabajos del gran naturalista Charles Darwin, quien aportó a la biología la primera teoría que explica cómo han evolucionado los organismos vivos. La intención de Mendel era demostrar; en el terreno experimental, cuál era el origen de las especies, dilema que durante el siglo XIX atrajo la atención de muchos naturalistas del mundo. Sin embargo, Mendel no logró explicar el Origen de las especies con sus trabajos, pero sí logró generalizar algunos principios acerca de cómo se heredan los caracteres de los individuos de generación en generación.

Gracias a la buena educación que recibió Mendel, a pesar de ser hijo de unos campesinos pobres de Silesia, pudo graduarse y dar clases de física y ciencias naturales. Durante estos años, las ideas acerca del origen de las especies inquietaban a muchos naturalistas y científicos no sólo de Europa, sino de América, inquietud a la cual Mendel no había escapado. Algunos de sus maestros directos, como el botánico vienés Franz Unger, apoyaban la idea de que las variedades aparecen en la naturaleza y que con el paso del tiempo y sólo algunas de ellas, después de muchísimas generaciones se convierten en especies bien diferenciadas. Gracias a esta idea transmitida por sus profesores, Mendel creyó que podría encontrar la respuesta al origen de las especies si estudiaba de cerca el problema de las variaciones en la naturaleza.

A Mendel le gustaba mucho el trabajo experimental y las matemáticas (y por fortuna su meticulosidad permitió

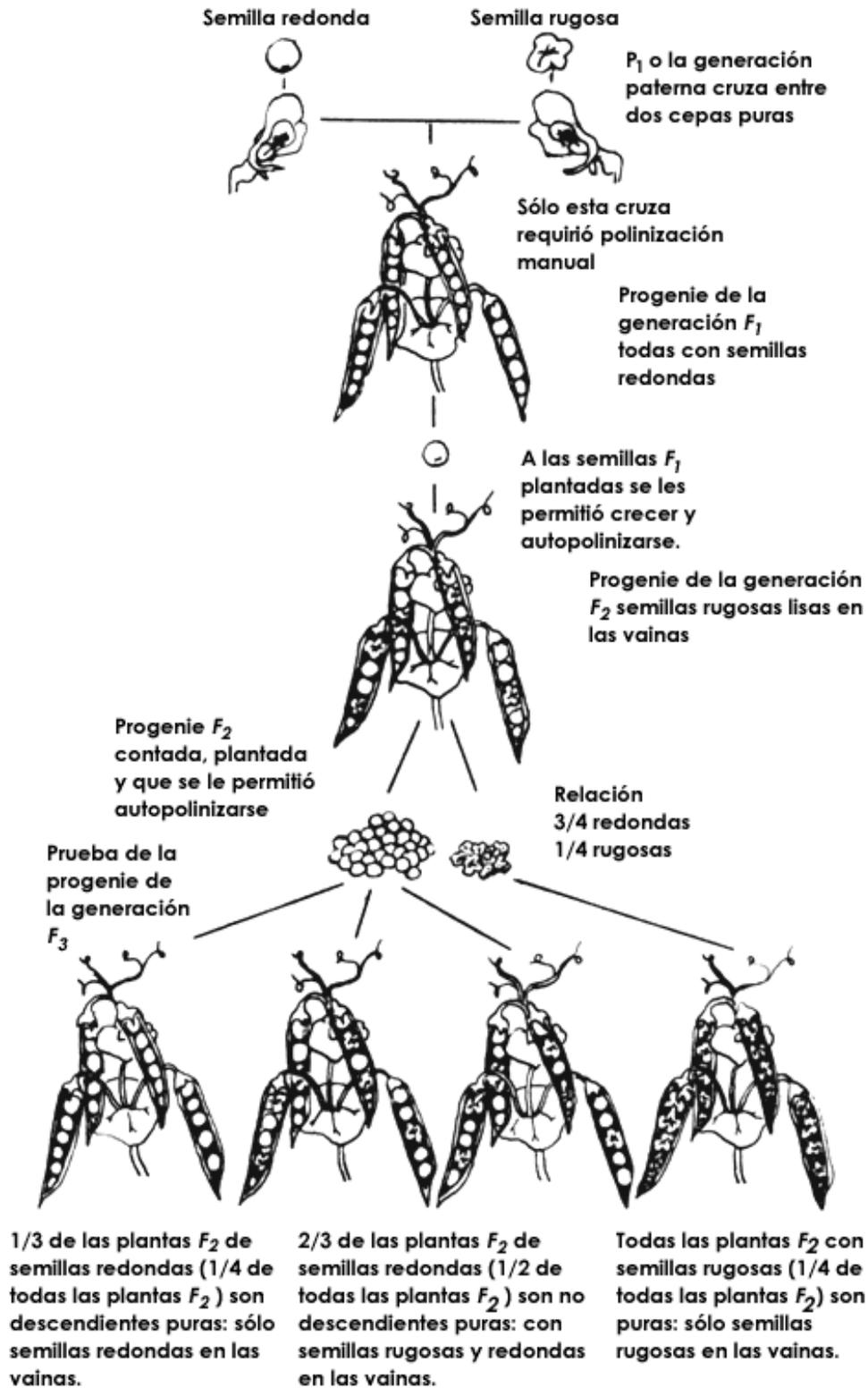
que sus notas se convirtieran posteriormente en memorias), y adoptó la idea de un método de análisis de poblaciones, en lugar de analizar a individuos particulares. Mendel seleccionó correctamente las plantas que habría de usar en sus experimentos. Esta selección le tomó dos años de cruzamientos controlados en las plantas de chícharos *Pisum sativum*, *Pisum quadratum* y *Pisum umbellatum*, las cuales cumplían con ciertas condiciones que las hacían más prácticas que otras: flor grande, de fecundación cruzada (es decir, que una planta es normalmente polinizada por otra), y fáciles de emasculiar (extraer los estambres que son las partes masculinas de la planta y que contienen los granos de polen o células germinales masculinas). Así, después de dos años de trabajos de selección, escogió solamente 22 variedades de chícharos.

Mendel pensaba, que con el control del tipo de cruza entre los diferentes individuos, se podría rastrear la herencia de ciertas características durante varias generaciones y, con esto, establecer los principios que explican su herencia o transmisión. Mendel eligió deliberadamente características simples con formas claramente perceptibles y no intermedias, por ejemplo, el tipo de la semilla era liso o rugoso, la planta tenía un tallo alto o enano, etc. Haciendo estas cruza durante varias generaciones Mendel pudo explicar la forma de transmisión de los caracteres. Sus investigaciones sobre estos patrones de la herencia en las plantas de jardín lo llevaron a suponer la idea de la herencia de partes. ¿Qué significa esto? Mendel se dio cuenta de que al estudiar ciertas características como el color de la flor el tamaño del tallo, el tipo de semilla o la forma y textura de ésta, las contribuciones paternas (del padre y de la madre) se expresaban con desigualdad. Si estos rasgos o características de cada planta se heredan como *elementos* o *partes*, entonces cada planta recibe un elemento de cada progenitor, uno del padre y otro de la madre. Esta herencia de partes significa que cada progenitor contribuye con un elemento, y por lo tanto que la cría tiene pares de elementos. A estos elementos Mendel los llamó *caracteres diferenciantes* porque, precisamente, diferenciaban a las plantas entre sí.

Una de las primeras observaciones de Mendel al hacer sus cruza entre plantas fue que diferían según el carácter; por ejemplo, al cruzar una planta de tallo alto con una de tallo corto, los hijos, es decir; la primera generación, presentaban una de las dos características de los padres, y la otra aparentemente desaparecía. Al cruzar a estos hijos entre sí para obtener una segunda generación, Mendel notó que el carácter que había desaparecido reaparecía en una proporción constante: por cada tres plantas de tallo largo aparecía una con tallo corto (3:1). De aquí Mendel sugirió que aquel carácter que aparecía en la primera generación de forma uniforme *dominaba*, o era *dominante* sobre aquel que desaparecía en apariencia, y a este segundo carácter le denominó *recesivo*.

La primera generalización que obtuvo de sus datos (ahora conocida como la primera ley de Mendel) se refería a la separación o *segregación* de los elementos durante la formación de los gametos (que son las células germinales, óvulos y espermatozoides en los animales, y óvulo y polen en las plantas). Su segunda generalización (o segunda ley de Mendel) se refería a la herencia independientemente de los pares de elementos, es decir; el que una planta tenga el tallo largo o corto (un par de elementos) es independiente de si su semilla es lisa o rugosa (otro par de elementos), y a su vez, es independiente de si la flores blanca o amarilla, etc. (Figura 1.)

## PRUEBA DE LA PROGENIE DE MENDEL



**FIGURA 1.** Experimentos de Mendel. En sus primeros experimentos Mendel trabajó con chícharos de forma alternativamente redonda o rugosa. Polinizó manualmente las flores de una línea pura de chícharos redondos con el polen de una línea pura de rugosos. Las semillas de esta primera generación F<sub>1</sub> (todas redondas) fueron plantadas y germinadas. Mendel obtuvo  $\frac{3}{4}$  de semillas redondas y  $\frac{1}{4}$  de semillas rugosas en la segunda generación o F<sub>2</sub>. Posteriormente plantó las semillas de la F<sub>2</sub> y dejó que las plantas adultas se autopolinizaran entre sí. Todas las semillas rugosas F<sub>2</sub> produjeron semillas rugosas, las redondas F<sub>2</sub>

**produjeron dos tipos: algunas se comportaron igual que la cepa paterna, dando semillas redondas, mientras que otras lo hacían como las plantas F<sub>1</sub> produciendo tanto semillas rugosas como lisas. La relación F<sub>1</sub> fue entonces 1:2:1, ó, ¼ redondas puras, ½ redondas no puras y ¼ rugosas puras.**

A partir de estas leyes conocidas ahora como las leyes de Mendel, es que se construyó la genética moderna durante el presente siglo XX, ya que mientras Mendel vivió no fueron bien acogidas. ¿Por qué?

Existen al menos dos versiones de por qué el trabajo de Mendel no fue reconocido hasta entrado el siglo XX. Según la primera, su artículo fue publicado en una oscura revista científica a la que pocos investigadores tenían acceso, la *Revista de la Sociedad de Ciencias Naturales* de Brno. La segunda es la idea de que Mendel era un investigador poco conocido en el medio científico de su época. Estos dos aspectos reflejan la concepción que comúnmente se tiene de la ciencia y sus practicantes. La ciencia está basada como cualquier otro aspecto de la cultura en la comunicación de unos individuos con otros y por lo tanto su repercusión descansa tanto en la distribución de los artículos científicos como en el reconocimiento que el autor tiene. ¿Quién no quiere leer el último libro de un escritor ya reconocido? En estos casos la obra tiene un valor previo por haber sido escrita por éste o aquel autor; valor que es independiente de la importancia intrínseca de la obra. Asimismo, en la actualidad, y estamos seguros de que también en el siglo pasado, hay revistas más reconocidas que otras por la calidad de los artículos, lo cual contribuye a que sea parcial la búsqueda del buen trabajo científico. Si suponemos que éste fue el caso, podríamos afirmar que Mendel no fue reconocido en parte por estas dos razones, como lo demuestra el hecho de las presentaciones que hizo de su trabajo en las reuniones de febrero y marzo de 1865 de la Sociedad de Ciencias Naturales de Brno no recibieron comentarios de ningún tipo ni en forma de preguntas ni como críticas. De hecho se afirma que ni el ambiente científico ni en el cultural se apreció la importancia de sus descubrimientos.

Además algunos de los científicos más renombrados de la época, como Darwin, Naudin y Nageli, no hicieron referencia a los resultados de Mendel.

Por ejemplo, Darwin nunca se refirió a estos estudios en ninguno de sus escritos, aun cuando con frecuencia se refiere a otras investigaciones del mismo tema que se llevaron a cabo en la misma época de Mendel. Cabe mencionar que, por ejemplo, el botánico francés Naudin expresó en 1863 la idea de que los elementos derivados de los padres se separan en el híbrido y que algunos de los caracteres de las formas de los padres pueden aparecer en la generación siguiente. Este hallazgo de Naudin, lamentablemente, carecía de datos numéricos y pruebas rigurosas que sustentaran tales afirmaciones.

En cuanto al más famoso botánico de la época, Nageli, se sabe que Mendel le envió una copia de su manuscrito con la idea de recibir sus opiniones. De aquí resultó una activa correspondencia, de la cual sólo sobreviven las cartas de Mendel. Esta correspondencia revela una de dos cosas: o Nageli no entendió los resultados de Mendel o no estaba de acuerdo con ellos. Nageli nunca invitó a Mendel a publicar sus resultados en otras revistas donde sin duda hubiesen sido leídas por otros científicos. Nageli le propuso a Mendel que extendiera sus experimentos a otras plantas, pero Mendel se sintió apabullado por esta idea y no hizo mayores esfuerzos por relacionarse con otros botánicos o hibridólogos para intercambiar opiniones. Mendel simplemente pensó que los resultados de sus experimentos eran datos aislados que no podían aplicarse a otras plantas.

Más recientemente, como apoyo a la idea de que los postulados de Mendel no fueron comprendidos, se ha encontrado que de los tres investigadores que redescubrieron a Mendel, el holandés Hugo de Vries (1848-1935), el alemán Carl Correns (1864-1933) y el austríaco Eric Tschermak von Seysenegg (1871-1962), sólo Correns comprendió completamente el trabajo de Mendel y sus consecuencias. Tanto De Vries como Tschermak no entendían conceptos como dominancia y confundían en una las dos leyes de Mendel en una sola. Es entonces muy claro que el trabajo de Mendel no fue entendido ni en sus aspectos técnicos ni tampoco en su importancia. De hecho, el entendimiento de su relevancia vino antes de ser entendido técnicamente.

Una vez que este trabajo pasó inadvertido por la comunidad científica de su época, en 1900 aparecen publicados tres trabajos que de manera independiente hacen referencia a Mendel. Estos trabajos fueron de los investigadores ya mencionados, Hugo de Vries (1900), Tschernak (1900) y Correns (1900). De estos tres autores el más sobresaliente por su repercusión en las ciencias naturales fue Hugo de Vries, quien a pesar de haber redescubierto el trabajo mendeliano no pensaba que fueran válidos los principios que establecía. Esto se debe a que Hugo de Vries pensaba que en el problema del origen de las especies (que por esta época era la comidilla de todos los días)

el mendelismo no tenía una aplicabilidad *universal*. Así, podemos marcar a 1900 como el año del nacimiento de la genética, pues fue cuando se *redescubrieron* las leyes de Mendel, y se modificó, la manera de pensar y de experimentar de los científicos dedicados a los problemas de la herencia. Una vez que esto sucedió, el mendelismo se expandió por Europa y América hasta convertirse en un tema de discusión común y corriente. Genetistas famosos como William Bateson (1861-1926) se darían a conocer por la introducción y defensa del mendelismo en Inglaterra. Bateson sería también el que acuñara el término de *genética* en 1906.

## TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

Durante los años siguientes a los que Mendel anunció sus leyes no se conocía lo suficiente del comportamiento de los cromosomas como para establecer una relación entre éstos y las leyes de Mendel e interpretarlas en términos de las divisiones celulares que tienen lugar en el desarrollo de las células que forman los gametos (meiosis).

Hacia finales del siglo XIX se había logrado estudiar los cambios que ocurren en la meiosis y su posible relación con la herencia; en particular se destacan los trabajos de Augusto Weismann, pues aunque resultaron equivocados a este respecto, señalaron la importancia de relacionar a los cromosomas con la herencia de los caracteres. Fue después de la revalorización de las leyes de Mendel, que en 1903 Sutton logra aplicar la primera y la segunda leyes de Mendel al comportamiento de los cromosomas durante la meiosis.

Si los cromosomas son los portadores de los elementos hereditarios o genes, entonces podemos suponer que cuando los cromosomas se separan, llevando a los genes consigo, cada elemento del par pasa a células diferentes, y que, por lo tanto, cada célula lleve sólo un elemento del par; el de la madre o el del padre. Este comportamiento satisface la primera ley de Mendel.

Ahora, si tenemos dos factores o genes y uno se encuentra en un par de cromosomas (digamos, el gene que determina si la semilla es lisa o rugosa), mientras que otro factor (digamos, el gene que determina si el tallo es largo o corto) se halla en otro par de cromosomas, y durante la división celular meiótica éstos se separan azarosamente, es decir; independientemente uno del otro, entonces la distribución de estos cromosomas y sus posteriores combinaciones debidas a la casualidad de la fertilización nos explican la segunda ley de Mendel, y así, el hecho de que una planta tenga la semilla lisa o rugosa será independiente del hecho de si su tallo es largo o corto.

Gracias al redescubrimiento de estas leyes y su aplicabilidad para tratar los problemas de la herencia se comienza a desarrollar la genética moderna. Del establecimiento de líneas de investigación que utilizaban las leyes de Mendel y partían de la concepción de la herencia de partes es que se pudo demostrar que este tipo de herencia, la mendeliana, era universal. Nos referiremos brevemente a las tres líneas de investigación más importantes por las consecuencias de sus descubrimientos.

La primera la propuso Johannsen, botánico danés. Según él, al tomar una semilla de *Phaseolus vulgaris* (el frijol), ya fuera gorda o flaca, y hacerla germinar; entre sus descendientes encontraríamos semillas de todos los tipos, no sólo del tipo de la semilla original. (Por cierto, fué Johannsen quien en 1909 acuñaría los términos de *gene*, *genotipo* y *fenotipo*. Este último se refiere a las características que nosotros vemos, como pueden ser formas, texturas, colores, etc., mientras que el genotipo se refiere a lo que no podemos ver directamente sino sólo a través de técnicas más complejas que es la suma o el conjunto de todos los genes, o sea el genotipo.)

El segundo descubrimiento notable lo realizaron los botánicos E. M. East, inglés y H. Nilsson-Ehle, sueco. Admiten que ciertos rasgos hereditarios no discretos, sino cuantitativos, seguían estrictamente las leyes de Mendel; por ejemplo, el color rojizo del pericarpio (la envoltura) de la semilla del maíz se debía a la colaboración de más de un factor o gene. Fue así como se estableció la posibilidad de que más de un gene interviniera en la formación de un carácter determinado.

Sin lugar a dudas, la tercera línea de investigación fue la que más dividendos dejó a la naciente ciencia de la genética, tanto por sus descubrimientos como por la introducción de técnicas novedosas. Estas no sólo revolucionaron el modo de tratar los problemas de la herencia, sino que establecieron una nueva metodología experimental y una serie de principios fundamentales que permitieron resolver algunos de los enigmas que ya habían sido planteados anteriormente, lo cual significó un gran avance. Nos referimos a la *escuela morganiana*, también conocida como *El grupo de las moscas*.

La historia de cómo se formó este grupo, de cuál era el ambiente de trabajo y de cuáles fueron sus resultados y aportes a la genética ha sido el objeto de estudio de muchos historiadores de la ciencia, así como de sociólogos y filósofos de la ciencia, que lo han tomado como modelo y estudio de caso para entender, por ejemplo, de qué manera intervienen factores individuales, como la competencia o la envidia, en el avance de la ciencia; cómo está estructurado un grupo jerárquicamente; o simplemente, cómo ocurre el avance conceptual y teórico dentro de una disciplina científica.

El nombre (*escuela morganiana*) se debe a que fue fundada por Thomas Hunt Morgan, y la designación de *Grupo Drosophila* o *Grupo de las moscas* se debe a que trabajaron con la conocida mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (todos la hemos visto rondando la fruta en descomposición en nuestras casas). Cuando Morgan y sus estudiantes empezaron con sus investigaciones, se acostumbraba trabajar con plantas en los estudios de la herencia. De hecho, casi todos los grandes avances durante el siglo XIX en el terreno de la hibridología fueron en el campo de la botánica. Sin embargo, esta escuela introdujo a un animal, la mosca de la fruta, como objeto de estudio, y posteriormente como vehículo para el estudio de los efectos que causaban en el material hereditario elementos externos como la radiación.

Thomas Hunt Morgan (1866-1945) empezó a trabajar en el campo experimental hacia 1908 cuando, impresionado por los trabajos de botánicos famosos como Hugo de Vries (quien había propuesto la teoría de la mutación como alternativa a la selección natural de Darwin a principios de siglo), quiso repetir sus experimentos en el reino animal (él era zoólogo) y demostrar que los cambios drásticos en los organismos pueden hacer grandes modificaciones en las especies. Fue de esta forma como Morgan se decidió a trabajar con la mosca de la fruta la *Drosophila melanogaster*, que le permitió observar los cambios generacionales mucho más rápidamente y de manera más sencilla (tradicionalmente los botánicos tenían que esperar a que se cumplieran los ciclos normales de las plantas para poder analizar a su progenie, lo cual, algunas veces, ocurría una vez al año). Esta decisión también le simplificó su presupuesto: estas moscas se pueden *cultivar* en frascos de vidrio y añadirles simplemente trozos de plátano dentro (en la actualidad se prepara una sustancia que se llama agar, cuyo olor es muy desagradable, es líquida y café cuando está caliente y de color pardo y sólida cuando está fría, se prepara en unas ollas grandes, sobre estufas u hornillas, y como al chocolate, hay que estarla batiendo constantemente.)

Morgan era la cabeza de un grupo de biología experimental del Departamento de Zoología de la Universidad de Columbia, N.Y. Sus estudiantes, Alfred Henry Sturtevant (1891-1970), Herman Joseph Muller (1890-1967) y Calvin Blackman Bridges (1889-1938), eran investigadores jóvenes que, bajo la tutela de Morgan, hacían su trabajo de tesis doctoral. (Muller, aunque oficialmente era dirigido por el citólogo E.B. Wilson, pasaba todo el día en el laboratorio, mejor conocido como el *cuarto de las moscas*, pues lo único que había eran escritorios llenos de frascos con moscas y microscopios de disección listos para analizar a la progenie.)

En 1915 este grupo publicó un libro, ahora ya clásico, llamado *El mecanismo de la herencia mendeliana* en donde exponen el resultado de sus investigaciones. Describiremos brevemente cuáles fueron las más importantes.

1) Esta escuela pudo establecer que los factores elementales de los que Mendel hablaba —genes— formaban parte de los cromosomas —bastoncillos localizados en el núcleo de las células— y que, por lo tanto, los genes podían ser tratados como puntos específicos a lo largo de los cromosomas, y así saber; por ejemplo, su localización dentro de ellos. A esta teoría se le conoce como la teoría cromosómica de la herencia, y gracias a su establecimiento Morgan recibiría el Premio Nobel en fisiología y medicina en 1933, mismo que compartiría con Sturtevant y Bridges, ya que Muller para estas fechas ya se había independizado del grupo (cabe mencionar que Muller recibiría por su parte el Premio Nobel en 1947 por sus descubrimientos de los efectos de la radiación —rayos X— en la mosca *Drosophila melanogaster*).

La teoría cromosómica de la herencia establece que los genes forman parte de los cromosomas, lo cual explica, como hemos dicho, las leyes de Mendel a través de la meiosis, y nos lleva al siguiente problema: ¿es posible encontrar la localización de cada gene dentro de cada cromosoma? Morgan contestó afirmativamente. Esta idea, de localizar a los genes dentro de lugares concretos en el cromosoma, era algo complicada, así que Morgan acudió a sus estudiantes y les planteó el problema de la siguiente manera: si los cromosomas intercambian porciones de ellos durante la meiosis es posible construir *mapas genéticos*, en donde situar los diferentes genes de acuerdo con su comportamiento durante la meiosis.

Esta idea se convirtió en la tesis doctoral de Sturtevant, y permitió abrir un campo de investigación novedoso. A la fecha los organismos mejor conocidos desde el punto de vista de la localización de sus genes son la *Drosophila*

*melanogaster* y la bacteria *Escherichia coli*.

2) Hemos dicho que la segunda ley de Mendel se refiere a la herencia independientemente de los pares de caracteres, sin embargo, en algunas ocasiones esta ley no se cumple. Cuando ciertos pares de caracteres tienden a permanecer juntos en generaciones sucesivas se dice que están *ligados*. El ligamiento ocurre cuando ciertos caracteres son transmitidos juntos con más frecuencia que otros y, por lo tanto, no siguen la segunda ley de Mendel. El ligamiento tiene una aplicación restringida a los casos en los cuales no hay intercambio o entrecruzamiento entre porciones enteras de los cromosomas implicados. El ligamiento y el *entrecruzamiento* son, por lo tanto, fenómenos correlativos y pueden expresarse con leyes numéricas bien definidas. Estos dos fenómenos forman parte del sistema de la herencia y tienen que tomarse en cuenta cuando se hacen análisis cuantitativos de los caracteres de los organismos.

El ligamiento hace que dos caracteres sean transmitidos juntos, mientras que el entrecruzamiento o recombinación significa que pueden ser separados durante el curso de generaciones posteriores. Un caso de ligamiento es lo que se conoce como herencia ligada al sexo y fue descubierta por Morgan. Este descubrió que el factor que determina el color de los ojos en la mosca *Drosophila* se localiza en el cromosoma X o al menos lo acompaña en la segregación. Este descubrimiento fue muy importante pues existen características cuyos genes al estar contenidos en los cromosomas sexuales, aparecerán en correlación con la proporción de los sexos, hembra o macho. Por ello, estos experimentos demostraron también que los genes están en los cromosomas.

El estudio de la recombinación fue hecho por Muller hacia 1916. Una vez establecido que los factores o genes están alineados en los cromosomas, Muller se preguntó si existe una correspondencia entre la frecuencia de la separación (recombinación) y la longitud del cromosoma. Efectivamente, si la recombinación indica intercambio de secciones enteras de cromosomas durante la meiosis, la distancia que separa a los genes es importante para poder intercambiarse. A mayor distancia, menor probabilidad de intercambio, a menor distancia, mayor probabilidad de recombinación. Con estos trabajos de Muller se estableció que los genes están alineados en los cromosomas y que la recombinación es el método de intercambio.

3) Distribución anómala de piezas de cromosomas. En algunas ocasiones una pieza de un cromosoma se desprende y se agrega a otro cromosoma, es decir; se *trasloca*. El número de genes no se altera, pero sí su distribución. Si la pieza que se ha translocado se inserta junto al cromosoma normal, se dice que ha habido una duplicación. Un individuo portador de una duplicación tiene los genes por triplicado, un gene en el cromosoma normal y dos en el cromosoma donde se ha insertado la pieza translocada. También puede ocurrir que este trozo de cromosoma se pierda en las divisiones posteriores, entonces hablamos de una deficiencia. Estos individuos sólo tendrán un juego de ciertos genes que se localizan en el cromosoma normal. Obviamente estas distribuciones anómalas de piezas de cromosomas alteran los resultados obtenidos por Mendel. Se ha observado que si las translocaciones, duplicaciones y deficiencias son pequeñas, los individuos sobreviven, pero si éstas son grandes, por regla general son letales. Algunos ejemplos de este tipo de distribuciones anómalas en el humano son el síndrome de Down que es una duplicación cromosómica en el par 21 (el hombre tiene 23 pares de cromosomas), esta duplicación puede ser de todo el cromosoma o de sólo un segmento de éste. El síndrome de Turner es otro caso de deficiencia; ocurre en las niñas que nacen con un solo cromosoma X, cuando la dotación normal es XX. Estas niñas se desarrollan casi normalmente hasta la pubertad, momento en el cual dejan de producir los caracteres sexuales secundarios.

## MUTAGÉNESIS

Después del establecimiento de la teoría cromosómica de la herencia se estableció la idea de que ciertos factores externos, como la radiación, pueden producir efectos sobre los cromosomas sin lesionar al resto de la célula en forma permanente. A esta nueva rama de la genética se le conoce como mutagénesis. Recordemos que los trabajos de Mendel, y posteriormente los de Morgan, se basaban en la presencia de ciertas características a las cuales se les seguía generación tras generación para averiguar cómo se transmitían. La escuela de Morgan tenía que esperar a que aparecieran nuevas características o *mutantes* de manera natural para poder analizar su comportamiento; esta nueva característica sería estudiada a través de la recombinación. Ahora sería posible inducir las mutaciones a conveniencia y estudiar el gene individual y su estructura. Este trabajo de producción de mutaciones y caracterización de los genes lo desarrolló Muller; y como ya mencionamos anteriormente, por ello le fue otorgado el Premio Nobel.

Muller hizo posible romper, agrupar o afectar a los cromosomas de la mosca de la fruta, exponiendo a los

individuos en diferentes estadios de desarrollo, a radiaciones controladas en intensidad y en tiempo. El efecto de la radiación en los cromosomas y en los genes es heredado, de tal suerte que es posible seguir su pista de generación en generación.

Muller demostró que el espermatozoides tratado con altas dosis de rayos X induce la aparición de mutaciones genéticas en una alta frecuencia. Muller encontró varios cientos de mutantes y tal vez un ciento de éstas fueron seguidas hasta por cuatro generaciones. Estas mutaciones eran estables en su herencia y se comportaban según las leyes de Mendel. La naturaleza de las cruces favoreció la detección de las mutaciones, ya que muchas de ellas se encontraban ligadas al sexo. El tipo de mutaciones producidas por Muller iban desde ojos blancos, alas miniatura, cerdas bifurcadas, etcétera.

La mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, tiene cuatro pares de cromosomas: I, II, III, y IV. El primero, o par sexual, es el cromosoma X dos de los cuales los tiene la hembra (XX) y uno el macho (XY). El segundo par son cromosomas doblados, el tercero también pero son más largos que los del segundo par; y el cuarto son cromosomas diminutos, redondos o ligeramente alargados. Estos cromosomas contienen un gran número de *genes marcadores* que no son más que genes conocidos por las técnicas descritas anteriormente y que permiten seguir con cierta seguridad los cambios o mutaciones ocurridas espontáneamente o por la acción de los rayos X. Gracias a la capacidad de producir marcadores en los cromosomas de la mosca se creó un *banco* de mutantes de *Drosophila*, que era utilizado en todos los laboratorios experimentales del mundo.

La contribución más importante de Muller fue el lograr establecer que los genes tienen una existencia física capaz de cambiar o alterarse (mutar) por agentes externos, y que su característica más importante es el que estas variaciones sean heredables. De esta forma quedó establecido que la forma en la cual aparece la variación en la evolución es a través de mutaciones o cambios físicos en los genes. Al mismo tiempo estos estudios plantearon el interrogante de si las radiaciones son las causantes de las mutaciones naturales en el hombre. La respuesta de Muller fue negativa, habría que seguir investigando otras posibles causas que originaran mutaciones en los genes ya existentes y usar el método de producción artificial que permitiera conocer más acerca de la naturaleza de los genes.

## BIOLOGÍA MOLECULAR

Hasta 1945 el gene era considerado como la unidad fundamental de la herencia, pero poco se sabía acerca de cómo funcionaba y cual era su estructura. Los genes sólo podían identificarse por mutaciones que produjeran aberraciones fenotípicas, es decir; visibles. Estas aberraciones variaban desde alteraciones simples (color de los ojos), hasta cambios morfológicos drásticos (alas hendidas, alas cortas, etc.). Veamos ahora cuál fue el aporte de la bioquímica a la genética moderna.

A principios de siglo se llevaron a cabo muchos trabajos sobre los errores de nacimiento, como el albinismo, la alcaptonuria, (errores que se deben a la ausencia de ciertas enzimas) etc. y algunos trabajos sobre la pigmentación en las plantas y los animales que permitieron comenzar un estudio sistemático que relacionara a los factores hereditarios o genes, con las enzimas.

Fue en 1908 que A.E. Garrod publicó su libro *Inborn Errors of Metabolism* (Errores congénitos del metabolismo), en donde exponía sus observaciones de los errores o defectos metabólicos, como aquellos trastornos de los procesos bioquímicos en el hombre. Estudiando la orina y viendo cuáles eran las sustancias que un individuo anormal excretaba, Garrod logró seguir la pista de los desechos metabólicos de una enfermedad llamada alcaptonuria, que se caracteriza porque en la orina de los enfermos se encuentran unas sustancias llamadas alcaptones, las cuales son detectadas fácilmente pues son de color negro. Los infantes con esta enfermedad desde muy temprano ennegrecen el pañal, posteriormente estos pigmentos negros se fijan en los cartílagos, ennegreciendo las orejas. Garrod estudió esta enfermedad en un paciente y encontró que varios de sus familiares presentaban la misma enfermedad, de aquí concluyó que era una enfermedad hereditaria. Garrod supuso que su carácter hereditario se debía a errores genéticos en la producción de ciertas enzimas que detenían una cadena metabólica en algún punto específico, impidiendo la degradación normal de los compuestos orgánicos. Garrod no pudo ir más allá de este punto, pero estableció los cimientos de la relación entre la bioquímica y la genética.

Para que estos estudios pudiesen tener éxito se necesitó de otro tipo de organismos, más pequeños, cuyas generaciones fueran más rápidas y que su genoma fuese lo suficientemente pequeño para manipularlo. Tal fue el

caso del *Neurospora crassa*, el hongo rosa que todos hemos visto arruinando las naranjas; de la *Escherichia coli*, una bacteria bastante cercana a nosotros pues vive inofensivamente en nuestro intestino; de la *Saccharomyces cerevisiae*, la levadura de la cerveza, y los virus (bacteriófagos o fagos, para abreviar) que infectan bacterias.

Dos bioquímicos, George W. Beadle y Edward L. Tatum establecieron en 1941 la relación entre los genes y las enzimas trabajando con el hongo del pan *Neurospora crassa*. Las dos preguntas que trataron de resolver fueron ¿cuáles son los pasos metabólicos en la producción de las proteínas? y por lo tanto, ¿cuáles son las alteraciones que impiden la formación normal de éstas?

Sometiendo a radiación a las esporas de *Neurospora crassa* produjeron mutantes que al ser analizados resultaron anormales. Esto es, aquellas cepas que no crecieran en un medio normal carecían de alguna enzima que impedía sintetizar el alimento. Si el producto común no podía obtenerse, entonces la ruta metabólica normal estaría siendo bloqueada en algún punto crítico.

Con estos estudios establecieron que los genes producen enzimas (proteínas) que actúan directa o indirectamente en la cadena metabólica en la síntesis de proteínas en *Neurospora*. Cada paso metabólico es catalizado por una enzima particular. Si se produce un error en la cadena de síntesis, la vitamina o enzima no se produce. ¿Qué ocurre? Si existe una mutación que afecta a un gene en la cadena de síntesis, ésta se bloquea y el resultado es la ausencia de la vitamina deseada. De esta suerte, Beadle y Tatum pudieron afirmar que las mutaciones en los genes producen su inactivación o no funcionamiento, y por primera vez se relacionó la actividad bioquímica de un gene con su estructura molecular. Acuñaron la ya famosa frase *un gene, una enzima*, que se refiere al hecho de que se requiere la acción de un gene para producir una enzima.. Actualmente se ha modificado este principio, pues se sabe que los genes tienen las instrucciones, codifican, para la formación de polipéptidos, es decir; de moléculas más pequeñas que forman a las proteínas.

El año de 1941 había marcado un progreso en el conocimiento de los cromosomas como base de la genética gracias al florecimiento de la citología. Así, se conoció más acerca de la base fisicoquímica de los genes y su integridad como partículas o unidades *discretas*. En esta década, la mayoría de los genetistas no aceptaban la idea de que los genes eran como cuentas de un collar. El gene había sido definido mejor gracias a los estudios de Muller acerca de las mutaciones y de Beadle y Tatum acerca de la bioquímica del metabolismo.

Con el desarrollo de la microbiología se inauguró un campo nuevo de investigación en donde la problemática era saber si los microorganismos, distintos de los ya conocidos, tenían un aparato genético particular o era semejante al de los organismos superiores como la mosca de la fruta y los chícharos de Mendel.

Durante estos años fue notable la multiplicación de las ideas, de los trabajos de investigación y del personal que laboraba en el terreno de la biología molecular; la medicina, la citología y la bioquímica.

En 1943 Salvador Luria, físico italiano que huyó del fascismo y emigró a Estados Unidos, trabajó con bacterias y diseñó valiosos experimentos que demostraron que ellas mutan en la misma forma que los organismos superiores y que sus adaptaciones son el resultado de la evolución. Por lo tanto, su aparato genético, aunque pequeño, es semejante al de los demás organismos conocidos. El siguiente interrogante fue saber qué era el material genético y cuál era su estructura.

Esta última pregunta fue contestada por Seymour Benzer en la década de los cincuenta y para hacerlo utilizó al mutante *rII* del fago T4. La idea tradicional acerca de los genes era que éstos eran la unidad de función, de mutación y de recombinación. Sin embargo, análisis más detallados demostraron que se podía dividir en tres unidades distintas. Para Benzer existía una estructura fina del material genético en donde la unidad de mutación, la de recombinación y la de función podían caracterizarse por separado.

De estos análisis Benzer introdujo el término de *cistrón* para definir a las unidades genéticas funcionales, es decir; la unidad mínima que contiene la información para la producción de una proteína, mientras que las otras dos unidades, el mutón (unidad de mutación), y el recón (unidad de recombinación) no necesariamente son equiparables a un gene.

Demostrada la estructura fina del gene y poniendo al mismo nivel al cistrón y al gene mendeliano, quedaban por contestar las preguntas de qué es el material genético, de qué elementos químicos está compuesto y cómo se duplica para ser transmitido de células madres a células hijas.

## EL ADN: LA MOLÉCULA DE LA HERENCIA

Curiosamente, el ADN, ácido desoxirribonucleico, fue descubierto en 1869 por el químico suizo Friedrich Miescher. Este químico usó la enzima llamada pepsina para digerir las proteínas contenidas en el pus. Notó sin embargo, que existían algunos elementos que contenían fósforo que no lograban ser digeridos por la enzima. A principios del siglo XX, en 1914, Robert Fuelgen inventó una técnica nueva de tinción del ADN conocida como tinción de Fuelgen. Gracias a esta nueva técnica logró visualizarse el material contenido en el núcleo, y medir de una manera aproximada la cantidad de ADN presente, dependiendo de la intensidad del color. Esto llevó al descubrimiento de que todos los núcleos de las células de un mismo individuo tienen la misma cantidad de ADN, a excepción de los gametos (óvulos o espermatozoides), cuya coloración era aproximadamente la mitad de la intensidad más alta.

A pesar de esto, durante estos años no se pudo establecer con exactitud cuál era el material genético. Se sabía de la existencia de los ácidos nucleicos y de las proteínas, pero no se había logrado establecer cuál de éstos era el material hereditario. Paradójicamente, de las investigaciones sobre el ADN se descartó la posibilidad de que éste fuera el material hereditario, pues su composición era sencilla (está formado por cuatro moléculas básicas), comparada con la composición de una proteína (formada por 20 moléculas básicas). Se pensó que la determinación de la vida debería estar contenida en moléculas complejas, y por lo tanto, el ADN era un mal candidato.

¿Cuál era el material hereditario? Fueron muchos los experimentos diseñados y las hipótesis propuestas para contestar esta pregunta. Mencionaremos sólo aquellos que marcaron el camino para la dilucidación de la estructura del ADN.

Gracias a las investigaciones con bacterias que realizaron C.T. Avery, C.M. McLeod y M.J. McCarty en 1944 se pudo comprobar que el ácido desoxirribonucleico o ADN es la molécula portadora de la información genética, aunque en el caso de ciertos tipos de virus es otro ácido nucleico, el ARN (ácido ribonucleico).

Ya hacia 1920 se sabía que el ADN contenía cuatro bases nitrogenadas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). En 1948 Erwin Chargaff y Hotchings, al aplicar una técnica novedosa llamada cromatografía en papel, la cual permitía la separación y estimación cuantitativa de los constituyentes del ADN, mostraron que estas cuatro bases no necesariamente se encontraban en iguales proporciones dentro de la macromolécula. Sin embargo, haciendo un análisis entre el número total de pirimidinas (G-C) y de las purinas (A-T), Chargaff encontró lo que se denominó la regla de equivalencia, según la cual el número total de unas era igual al de las otras,  $A=T$  y  $G=C$ .

Sin embargo, este descubrimiento no fue suficiente para dilucidar la estructura del ADN. Fue gracias a la aplicación de la cristalografía de rayos X al estudio de las moléculas biológicas se pudo extraer la estructura tridimensional del ADN.

Muchos intentos fueron hechos a partir de los estudios de W. T. Astbury, quien fuera un pionero en el estudio de las proteínas por medio del método de la cristalografía de rayos X. Astbury propuso en 1945, por ejemplo, que el ADN estaba constituido de una columna de nucleótidos apilados en paralelo, uno encima del otro, situados cada  $3.4 \text{ \AA}$  a lo largo del eje de la molécula. Estos resultados abrieron el camino para que tres grupos de investigadores retomaran el análisis del ADN con este método y logaran después de 1950 la dilucidación de su estructura tridimensional.

El primer grupo, el de Linus Pauling y colaboradores, postuló una estructura de triple hélice, sostenida por enlaces de hidrógeno.

El segundo grupo, el de Maurice Wilkins y Rosalind Franklyn, obtuvo, a través de preparaciones de fibras de ADN, fotografías por difracción de rayos X que mostraban que la distancia entre los nucleótidos predicha por Astbury era correcta.

James D. Watson y Francis Crick, del tercer grupo, dedujeron el modelo de la estructura tridimensional del ADN. Este modelo postulaba que el ADN era una cadena de polinucleótidos con una forma de hélice regular de doble cadena, con diámetro aproximado de  $20 \text{ \AA}$ , la cual da una vuelta completa cada  $34 \text{ \AA}$ , existiendo 10 nucleótidos por vuelta (ya que la distancia entre ellos es de  $3.4 \text{ \AA}$ ). Las dos cadenas se enroscan hacia la derecha y son

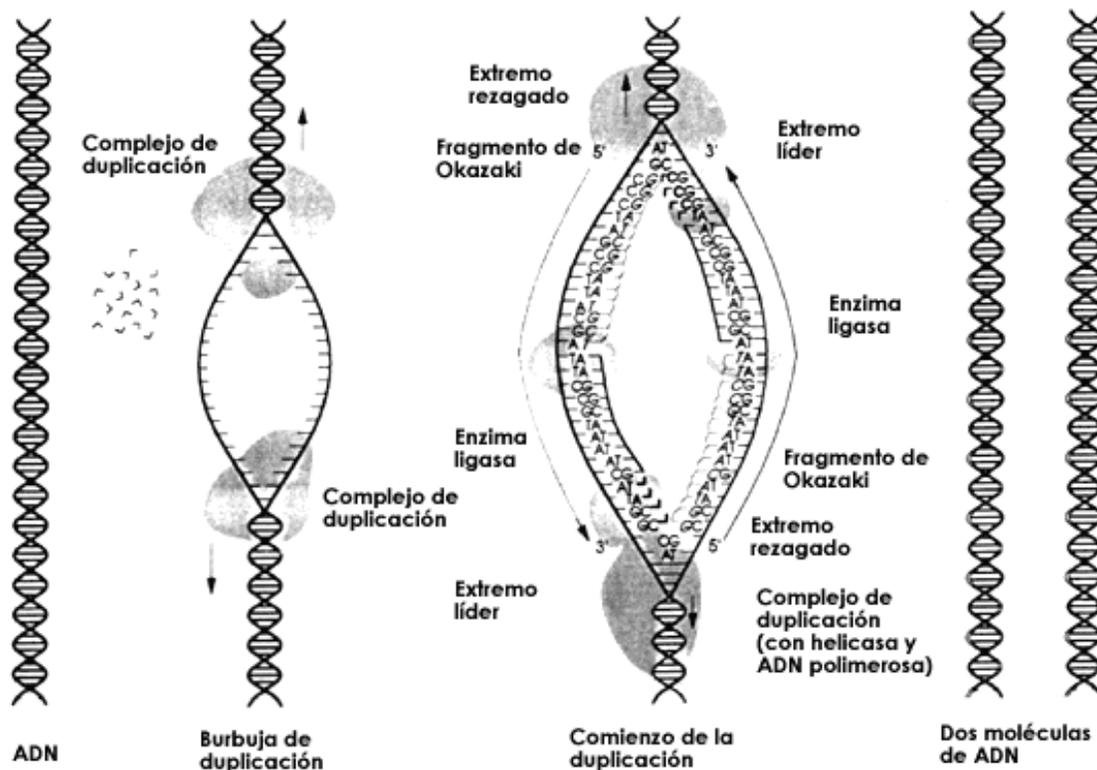
antiparalelas, es decir; tienen direcciones opuestas. Los anillos de las purinas y las pirimidinas se apilaban como planos perpendiculares al eje principal de la molécula; el plano de la desoxirribosa forma el esqueleto de la cadena con su fosfato esterificado, paralelo al eje principal y por lo tanto perpendicular al plano de los anillos de las bases. Las bases se orientan hacia el interior de la cadena y en cada residuo las dos cadenas polinucleotídicas son mantenidas juntas por la formación de enlaces de hidrógeno entre una purina de una cadena y una pirimidina de la otra (Figura 2).



**FIGURA 2. James D. Watson**

Opuesta a cada adenina (A) de una cadena existe una timidina en la otra y esta misma relación de complementariedad existe entre la citosina y la guanina. La consecuencia principal de esta complementación entre las bases de ambas cadenas condujo a la resolución de la duplicación o replicación del ADN. Si las dos cadenas eran complementarias, esto suponía que la replicación podía efectuarse si al separarse (por el rompimiento de los puentes de hidrógeno) las dos cadenas cada una sirviera de molde para formar su propia cadena complementaria (Figura 3).

Al terminarse la formación de ambas cadenas complementarias tendríamos dos cadenas de ADN con la misma información y secuencia de bases que la molécula materna.

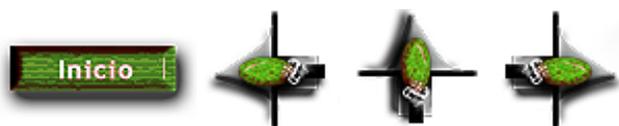


**FIGURA 3. Duplicación de ADN.** En (a) podemos observar la cadena de ADN en una configuración helicoidal. En (b) la duplicación se inicia cuando la doble hélice se abre en un punto formando dos horquillas que se mueven en direcciones opuestas. En (c) cada cadena nueva es apareada de acuerdo con el patrón de las bases presentes; la unión de los nucleótidos solo ocurre en dirección 5' a 3'. En (d) apreciamos las dos cadenas recién formadas en su configuración usual de doble hélice. Las dos moléculas producidas de ADN son idénticas, pero la duplicación ha sido semiconservativa, es decir, cada cadena tiene una de las hebras originales.

Para Watson y Crick, este modelo de la doble hélice representaba algunos avances para el entendimiento de la replicación del ADN: una de las principales funciones del material genético. Gracias a estos trabajos, Watson, Crick y Wilkins recibieron el Premio Nobel en 1962, y en algunas ocasiones, para referirse al modelo de la doble hélice, una cadena es llamada Watson y la opuesta Crick.

Una vez que se propuso el modelo de la doble hélice había que encontrar cómo se traduce la información contenida en ella a proteínas. Este gran descubrimiento lo hizo el mismo Francis Crick y sus colaboradores en 1961 trabajando con la región rII del bacteriófago T4. El resultado de estos trabajos designado como el código genético que indica la forma en la que es traducido el alfabeto del ADN (formado por la combinación de cuatro bases) al alfabeto de las proteínas (formado por la combinación de 20 aminoácidos).

Desde que fueron hechos estos descubrimientos se han desarrollado nuevas técnicas y se han propuesto hipótesis cada vez más ambiciosas para conocer; dilucidar y manipular el ADN de los diferentes organismos. Se ha logrado conocer más de cerca cuál es la estructura de un gene, cuánto mide en términos de pares de bases, cómo se lleva a cabo la síntesis de proteínas y se empieza a entender algo acerca de la regulación génica. En lo que respecta a la manipulación del ADN, la llamada ingeniería genética trata de construir organismos que sean de utilidad para el hombre, y para tal efecto ha insertado ciertos genes dentro de pequeños organismos como las bacterias o los virus para fabricar enzimas o vacunas de importancia médica para el hombre.





## II. Y CRUZANDO SUPIERON

### LA HERENCIA DE LOS CARACTERES DISCRETOS

SE LLAMA caracteres discretos a aquellos que pueden cambiar cualitativamente. Tal es el caso de los caracteres que usó Mendel, como la presencia o ausencia de cierta condición, por ejemplo tener chícharos verdes o amarillos por un lado, o arrugados o lisos por el otro. El estudio de estas características, como el de todas aquellas que el genetista estudia, se lleva a cabo cruzando individuos que tienen una condición diferente en ellas. Por ejemplo, lo primero que a uno se le ocurriría para analizar la herencia de la longitud de la nariz sería cruzar a un individuo de nariz corta con otro de nariz larga. De esta cruce uno podría esperar varios tipos de resultados, pero los dos más diferentes serían los siguientes. El primero sería que los hijos de la cruce tuvieran una nariz intermedia entre los dos padres y el segundo sería que los hijos tendrían narices intermedias, largas o cortas independientemente de la apariencia de los padres. Este segundo resultado sería del todo sorprendente pero significaría que el tamaño de la nariz es independiente de los genes y que está determinado por variables ambientales que afectan la expresión del genoma (el conjunto de genes).

Un ejemplo no tan extremo de un carácter parcialmente determinado por el ambiente lo representa la altura que tenemos los seres humanos. Cuántas veces no hemos oído que las generaciones recientes tienen un promedio de altura mayor que las generaciones pasadas. "Es que los jóvenes de hoy tienen una mejor alimentación", se dice. Por otro lado, sabemos que normalmente personas de estatura pequeña tienen hijos también de baja estatura. Lo que indicaría estos hechos es que, en parte lo chaparro de una persona se debe a que tiene padres bajos, pero otra proporción se debe a la alimentación que ha tenido durante su vida. El efecto de los genes puede entonces verse oscurecido por un ambiente extremo.

Regresemos a nuestro ejemplo de las narices largas y cortas y supongamos que no existen efectos ambientales fuertes; en este caso, el efecto de los genes se expresará (recordemos que la otra alternativa es que la progenie de la cruce de individuos con nariz corta y larga tenga una nariz de longitud intermedia). ¿Cómo nos resuelve esto el misterio de la herencia? De hecho no nos resuelve nada. Una alternativa que Darwin pensó al observar este tipo de resultado es que de las *sangres* del padre y de la madre se obtenía una mezcla intermedia. Es como si se mezclara pintura roja y blanca, el resultado sería pintura rosa.

Mendel resolvió este problema al cruzar entre sí a los individuos producidos en la primera cruce. El resultado obtenido fue sorprendente pues se recuperaban las características existentes en los individuos de la primera generación o generación parental. Es decir; reaparecían las narices largas y las cortas, pero también había intermedias. Este resultado no era nuevo para el hombre ni para el genetista. En esto Mendel no aportó una novedad. Fue el método de análisis lo que lo distinguió de sus antecesores. Encontró que dentro de ciertos rangos de variación, aproximadamente un cuarto de esta generación tenía la característica de uno de los abuelos y otro cuarto tenía la característica alternativa (narices cortas y largas respectivamente). La otra mitad de los nietos tenía narices intermedias.

De este análisis Mendel concluyó que los caracteres de los abuelos no se *mezclan* como si fueran pintura, sino que se mantienen independientes unos de otros. Este descubrimiento es lo que ahora se enseña con el nombre de la primera ley de Mendel y es técnicamente llamada como la ley de la segregación independiente de los genes. La representación de este resultado con letras trajo consigo otro descubrimiento que revolucionó también nuestra concepción del material hereditario; para obtenerlo cada individuo necesita tener la posibilidad de poseer dos versiones alternativas de cada gene, uno heredado de su padre y otro de su madre. Así, por ejemplo, si proponemos que uno de los abuelos era  $A_1A_1$  y el otro  $A_2A_2$ , la segregación de estos alelos producirá gametos  $A_1$  en uno de los abuelos y gametos  $A_2$  en el otro, de tal manera que al unirse en la fertilización tendremos solamente hijos  $A_1A_2$  que tendrán un aspecto intermedio entre los dos originales. Esta descripción encierra los principios de la genética que representan en la actualidad la columna vertebral de esta ciencia. Aun así, la visión que Mendel tenía de estos fenómenos no se materializaba en lo que hoy conocemos como genes, cromosomas, células, gametos y fertilización. Mendel pensaba que los caracteres consistían en partículas que no se mezclaban unas con otras; que al tener hijos las posibilidades genéticas de un organismo se dividían en dos y, por último, que para que se originara un nuevo individuo se necesitaba la contribución por partes iguales de su padre y de su madre.

Estos principios ahora son considerados muy sencillos por los hechos y conceptos generados durante este siglo, pero los principios de Mendel fueron complicados de entender para sus contemporáneos e incluso para los que leyeron su artículo más de treinta años después de que fue escrito.

### *El concepto de dominancia*

Si una persona tiene ojos claros y uno de sus padres también, podemos inferir que el otro padre debe de ser heterocigoto, con un alelo de ojos claros y otro de ojos oscuros. Este ejemplo ilustra no solamente la concepción de dominancia sino otros conceptos que ayudaron a Mendel a entender el fenómeno de la herencia. Ya explicamos anteriormente que Mendel concibió la idea de que los genes son particulados, es decir; que cada uno de nosotros hereda un gene de su padre y otro de su madre. Estos dos genes pueden ser iguales y entonces decimos que se trata de un homocigoto (*homo* significa igual, es decir; el cigoto está formado por dos iguales). Por otro lado estos dos genes pueden ser diferentes y entonces se dice que el individuo heterocigoto (*hetero* significa diferente). En individuos que son homocigotos la expresión de los genes no presenta ningún problema porque los dos genes son iguales. Si uno de ellos lleva la orden de hacer ojos claros y el otro también, se harán ojos claros. Pero, ¿qué pasa cuando los dos genes son diferentes? En general, en este caso, se puede obtener uno de dos resultados. El primero es que los dos genes se expresen y la apariencia de estos heterocigotos sea intermedia entre ambos. Así, por ejemplo, de la expresión de un gene que produce semillas amarillas y otro que las produce sin color tendríamos semillas amarillas claras. La otra posibilidad es que uno de los dos genes se exprese y el otro permanezca sin expresarse. Esto sucedería en el caso de los ojos que ya mencionamos, ya que si se mezcla un gene para ojos claros con otro para ojos oscuros, resultaría un individuo de ojos oscuros. En este caso se dice que uno de los genes (el que sí se expresa) domina sobre la expresión del otro.

Mendel trabajó con chícharos que presentan características con este tipo de dominancia. Entre estos dos extremos, sin dominancia y con dominancia completa hay variantes intermedias, de tal manera que éstos son sólo extremos de un continuo. En el caso de las semillas amarillas, por ejemplo, el individuo heterocigoto se parecería más a las semillas amarillas pero no sería tan oscuro. Este concepto nos permite entonces dividir el grado de dominancia en tres tipos: la dominancia total, la dominancia parcial y la ausencia de dominancia. Esta última define a los genes como codominantes. Un ejemplo de estas relaciones entre los alelos (que son las diferentes opciones que tiene un gene) es el de los tipos de sangre O, A y B. En este sistema existen tres posibles alelos que son precisamente el alelo O (a veces también llamado cero), el alelo A y el alelo B. En este sistema los alelos A y B son codominantes entre sí pero dominan al O. Así, por ejemplo, si tenemos un individuo con dos alelos diferentes A y B, el tipo de sangre será AB pero si cualquiera de estos alelos se combina en otro individuo con el O, entonces el tipo de sangre será o A o B según el caso. La única manera de tener un tipo de sangre O es teniendo dos alelos O en un individuo. Si entonces alguien nos dice que su tipo de sangre es B, puede tener una combinación de alelos (un genotipo) BO o BB pero no podemos estar seguros porque la dominancia enmascara el genotipo.

### *La primera ley de Mendel*

De estos ejemplos podemos entonces concluir lo que se ha dado en llamar el principio de la segregación de los caracteres que no es más que la expresión de que cada uno de los progenitores genera dos tipos de alelos; éstos pueden ser iguales o diferentes pero se separan uno del otro en una forma cualitativa, es decir; se segregan.

### *La segunda ley de Mendel: La herencia independiente de caracteres*

Pero, ¿qué pasó cuando Mendel cruzó individuos que diferían ya no en un solo carácter sino en dos? En la tabla 1 se pueden observar los resultados que se obtuvieron al cruzar dos variedades de toloache (*Datura stramonium*) de frutos *prickly* y flores rojas con toloache, con frutos lisos y flores blancas en la segunda generación.

### **TABLA 1. Resultados obtenidos de la cruce entre el toloache de frutos *prickly* y flores rojas, con toloache de frutos lisos y flores blancas**

Primera generación:	Todas las plantas presentaron frutos <i>prickly</i> y flores rojas
---------------------	--

Segunda generación:	204 toloaches con frutos <i>pricky</i> y flores rojas
	65 toloaches con frutos <i>pricky</i> y flores blancas
	81 toloaches con frutos lisos y flores rojas
	13 toloaches con frutos lisos y flores blancas

De esta tabla se desprenden varios datos importantes. En primer lugar; si analizamos los dos caracteres utilizados por separado encontramos las relaciones numéricas predichas por Mendel al hablar de un solo carácter. Así, por ejemplo, se obtuvieron en la segunda generación 269 plantas con frutos *pricky* y 94 con frutos lisos, y los valores que Mendel esperaba serían 272.25 y 90.75, respectivamente. Por otro lado, se obtuvieron 285 plantas con flores rojas y 78 con flores blancas, cuando los resultados esperados por Mendel en este caso serían también 272.25 y 90.75 respectivamente. Estas relaciones son esperadas porque si suponemos segregación independiente de los alelos y dominancia completa en ambos tipos de caracteres por parte de los caracteres *pricky* (P) y rojo (R) entonces la primera generación será de genotipo PpRt; donde las minúsculas representan los alelos que no son dominantes (recesivos) y que en nuestro caso serían el fruto liso y las flores blancas. En consecuencia, la segunda generación se obtendrá de la unión de cuatro tipos de gametos, PR, Pr; pR y pr; que existiendo en frecuencias iguales se unirán formando dieciséis genotipos en la siguiente forma:

PR	Pr	pR	pr	
PR	PPRR	PPRr	PpRR	PpRr
	PR, RO	PR, RO	PR, RO	PR, RO
Pr	PPRr	PPrr	PpRr	Pprr
	PR, RO	PR, BL	PR, RO	PR, BL
pR	PpRR	PpRr	ppRR	ppRr
	PR, RO	PR, RO	LI, RO	LI, RO
pr	PpRr	Pprr	ppRr	pprr
	PR, RO	PR, BL	LI, RO	LI, BL

Si contamos el número de plantas con fenotipo *pricky* y liso encontramos que serán 12 y 4, respectivamente. Esta misma relación se aplica al color de la flor. Encontraremos, 12 plantas con flores rojas por cada cuatro de color blanco. Esta es una relación de tres a uno y la que obtenemos a nivel de fenotipo (apariciencia), pero no de genotipo. La razón de ello es que al existir la dominancia los genotipos RR y Rr tendrán la misma apariciencia, así como aquellos PP y Pp. Además en este caso se puede obtener las relaciones esperadas de los fenotipos considerando dos características. De cada 16 plantas se esperan nueve *pricky* de flor roja, 3 con fruto *prickle* flor blanca, tres de fruto liso y flor roja y una de fruto liso y flor blanca. Lo que estos datos nos indican es que las suposiciones que llevamos a cabo para generar los gametos y los individuos son ciertas siempre y cuando los datos observados no sean diferentes de aquellos esperados. La primera suposición fue que para cada característica los alelos se segregan uno de otro, como lo dice la primera ley de Mendel. La segunda su posición fue que la combinación de alelos de diferentes características es independiente del alelo que se trate, es decir; existe la misma probabilidad de que se formen gametos con los alelos PR con que los Pr; y de hecho, supusimos que la proporción de cada uno de los gametos sería de un cuarto tanto en el polen como en las células femeninas. Esta es la segunda ley de Mendel y se refiere a la formación de híbridos utilizando dos características. Esto lo describió Mendel dentro del capítulo de cruza dihíbrida y fue la parte menos entendida tanto por sus contemporáneos como por al menos dos de sus redescubridores (De Vries y Tschermak). Aparentemente fue Correns el único que comprendió el significado de esta ley.

El ejemplo del toloache lo tomamos no solamente por el significado medicinal que esta planta tiene y ha tenido dentro de la cultura mexicana, sino también porque fue una especie utilizada por otro genetista que, aunque no es reconocido como uno de los redescubridores de las leyes de Mendel, desempeñó un papel muy importante en su

difusión a principios de este siglo. Me refiero a William Bateson, quien por muchos años representó en Inglaterra el mendelismo más profundo, como veremos un poco más adelante. Como evidencia de que Bateson ya estaba a punto de redescubrir el mendelismo se pueden ofrecer algunos hechos. Por ejemplo, en 1899 en la Conferencia Internacional de Hibridización, Bateson presentó los datos que acabamos de ver para el toloache sin reconocer en ellos la regularidad numérica que Mendel proponía. Aun así, al terminar su presentación afirmó que mediante el análisis estadístico de la progenie de la hibridización entre diferentes individuos se podría entender más el significado de sus resultados. Además se refirió al análisis de características individuales. De hecho, desde 1894 Bateson llamó a la comunidad científica a enfrascarse en experimentos de hibridización que aunque requieren de mucho esfuerzo y recursos, ayudan "a empezar a saber". Bateson reconoció desde muy pronto que al cruzar individuos con características diferentes el fenómeno de la herencia podría empezar a ser comprendido.

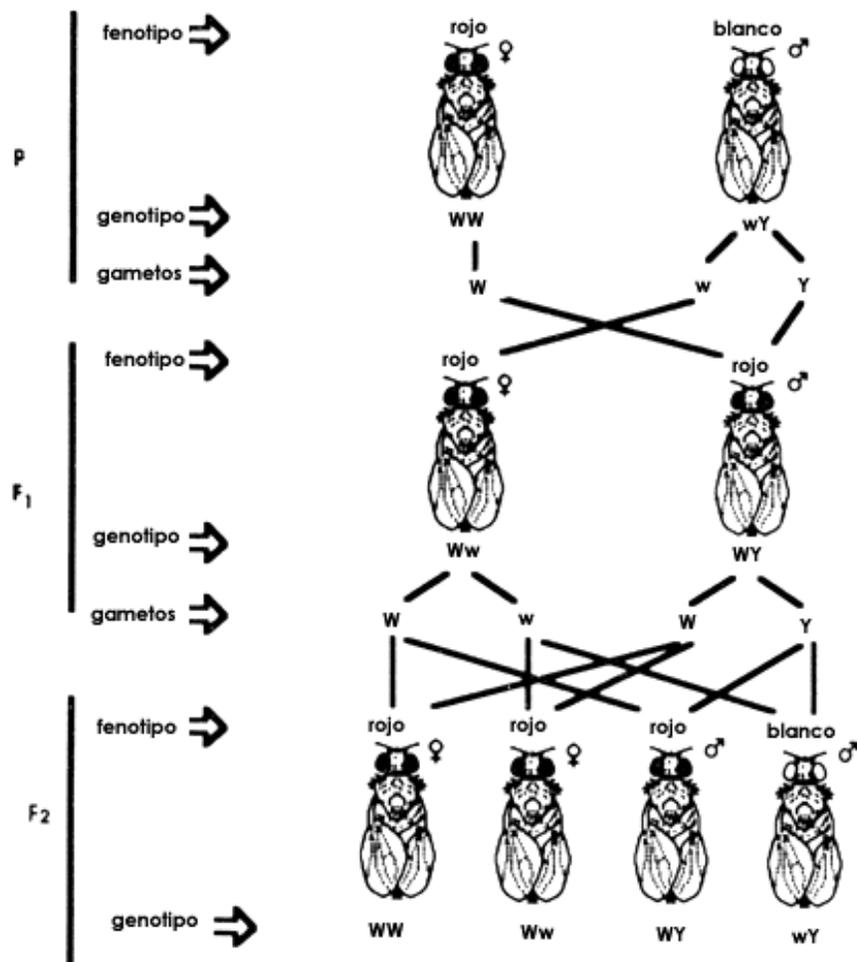
### *La asociación de los genes y los cromosomas*

Durante los primeros años de este siglo había dos escuelas genéticas conteniendo por la supremacía de los principios que rigen la herencia de características: la escuela biometrista y la mendelista. Aunque este tema lo tocaremos más adelante, aquí habría que decir que el verdadero desarrollo postmendeliano se consolidó con la intervención de un grupo de genetistas que trabajaban con la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*). Ellos eran Thomas H. Morgan, Alfred H. Sturtevant, Calvin B. Bridges (1889-1939) y Hermann J. Muller. Antes que ellos hubo dos investigadores que sentaron las bases para que se generara la teoría cromosómica de la herencia, W. S. Sutton y Th. Boveri.

A finales del siglo pasado ya se habían descrito los cromosomas. Estos cuerpos que aparecían durante la meiosis y la mitosis y desaparecían en las otras fases celulares planteaban fuertes interrogantes acerca de su función. Fueron Sutton y Boveri quienes primero reconocieron no sólo la individualidad de los cromosomas sino también los identificaron como los portadores de los genes. Esta individualidad cromosómica significaba que podían reconocerse distintos cromosomas una y otra vez en distintas mitosis, pero la prueba más importante que apoyó esta idea fue un experimento de Boveri en el que se demostró que se requería de los 36 cromosomas en una especie de erizo para formar un individuo normal, lo que sugería además que los cromosomas se complementaban en una forma muy particular y que por ello no contenían información redundante. Sutton, por otro lado, demostró que para una especie de saltamontes los machos tenían siempre un cromosoma menos que las hembras, de tal manera que los factores o genes que determinan el sexo en estos animales están localizados en los cromosomas. Estos dos descubrimientos generaron las bases de lo que se llamó posteriormente la teoría cromosómica de la herencia que en su forma más completa fue propuesta por Morgan, Bridges, Muller y Sturtevant.

### *El caso de la mosca de ojos blancos*

Hacia 1909 Morgan empezó a trabajar con la mosca de la fruta. Estos animales tienen comúnmente ojos rojos, pero un día en el laboratorio se encontró un macho que tenía ojos blancos. Este descubrimiento sugirió una serie de preguntas que el grupo de Morgan empezó a tratar de responder muy rápidamente. ¿De dónde apareció este individuo? ¿Al cruzarlo con hembras de ojos rojos qué tipo de moscas se producirían? ¿Se comportaría este carácter en forma estrictamente mendeliana? Sin duda lo que se debía de hacer primero era cruzarlo para empezar a responder estas preguntas. Los resultados de estas cruces fueron sorprendentes ya que no se cumplían en todos los casos las leyes de Mendel. Al cruzar al macho de ojos blancos con sus hermanas de ojos rojos, Morgan encontró que toda la progenie tenía ojos rojos sugiriendo que el carácter era recesivo pero sorpresivamente en la siguiente generación reaparecieron machos de ojos blancos pero ninguna hembra de ojos rojos. Morgan y sus colegas razonaron que si el gene del color de ojos estaba localizado en el cromosoma que determina el sexo se podían explicar todos sus resultados utilizando para ello solamente las leyes de Mendel (Figura 4).



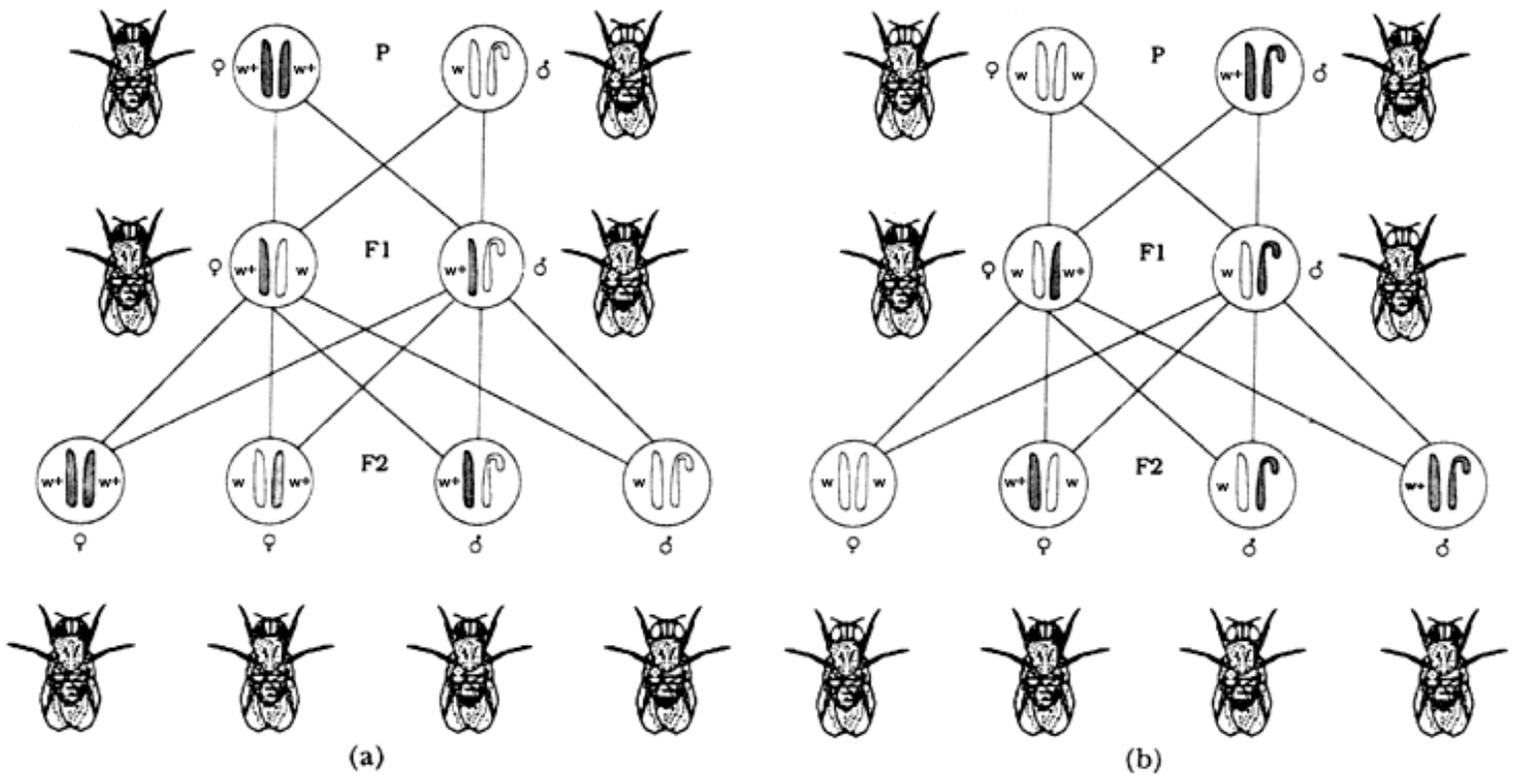
**FIGURA 4. Herencia de la mutación que transforma en blanco el color normal del ojo (rojo) de la mosca de la fruta *Drosophila Melanogaster*.**

La determinación del sexo en diferentes animales tiene varios mecanismos. La determinación del sexo de la *Drosophila* es parecida a la que se hace en humanos, pero no es igual. Mientras que en la mosca de la fruta la mayoría de los machos tienen el cromosoma sexual Y, todos los machos tienen un cromosoma X en sus células. Las hembras, entonces, además de tener un cierto número de cromosomas que no determinan el sexo (tres pares en *Drosophila*, 23 en el hombre) tienen dos cromosomas sexuales llamados X. Se dice que en estos casos los machos son el sexo heterogamético porque producen gametos diferentes, unos con un cromosoma X y otros con uno Y. Las hembras son el sexo homogamético ya que producen sólo gametos con cromosomas X, además de los otros que no determinan el sexo. La diferencia entre *Drosophila* y el hombre es que mientras en el hombre el cromosoma Y determina que el cigoto sea macho, en *Drosophila* es el número de cromosomas X lo que determina el sexo del producto; si se tiene una relación de uno a uno o más entre los cromosomas X y los cromosomas que no determinan el sexo del producto será una hembra aunque exista un cromosoma Y, mientras que si la relación es cercana a un medio el producto será un macho. Así por ejemplo un individuo XXY en *Drosophila* es una hembra, pero en el hombre es un macho. En los dos casos es un complemento anormal de cromosomas y produce individuos con problemas genéticos, pero estos casos extraordinarios nos ayudan a entender el mecanismo por medio del cual se determina el sexo. Este fenómeno se podía ver en el microscopio a finales del siglo pasado y a principios de éste. Los citólogos (que estudian las células) se dieron cuenta de que en especies como la mosca de la fruta los machos generan dos tipos de gametos con cromosomas que se ven distintos, mientras que en las hembras todos los gametos son iguales. Este hecho permitió distinguir por medio del microscopio a los cromosomas sexuales y por otro lado, usar marcadores genéticos para seguir a los genes. Por ejemplo, en la *Drosophila* los machos con ojos blancos heredaban estos alelos sólo a las hembras, mientras que hembras de ojos blancos (homocigotas recesivas) heredaban estos alelos tanto a sus hijas como a sus hijos. Así (y en contra de lo esperado por Mendel), de una cruce entre hembras de ojos blancos y machos de ojos rojos se producen machos de ojos blancos y hembras de ojos rojos. En un gene mendeliano clásico, y dado que rojo domina sobre el blanco, se

obtendría una progenie con ojos rojos. Esto se debe a que los machos sólo tienen un alelo para este gene y éste es heredado de su madre. De su padre no heredan alelos para esta característica. Las hembras, por otro lado, sí se comportan normalmente y heredan un alelo de su padre y otro de su madre. En la figura 5(a) se representa este tipo de cruce, además de los procesos que ocurren en la meiosis y que apoyan físicamente este tipo de comportamiento genético. Los cromosomas, como lo expresa la primera ley de Mendel, segregan uno de otro y los genes segregan en la misma manera. La herencia de ambos sigue las mismas reglas y por ello debemos esperar que exista una asociación física entre los cromosomas y los genes. De aquí se concluye entonces que las partículas hereditarias descritas por Mendel y que posteriormente se llamaron genes están localizados en los cromosomas.

#### *La no disyunción de los cromosomas: una evidencia más de la teoría cromosómica de la herencia*

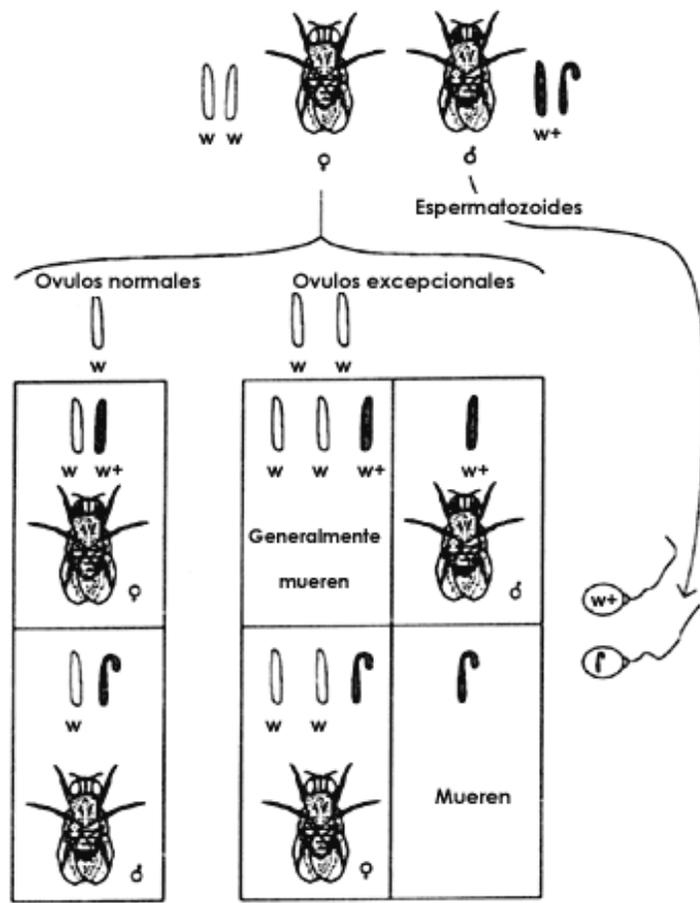
En la cruce de machos de *Drosophila* de ojos rojos con hembras de ojos blancos uno espera y obtiene, según hemos descrito hasta ahora, que todos los machos producidos tengan ojos blancos ya que reciben su cromosoma X de sus madres, y que todas las hembras los tengan rojos porque reciben un cromosoma X de su padre y otro de su madre. Con una frecuencia muy baja (de uno en 2 000), sin embargo, se obtienen machos de ojos rojos y hembras de ojos blancos, lo cual no parecería tener una explicación clara, según lo que hemos visto hasta ahora. Bridges, uno de los colaboradores de Morgan, propuso que lo que ocurriría en estos casos extraordinarios era que durante la meiosis los cromosomas X de la madre no se separaban en dos células diferentes, es decir; no había la disyunción que se espera normalmente (Figura 5(a)). En la figura 5(b) se puede apreciar que de la unión de los gametos anormales de la hembra (uno con dos cromosomas X y el otro sin cromosomas) con los gametos normales de los machos se obtienen dos individuos que normalmente mueren, uno de ellos con solo un cromosoma Y y el otro con tres cromosomas X. Los otros dos, un macho con ojos rojos y con sólo un cromosoma X y una hembra de ojos blancos y con dos cromosomas X y uno Y son los individuos que Morgan y sus colegas consideraban raros. Este fenómeno, una vez más, permitió asociar el comportamiento de los cromosomas y el de los genes, comprobando con evidencia independiente que los genes están físicamente localizados en los cromosomas. Este fenómeno, por otro lado, no es específico de *Drosophila*, varias enfermedades humanas se explican por este hecho, la no disyunción de los cromosomas durante la meiosis. Un ejemplo conocido es el síndrome de Down y los individuos que lo padecen tienen un total de 47 cromosomas debido a la presencia de tres cromosomas en lo que se llama el par 21 (los cromosomas humanos son nombrados del par 1 al 22, aparte del par de cromosomas sexuales, en función de su tamaño, de tal manera que el par 21 es uno de los pares con cromosomas más pequeños). Estos descubrimientos demostraron sin lugar a dudas la relación física que existe entre los genes y los cromosomas, siendo éstos los portadores de aquéllos.



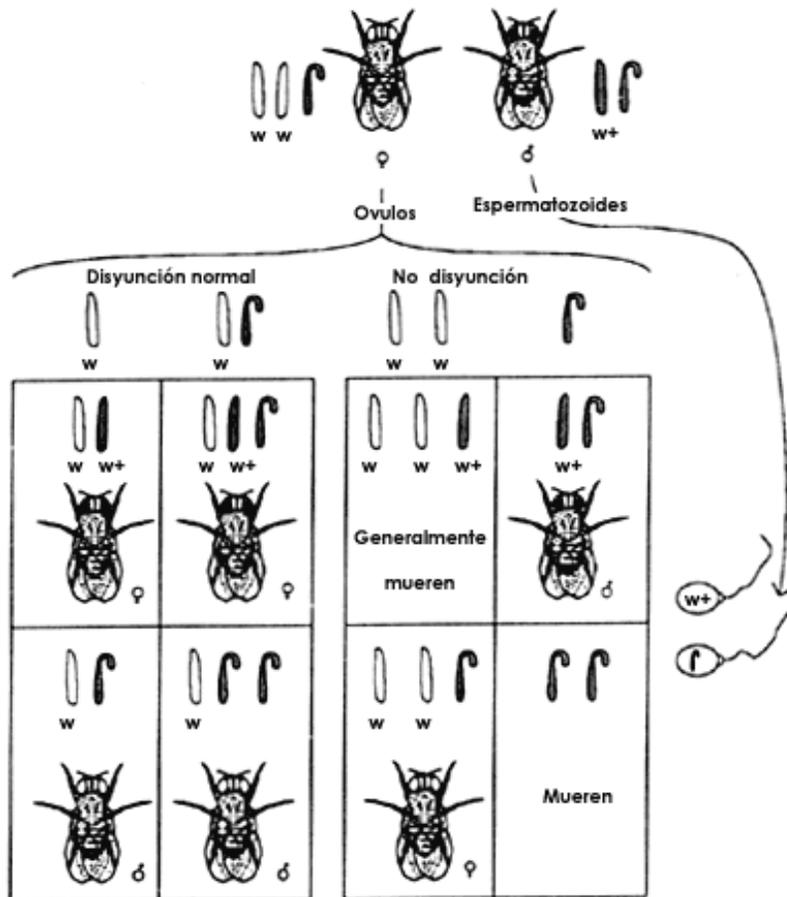
**FIGURA 5.** En (a) vemos un caso de la herencia ligada al sexo en la *Drosophila melanogaster* cruzando una hembra de ojos rojos con un macho de ojos blancos ( $w^+y$   $w$ ). En (b) otro caso de herencia ligada al sexo cruzando una hembra de ojos blancos con un macho de ojos rojos. Podemos notar que ambos resultados son diferentes.

### *El ligamiento entre los genes*

Pero la teoría cromosómica de la herencia no solamente predecía que los genes estaban en los cromosomas sino también que aquellos genes que están en el mismo cromosoma no cumplirán la segunda ley de Mendel, es decir la unión independiente de alelos de diferentes caracteres. Como se demostró posteriormente los siete caracteres utilizados por Mendel en sus cruza con chícharos están localizados en cada uno de los siete pares de cromosomas de los chícharos, de tal manera que en ellos sí se cumple la predicción de que los alelos se van a comportar como si fueran físicamente independientes unos de otros. De hecho, los resultados del grupo de Morgan acerca de la asociación física entre los genes y los cromosomas se generaron al descubrir que, como ya hemos visto, el carácter que determina el sexo en *Drosophila* no se asociaba de manera independientemente con el gene que determina el color de los ojos. Es decir; la demostración de que los genes están en los cromosomas llevó a la conclusión teórica de que en algunas ocasiones, cuando los genes considerados se encuentran en el mismo cromosoma, no se cumple la segunda ley de Mendel. Me parece que éste es un buen ejemplo de cómo la respuesta a una pregunta importante trae como consecuencia necesaria otras preguntas. Al existir una relación física entre algunos de los genes es de esperar que, al formarse los gametos, los alelos que pertenecen a genes en el mismo cromosoma tenderán a mantenerse en los mismos gametos. La figura 6 muestra qué ocurriría si éste fuera el caso. En la primera generación se producen individuos heterocigotos para los dos genes y los gametos que se producen de estos individuos serán AB y ab, si no hay ninguna de recombinación. A ellos se añadirían los gametos Ab y aB si hubiera unión independiente de caracteres. Cuando los genes se encuentran en cromosomas diferentes entonces la proporción de cada uno de los cuatro gametos mencionados será de un cuarto, pero si se encuentran en el mismo cromosoma las proporciones dependerán del grado de recombinación que exista entre ellos.



(a)

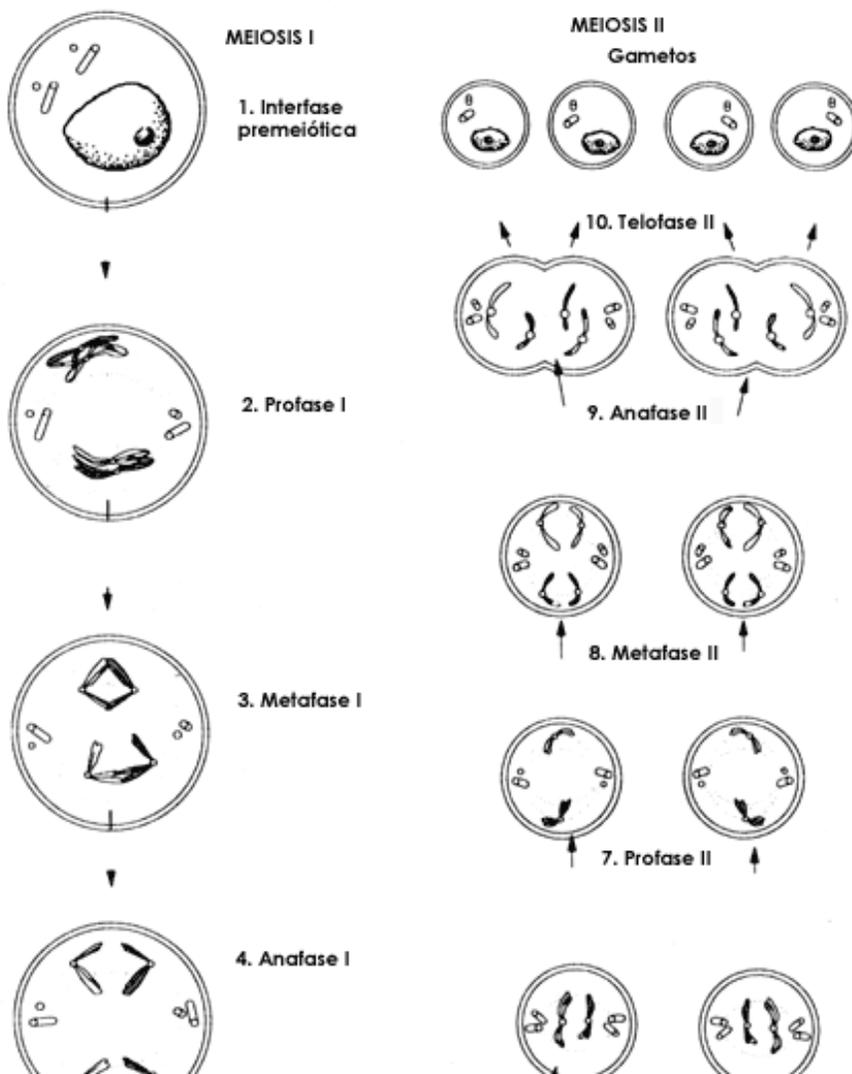


(b)

**FIGURA 6. (a) La no disyunción primaria en la *Drosophila melanogaster* con los resultados normales. (b) Bridges propuso la hipótesis de que la segregación en la meiosis de las hembras con dos cromosomas X y uno Y puede efectuarse en dos formas: 1) los dos cromosomas X se desplazan a polos diferentes, uno de ellos acompañado de un Y, lo que sucede en 96% de los casos, y 2) los cromosomas X se van a un polo y el Y al otro 4% restante de los casos.**

*La recombinación genética y su evidencia física*

Durante la meiosis (Figura 7) los cromosomas del padre y de la madre se aparean para posteriormente repartirse en las dos células que formarán los gametos. Durante ese apareamiento los cromosomas intercambian información entre ellos de tal manera que se forman cromosomas que son una combinación de los cromosomas del padre y de la madre. Si el cromosoma paterno tiene en su cromosoma los alelos A y B en dos genes distintos y el materno tiene los alelos a y b en esos mismos genes y ocurre una de recombinación entre estos genes, entonces los cromosomas que irán a formar las células hijas tendrán complementos genéticos que no existían en sus padres, como son las combinaciones Ab y aB. Estos gametos se llaman gametos recombinantes, en contraposición a los gametos ab y AB que se llaman parentales por ser los que fueron heredados de los dos padres. Esta recombinación entre dos genes depende en gran parte de la distancia física a la que los dos genes están en el cromosoma, de tal manera que la frecuencia con la que ocurren es una medida de la distancia física entre los genes considerados. La figura 8 muestra un mapa de los siete cromosomas del chícharo, y fue construido utilizando la metodología de mapeo genético, así como una cruz de dos genes que codifican para enzimas, la cual se empleó para obtener la distancia genética entre ellos.



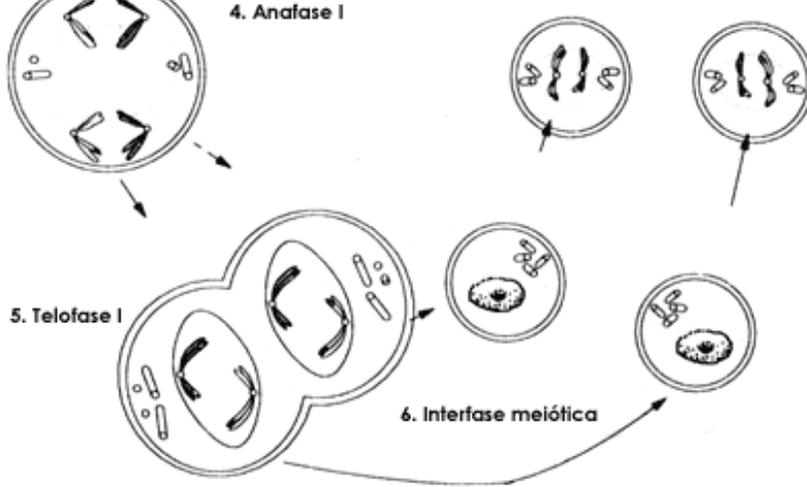
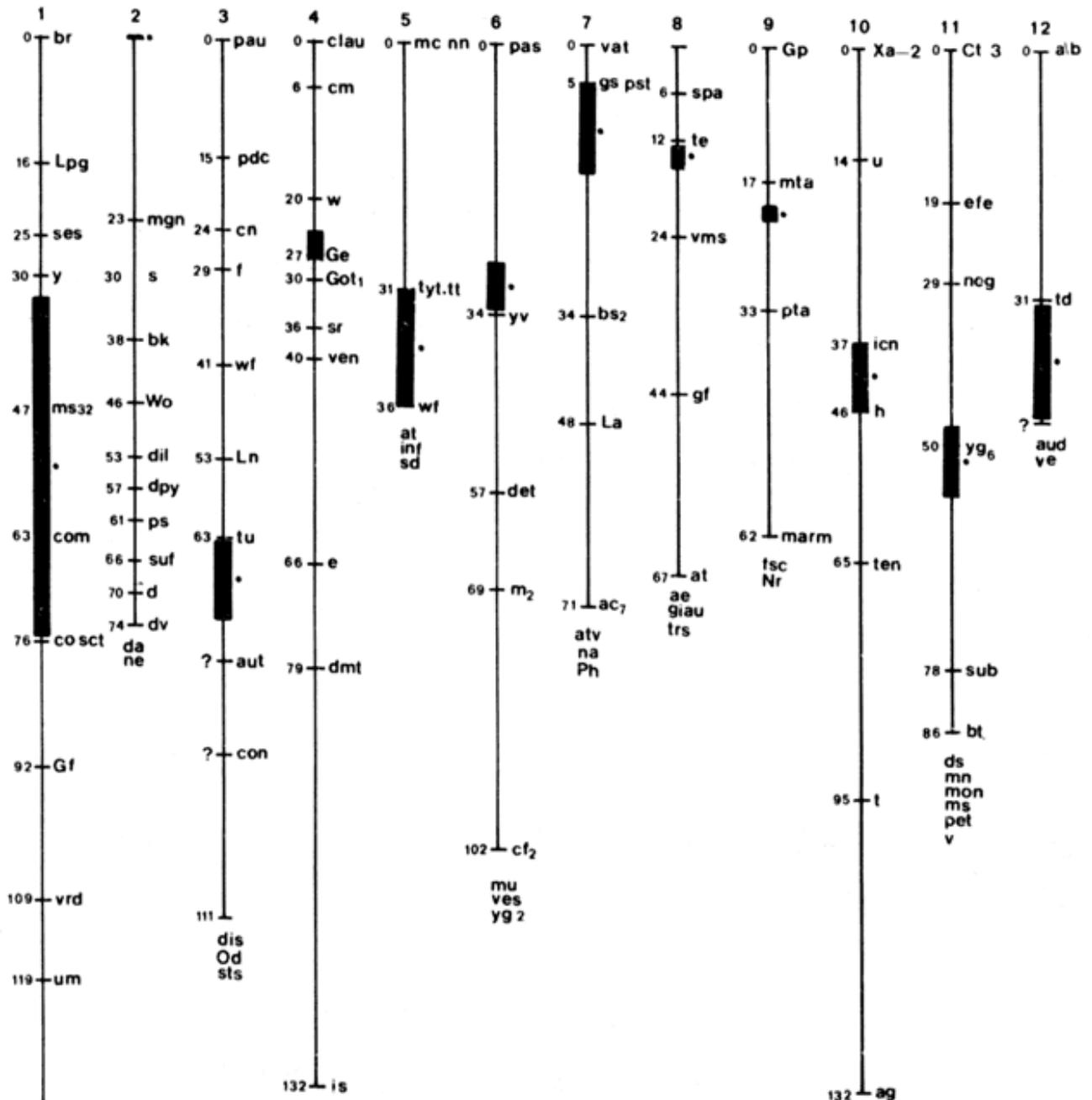
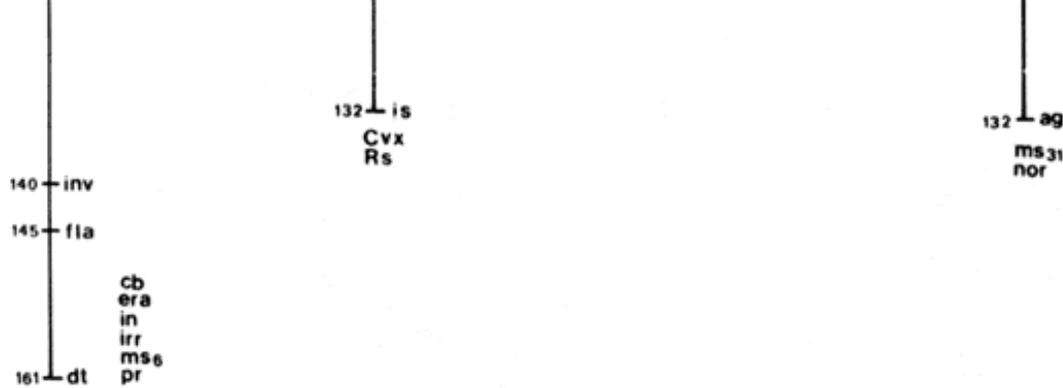


FIGURA 7. Meiosis





**FIGURA 8. Mapa cromosómico del tomate.**

A principios de este siglo se observó cómo durante la meiosis los cromosomas se entrelazan para formar lo que se llama quiasmas. Posteriormente se demostró que este entrelazamiento significaba un intercambio de material cromosómico entre la madre y el padre. Fue a Sturtevant, quien entonces tenía dieciocho años, al que se le ocurrió que debería haber una correlación entre la probabilidad de recombinación y la distancia entre dos genes. De hecho, en 1913, junto con Morgan, Sturtevant publicó el primer mapa genético del cromosoma sexual X de la *Drosophila*. Una vez más se unieron las evidencias recabadas por los genetistas (la recombinación) y los citólogos (los quiasmas) para agregar otro punto a la teoría cromosómica de la herencia.

*La distancia genética no siempre es igual a la distancia física en los cromosomas*

No son estructuras sencillas los cromosomas de los organismos como *Drosophila* o el hombre, que tienen células con un núcleo (eucariontes, a diferencia de aquellos organismos que no tienen núcleo como por ejemplo las bacterias, y que pertenecen al grupo de los procariontes). Simplemente, el hecho de que sean observables con un microscopio óptico se demuestra que los cromosomas están formados por moléculas sencillas. Al hacer un análisis de la composición química de los cromosomas se encontró que están compuestos por dos tipos de moléculas: proteínas y ácidos nucleicos. Las proteínas se encuentran en la parte externa de los ácidos nucleicos. Se ha encontrado que en algunas partes de los cromosomas las proteínas están en una proporción mayor que en otras y en esas zonas es menor la frecuencia de quiasmas, y consecuentemente la de recombinación. Este fenómeno, la falta de homogeneidad de los cromosomas a lo largo de toda su longitud, hace que la distancia genética no siempre corresponda con la distancia física y por ejemplo habrá zonas en donde la frecuencia de recombinación sea relativamente alta, pero en donde físicamente los genes estén muy cercanos unos de otros y viceversa.

*No todos los genes de los organismos con núcleo están en el núcleo*

Hasta ahora hemos considerado que los genes están localizados en los cromosomas que se encuentran en el núcleo, que nuestro complemento cromosómico es la unión entre la mitad de los cromosomas de nuestro padre y la mitad de los de nuestra madre. En ese contexto las leyes de Mendel han funcionado bien, menos en el caso en el que dos genes están físicamente ligados en un mismo cromosoma. Sin embargo, existen otras excepciones a las leyes de Mendel; por ejemplo, en algunos casos se ha encontrado que tanto en plantas como en animales algunas características son transmitidas por uno solo de los sexos (comúnmente la madre). Es decir; en estas características un individuo hereda el genotipo y la apariencia de la madre y no del padre. Posteriormente, se ha encontrado que organelos celulares que están en el citoplasma, como la mitocondria y el cloroplasto, contienen ácido desoxirribonucleico (ADN) que se replica independientemente de aquel que se encuentra en el núcleo. Asimismo, se ha encontrado que este tipo de organelos contienen toda la maquinaria para llevar a cabo la síntesis de proteínas y lo que es más, esta maquinaria es más parecida a la de aquellos organismos sin núcleo que a la de aquellos que tienen núcleo. Estos datos, unidos con otros de naturaleza similar sugieren que estos organelos son el resultado de una antigua simbiosis entre organismos procariontes. De aquella simbiosis tan estrecha se han generado organismos más complejos en los que es ya difícil distinguir las barreras entre las dos especies originales. Para entender la estructura de los genes que se encuentran en organelos, como los cloroplastos y las mitocondrias, analizaremos la de los organismos procariontes.

Los organismos procariontes, como ya hemos visto, tienen una organización genética más sencilla que los eucariontes. Sus cromosomas no son estructuras complejas y consisten casi solamente de moléculas de ADN. Estos cromosomas son circulares, a diferencia de los cromosomas eucariontes que tienen una molécula lineal de ADN. Una de las características más importantes es que los organismos procariontes son haploides; para reproducirse, una célula se divide a la mitad dando lugar a dos células hijas. Previamente, el ADN se duplica de tal manera que a cada célula le corresponde una copia completa del genoma de la célula parental. Este sistema de reproducción impide en principio que se puedan llevar a cabo cruces como las que hizo Mendel con los chícharos. Por esto, para los organismos procariontes se utilizan otros métodos de análisis genético.

Al igual que en los eucariontes, los métodos de mapeo genético se basan en la existencia de la recombinación entre dos genomas que contienen información genética diferente. El problema en estos organismos es que por ser haploides, no es frecuente que tengan dos genomas físicamente cerca para llevar a cabo la recombinación genética. Esta recombinación es similar a aquella que Morgan y sus colaboradores describieron para *Drosophila*. Después de que dos moléculas de ADN se aparean por tener secuencias homólogas (que contienen información muy parecida), se rompen en uno o varios puntos y se unen ya no con la hebra de la cual se rompieron sino con otra que contiene los mismos genes pero distintos alelos. Esto hace que se junten alelos de diferentes genes que estaban separados. El genetista usa esta información para evaluar la distancia entre los genes considerados. La ventaja de utilizar organismos procariontes es que por ser haploide la mayoría de los fenotipos representa a los genotipos que los producen sin que exista la dominancia.

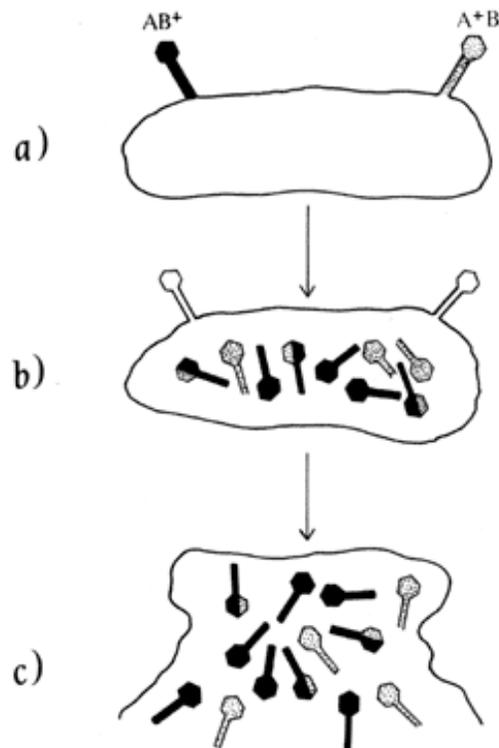
Otro aspecto característico de los procariontes consiste en las características que se analizan. Estas no pueden ser; como en el caso de los chícharos de Mendel, lo rugoso de la semilla o el color de la vaina. En las bacterias, las características que comúnmente se prefieren son las capacidades para crecer en medios que no contienen diferentes compuestos, como son los aminoácidos o las vitaminas. Normalmente las bacterias tienen la capacidad de sintetizar la mayor parte de los aminoácidos necesarios para hacer proteínas, por ejemplo, a partir de unos pocos compuestos, pero en algunos casos, y por tener defectuoso el mecanismo de síntesis de aminoácidos, para crecer en un medio requieren mínimamente de la adición del aminoácido del cual perdieron la capacidad de sintetizar. Así, por ejemplo, se dice que una cepa es auxótrofa para leucina si perdió la capacidad de producir leucina. Normalmente, éstos son los fenotipos que el genetista de bacterias analiza y, como se puede ver, estos fenotipos no son estrictamente iguales a los que se analizan en plantas o animales multicelulares. Aun así, el concepto de fenotipo mantiene su significado original ya que es la expresión de una condición genética particular que en este caso es la habilidad de biosintetizar un compuesto en especial.

En el caso de los virus el análisis genético es también diferente, ya que la cantidad de información genética que tienen es mucho menor. Al no ser organismos multicelulares no tienen los fenotipos que Mendel analizó en los chícharos, pero tampoco tienen sistemas biosintéticos ya que utilizan los sistemas de la célula hospedera, de tal manera que tampoco se utilizan características relacionadas con la capacidad de crecer o no en medios con diversos compuestos. En los virus, entonces, lo que comúnmente se ha tomado en cuenta para llevar a cabo análisis genéticos es su habilidad de infectar a esta o aquella variedad o cepa de bacteria o el aspecto que tiene el lisado (ruptura) de las células bacterianas. Nos referimos especialmente a células bacterianas porque son las que comúnmente se han utilizado, pero no debemos olvidar que los hospederos que utilizan diferentes tipos de virus incluyen también células eucariontes y no solamente células procariontes. Para observar las características genéticas del virus invasor en bacterias lo que se hace es poner a la bacteria en una gelatina que contiene los elementos mínimos para su crecimiento. Una vez que la población de bacterias forma una capa de crecimiento continua sobre la gelatina se añade el virus que infecta a las bacterias, crece en ellas y después de un tiempo las rompe. Cuando este fenómeno ha ocurrido en la mayor parte de las células bacterianas la colonia cambia su consistencia. Este es un aspecto en el cual difieren los virus. Entonces, el análisis de la genética de virus y bacterias no se realiza como en el caso de los chícharos de Mendel, por el análisis de los individuos parentales y de la progenie de éstos, pues tienen una tasa de crecimiento tan alta que se requiere multiplicarlos durante varias generaciones para observar el resultado del experimento genético. Otro aspecto que merece ser mencionado es que los virus contienen una cantidad muy pequeña de genes, de tal manera que un cambio en casi cualquiera de ellos imposibilitaría al virus para infectar a las bacterias. Así es imposible analizar la genética de un virus que ni siquiera puede crecer y que no lo podemos ver. Para analizar estos genes letales (porque provocan la muerte de su portador;) se estudia la manera en que los cambios de temperatura hacen que a veces sí puedan infectar y a veces no (digamos a 40°C).

Utilizando un sistema en el que crecen los mismos virus a dos temperaturas diferentes se pueden detectar aquellos que se desarrollan a la temperatura permisiva (digamos 30°C). El cambio que han experimentado estos virus en su material genético es de tal naturaleza que les impide infectar a su hospedero.

## MÉTODOS DE MAPEO DE GENES EN PROCARIONTES

Cuando un genetista trabaja con un eucarionte (como Mendel trabajó con chícharos) sigue un procedimiento más o menos sencillo para detectar si dos alelos corresponden a un mismo gene. Por ejemplo, si una característica afecta el color de los ojos o de una semilla, uno puede estar más o menos seguro de que mapearán en la misma posición dentro de un cromosoma. Haciendo cruza se puede determinar si los alelos segregan en forma mendeliana, y por lo tanto si son alelos de un mismo gene. Dado que en virus y bacterias éste no es el caso, porque el fenotipo que se analiza es la habilidad de infectar cierta cepa de bacterias o la de no crecer en un medio donde falta un aminoácido, en primer término tenemos que asegurar que los alelos pertenecen a un mismo gene. Para ello, lo que normalmente se hace es estudiar si los alelos se complementan o no. Así, por ejemplo, si a cierta cepa de bacteria inyectamos simultáneamente dos virus que de manera independiente no pueden infectar y se produce una infección, lo que esto querrá decir es que las dos mutaciones mapean en genes diferentes. Si por otro lado encontramos que no hay infección, entonces podremos asegurar que las dos mutaciones pertenecen a un mismo gene y que por lo tanto son alelos de él (Figura 9(a)). Después de determinar si las dos mutaciones no se localizan dentro del mismo gene se puede proceder a mapearlos, es decir, a determinar la distancia genética que hay entre ellos. Esto se lleva a cabo tomando en cuenta el mismo principio que se usa en eucariontes, es decir se utiliza la fracción de los individuos producidos que presentan el fenotipo recombinante. Es importante mencionar que, a diferencia de la complementación, esta fracción tiene un valor mucho más pequeño, de tal manera que es muy sencillo distinguir entre ambas. En la figura 9(b) se muestra un ejemplo de los resultados obtenidos con un virus de bacterias que ha sido muy utilizado en estudios genéticos.



**FIGURA 9 (a).** Cruza de fagos mutantes . *a* y *b* que se logra infectando al hospedero en condiciones que permitan la replicación de los fagos. En *a* se da la infección simultánea y en *b* la proliferación. En *c* la progenie es estudiada en condiciones permisivas para determinar el número total de todos los genotipos posibles: AB<sup>+</sup>, AB, A<sup>+</sup>B, y A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>. También se estudia la progenie en condiciones restrictivas para determinar el número de genotipos A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>.

MUTANT	A					B		C	D	E		F		G	H
	<i>am</i> 18 A	<i>am</i> 33A	<i>am</i> 35A	<i>am</i> 50A	<i>am</i> 86A	<i>am</i> 14B	<i>am</i> 16 B	<i>och</i> 6 C	<i>am</i> 10D	<i>am</i> 3E	<i>am</i> 6E	<i>am</i> 88F	<i>of</i> 6F	<i>am</i> 9G	<i>am</i> 23H
A <i>am</i> 18 A															
<i>am</i> 33 A	21.9 ±3.2 2														
<i>am</i> 35 A	0.4 ±0.1	21.2 .24													
<i>am</i> 50 A	7.9 ±0.5	4.5 ±0.6	13.9 ±1.0												
<i>am</i> 86 A	11.7 ±2.4	5.5 ±2.0 2	16.8 ±1.5	0.5 ±0.1 2											
B <i>am</i> 14 B	2.8 ±0.3	0.3 ±0.4	2.8 ±0.3	2.6 ±0.5	4.0 ±0.2										
<i>am</i> 16 B	2.0 ±0.1	9.1 ±2.8	2.7 ±0.1	6.4 ±0.3	7.3 ±0.2	1.3 ±0.3									
C <i>och</i> 6 C	1.3 ±0.2	3.9 ±0.4	0.7 ±0.1	2.2 ±1.3	1.1 ±0.1	1.0 ±0.2	1.3 ±0.3								
D <i>am</i> 10 D	1.4 ±0.5	6.2 ±1.0	2.0 ±0.5	4.0 ±0.6 2	4.2 ±0.2	1.8 ±0.2 2	2.3 ±0.4	2.0 ±0.2							
E <i>am</i> 3 E	4.1 ±0.6 2	10.8 ±0.8 3	4.2 ±1.0 3	10.2 ±1.6 3	8.3 ±0.9 2	3.4 ±0.5 4	4.6 ±0.9 5	1.3 ±0.1 2	1.5 ±0.2 3						
<i>am</i> 6 E	6.6 ±1.0	5.7 ±0.8	6.3 ±1.2	8.3 ±2.0 2	6.5 ±2.0 2	2.4 ±0.7	3.5 ±0.4	0.2 ±0.7	0.2 ±0.4	0.2 ±0.4 6					
F <i>am</i> 88 F	10.8 ±1.2	12.4 ±2.1	11.9 ±0.3	8.0 ±1.0	5.3 ±0.9	10.3 ±0.7	9.3 ±3.2	11.1 ±2.2	14.4 ±0.6	4.4 ±0.8 2	7.1 ±0.7 2				
<i>of</i> 6 F	6.5 ±0.2		6.0 ±0.2	4.2 ±1.5	1.3 ±0.6	4.8 ±0.4	5.3 ±0.7		2.2 ±0.1	1.2 ±0.1	2.5 ±0.4				
G <i>am</i> 9 G	5.8 ±1.4 2	1.5 ±0.8	8.0 ±1.0 2	8.2 ±0.8	6.8 ±0.4	2.9 ±0.9	5.4 ±1.2	1.2 ±0.1	5.9 ±2.1	6.8 ±0.8 9	4.7 ±1.0	1.3 ±0.2			
H <i>am</i> 23 H	1.7 ±0.8 2	2.0 ±0.4	4.7 ±0.5	1.2 ±0.1	0.4 ±0.1	1.8 ±0.5 3	2.1 ±0.4 2		2.6 ±0.3 1	2.2 ±0.6 2	3.4 ±0.4	9.2 ±1.4	2.1 ±0.3		
<i>am</i> N <sub>1</sub> H	3.0 ±0.3	7.5 ±1.2	3.1 ±0.2	2.0 ±0.3 2	2.1 ±0.3 2	3.0 ±0.5	2.8 ±0.5	1.4 ±0.2	4.6 ±0.3 2	8.1 ±1.3 3	6.2 ±0.9 2	4.1 ±0.6	8.1 ±0.5	3.1 ±0.8 2	0.26 ±0.3 2

FIGURA 9(b). En la tabla podemos observar las frecuencias de recombinación en cruzas mutantes  $\phi$  X 174.

En este ejemplo se ve que los mutantes *am* 18 y *am* 35 no complementan, lo cual indica que están en el mismo gene, mientras que los mutantes *am* 18 y *am* 88 complementan, por lo que se considera que están en diferentes genes. Aplicando este tipo de análisis a una gran cantidad de mutantes de este virus se ha podido determinar que hay nueve grupos de complementación, también llamados cistrones o genes, que afectan diferentes funciones y proteínas de este virus. Este tipo de análisis se llevó a cabo entre 1965 y 1975 y posteriormente se ha podido seguir la secuencia de todo el genoma de este virus utilizando métodos de secuenciación de ADN, que han demostrado que los genes están dispuestos en el orden predicho en los análisis genéticos, pero además este organismo es de los pocos que han sido secuenciados completamente en su ADN, que uno de los cistrones está

anidado dentro de otro, de tal manera que al menos en este caso no se cumple el modelo propuesto por Morgan, según el cual los genes están arreglados en los cromosomas como las cuentas de un rosario, uno después de otro.

Los procedimientos que se han utilizado para llevar a cabo el mapeo de genes en las bacterias se basan también en la recombinación y se ha aprovechado la existencia de mecanismos de transferencia de material genético de una bacteria a otra. Estos procesos incluyen dos métodos diferentes. El primero es la conjugación y el segundo la transducción. Como veremos más adelante, en esta segunda interviene en forma directa un tipo de virus particular que tiene la habilidad de insertarse dentro del genoma de la bacteria.

La conjugación bacteriana consiste en la transferencia de material genético de una célula a otra; una vez que el material se ha transferido se incorpora al genoma de la célula receptora en forma de un plásmido que tiene la misma estructura de un cromosoma, pero más pequeño. La manera en que se transfieren genes localizados en el cromosoma de la bacteria es llevando a cabo una recombinación entre el plásmido y el cromosoma, de tal manera que al ponerse en contacto una bacteria con otra el plásmido incorporado al cromosoma lleva consigo algunos de los genes que había en el cromosoma. Además, una vez que los genes están dentro de la célula receptora pueden recombinarse con aquellos del cromosoma, y en función de las características que codifican los genes analizados se selecciona en un medio de cultivo aquellos que representan los recombinantes que se estima como una fracción del total de colonias crecidas, y por lo tanto es posible calcular la distancia genética entre cada uno de los marcadores.

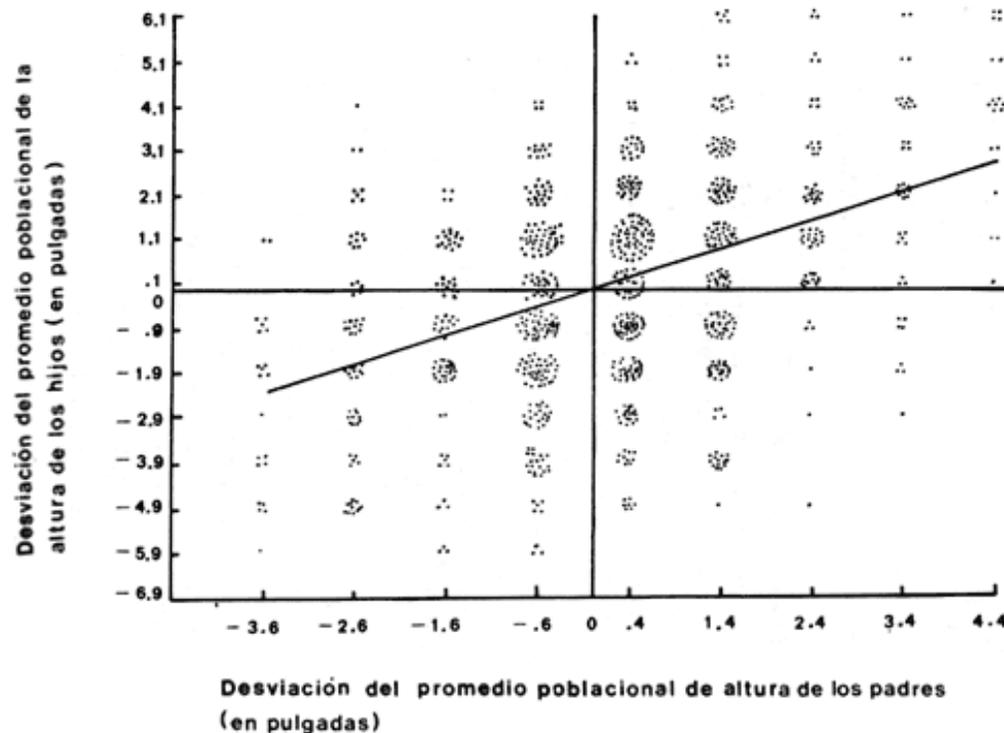
La transducción bacteriana se lleva a cabo en dos pasos principales. El primero es la infección de una bacteria por un virus. En muchos casos después de infectar a las células los virus se reproducen utilizando el mecanismo de sus víctimas, hasta que llega un momento en el que son tantos que hacen que la célula bacteriana se rompa y los libere al exterior. En otros casos, al invadir la célula los virus no toman control de los mecanismos de metabolismo celular sino que se insertan en el cromosoma bacteriano, donde permanecen por algunas generaciones celulares hasta que por factores del medio ambiente el virus se separa del cromosoma y se comporta como un virus infeccioso, rompiendo la célula bacteriana. Hasta aquí toda esta descripción no parece tener que ver con mecanismos de mapeo de genes, pero esto adquiere otra perspectiva si consideramos que en la mayoría de las ocasiones, cuando el virus del cromosoma se separa lleva consigo pedazos del cromosoma bacteriano que varían en su tamaño y que por lo tanto pueden contener genes bacterianos que nosotros quisiéramos mapear. Cuando este virus infecta otra bacteria, y considerando que contiene genes homólogos a ella, se puede llevar a cabo una recombinación de tal manera que los genes de la bacteria original y los de la bacteria final se intercambiarán a una frecuencia que dependerá nuevamente de la distancia física entre ellos y con esa frecuencia podremos localizar las posiciones relativas de los genes en la misma forma que se hace para organismos eucariontes.

## LA HERENCIA DE LOS CARACTERES CUANTITATIVOS

Los caracteres que Mendel analizó eran caracteres de calidad, o sea que se distinguían uno de otro por aspectos de apariencia cualitativos. Tal era el caso de los chícharos lisos y rugosos o verdes y amarillos. Existe otro tipo de características que son cuantitativas, como por ejemplo el peso o la altura. A finales del siglo pasado no se sabía si los caracteres cuantitativos obedecían las leyes de Mendel o no. Francis Galton (1822-1911), primo de Charles Darwin, fue uno de los primeros en enfrentar este problema con técnicas estadísticas que en ese tiempo se empezaban a utilizar. La característica que utilizó fue la altura de las personas. Razonó que si la altura se heredaba de padres a hijos, debería existir una relación lineal entre el promedio de la altura de los padres y aquella de los hijos. Esta relación (Figura 10) se corrigió en dos aspectos principalmente. El primero de ellos es la observación de que comúnmente las mujeres son más bajas que los hombres, de tal manera que sus datos se ajustaron suponiendo que su altura es, en promedio, el 80% de aquella de los hombres. La segunda corrección se refiere a la expresión de los resultados como una desviación, ya sea positiva o negativa, de la media poblacional. Existe una clara relación entre estas variables que Galton interpretó como una evidencia fuerte de que existe un componente genético de la altura en las poblaciones humanas. De hecho, Galton, a partir de este resultado, propuso una teoría genética de la herencia, de caracteres cuantitativos, diferente de los principios propuestos por Mendel. El enfoque de Galton estaba basado en una concepción estadística de la herencia, pero a finales del siglo pasado apenas se estaban desarrollando los estudios estadísticos de la relación entre dos variables. Posteriormente se demostró que este enfoque, si se analizaba en un contexto genético, tenía muchas posibilidades de desarrollo; se vio que por ejemplo, existía una interpretación genética clara de los parámetros de la relación propuesta por Galton. Estos resultados se obtuvieron 20 años después y para que esto ocurriera se tuvo que desarrollar una de

las mayores controversias de que la genética tiene memoria. Esta controversia se desarrolló entre los seguidores de Galton que posteriormente se llamaron biometristas y aquellos que apoyaban la idea de que las leyes de Mendel eran universales. Como ocurre en la mayoría de las controversias científicas, en algunos aspectos una de las teorías tiene razón mientras que en otros es la teoría alternativa la más atinada. Lo importante de esta situación es que se plantean preguntas concretas que tratan de ser respondidas por una gran cantidad de investigadores o al menos más rápidamente que otras preguntas que no generan controversias).

La esencia de la diferencia entre las escuelas era que según una de ellas, la mendeliana, todas las características seguían las leyes de Mendel, mientras que para la otra, las características cuantitativas (que determinan gran parte de la adaptación de los organismos) obedecen a otros principios que, como los propuestos por Galton, se derivaban de principios estadísticos. Estas últimas características, decían los biometristas, eran las que realmente importaban para la evolución, y no si un chícharo era liso o rugoso.



**Figura 10. La figura muestra en contraste la altura de los hijos contra la altura promedio de los padres. La pendiente de la regresión es la heredabilidad,  $h^2$  y su valor en este caso es de 0.65.**

### *Herencia dura y herencia blanda*

Antes de continuar con la controversia biometrista mendelista es importante señalar que antes de que fueran *redescubiertas* las leyes de Mendel, la teoría de la evolución de Charles Darwin (1809-1882) consideraba que había dos tipos de herencia. La primera de ellas se debía a la condición del organismo, como diríamos ahora, a sus genes; y la segunda a mecanismos del ambiente que de alguna manera modificaban la herencia de los organismos y facilitaban que se heredara a las siguientes generaciones. Este segundo mecanismo era el que originalmente había propuesto Jean Baptiste Lamarck (1741-1829) y que Darwin consideraba aplicable a ciertas características. Durante todo el final del siglo pasado los biólogos y genetistas se debatían entre estas alternativas hasta que August Weismann (1834-1914) marcó el inicio del descrédito de la herencia de los caracteres adquiridos. Para hacerlo se basó en tres evidencias: 1) en los estudios citológicos que realizó no encontró una forma que explicara físicamente el efecto del medio sobre la línea germinal; 2) todos los casos en los que se mencionaba la herencia de caracteres adquiridos se podían explicar por medio de la selección natural darwinista, y 3) en insectos sociales como hormigas y termitas no se podía explicar la forma en que evolucionaban las características de las castas que no se siguen un modelo de herencia de características adquiridas al reproducirse.

Hemos traído a colación a Weismann porque en la controversia que estamos analizando renació, como ha ocurrido regularmente, la importancia del ambiente en la determinación del fenotipo. Los exponentes iniciales de esta controversia fueron William Bateson (1861-1926), mendelista, quien en función del conocimiento de la época tenía una concepción tipológica de la especie, así como la idea de que la evolución se mueve a saltos y no en una forma gradual, como había propuesto Darwin. En el otro lado de la controversia se encontraba Walter E. R. Weldon (1860-1906), quien era de la escuela de Galton y por ello tenía una concepción estadística del proceso de la herencia. La controversia llegó a tener una gran cantidad de consideraciones personales y después de varias cartas y publicaciones, sobre todo en la revista *Nature*, Bateson y Weldon dejaron de hablarse, de tal forma que los que finalmente resolvieron la controversia fueron investigadores que no estaban mezclados en ella en un principio.

El primer genetista que arrojó luz sobre este problema fue W. Johanssen (1857-1927), quien trabajó con frijoles para demostrar que la apariencia de un individuo (el fenotipo) tiene un componente genético (el genotipo) y un componente ambiental que no es heredable. Esto lo demostró con experimentos de selección artificial en familias (frijoles derivados de una sola planta, la madre) que tenían en promedio diferente peso de las semillas, pero que dentro de una familia de frijoles sujetos a autofertilización constante (es decir; que el polen de un individuo se utiliza para fertilizar el estigma del mismo individuo) había variabilidad en el peso de las semillas producidas. La causa principal de esto eran aspectos ambientales, ya que en el proceso de autofertilización la familia se va haciendo cada vez más homocigota hasta que después de seis a diez generaciones se puede considerar una línea pura genéticamente.

Una vez demostrado el hecho de que una porción del fenotipo se debe a factores ambientales y otra a factores en genéticos, se llevaron a cabo algunos experimentos para estimar estas proporciones. En Estados Unidos, Edward M. East trabajó con la especie *Nicotiana longiflora* de la familia del tabaco, y como Johanssen, obtuvo líneas puras generadas de la continua autofecundación de plantas seleccionadas por tener la corola grande o pequeña. Después de varias generaciones de autofertilización East midió la variación del tamaño de la corola en las líneas puras y la interpretó como el componente ambiental del fenotipo. East posteriormente cruzó a dos individuos representativos de los tamaños de corola, el pequeño (de aproximadamente 4 cm de largo) y el mayor (de alrededor de 10 cm). Los individuos resultantes de la cruce ya no serían homocigotos pero seguirían siendo iguales entre sí, con un alelo heredado de su madre y el otro de su padre. En esta generación, al igual que en la anterior, toda la variabilidad encontrada entre el tamaño de la corola se debe a factores ambientales y no a factores genéticos, ya que todos los individuos tanto de la línea materna, de la paterna y de la primera generación filial son idénticos entre sí genéticamente. Pero qué pasa en la segunda generación filial si cruzamos entre sí a los individuos heterocigotos. Siguiendo las leyes de Mendel lo que ocurrirá es que los alelos de los diferentes genes segregarán lo cual dará lugar a una gran cantidad de genotipos que cubrirán tanto el extremo de flor pequeña como el de la flor más grande. Así en esta segunda generación filial encontraremos que la variabilidad presente tendrá causas genéticas y ambientales. De esta manera, y si restamos la variación fenotípica total, el promedio de la variación encontrada en la primera generación filial y la generación parental la obtendremos haciendo un promedio (Figura 11), tendremos así la variabilidad genética. Así, al comparar estos datos podremos definir la proporción de la variabilidad fenotípica que se debe a factores genéticos y a factores ambientales.

En el experimento anterior supusimos que la herencia de los caracteres cuantitativos seguía las leyes de Mendel y de hecho la controversia entre biometristas y mendelistas, se resolvió a favor de los mendelistas pero hubo otro experimento clave que ayudó a definir la situación. Este lo hizo el genetista sueco Herman Nilsson-Ehle (1873-1949), quien trabajó con trigo. Nilsson-Ehle utilizó líneas puras que tenían el color de la semilla desde blanca hasta un color rojo oscuro. Al cruzar las blancas con semillas rojas oscuras obtuvo una primera generación intermedia como se esperaría en un carácter mendeliano determinado por un solo gene, pero en la siguiente generación, en vez de tener una cuarta parte de los hijos con semillas blancas o rojo oscuras, de cada 64 semillas obtuvo una de color blanco y una de color rojo oscuro. Estos resultados se pueden explicar siempre y cuando supongamos que son tres y no uno los genes que determinan el color de la semilla y que en cada uno de los genes hay dos alelos (Figura 11). De esa manera se pueden obtener siete diferentes clases de color, desde un blanco total hasta un rojo oscuro, dependiendo del número de alelos para el color que tenga la semilla.



## amarillo y verde y púrpura y blanco.

Con los experimentos de East, Johanssen y Nilsson-Ehle se pudo definir que la variación fenotípica se descompone en una parte genética y en una ambiental (Johanssen), que estas porciones se pueden estimar usando por ejemplo el enfoque de East y que en casos en los que la variación es continua las leyes de Mendel se cumplen (Nilsson-Ehle). Estos tres investigadores ayudaron a demostrar que las leyes de Mendel son universales (algo que Mendel no había podido lograr) lo cual consolidó los cimientos de la genética alrededor de 1915-1920. En 1918, Ronald A. Fisher (1860 -1962) escribió un artículo en el cual demostró que las características cuantitativas tienen una explicación mendeliana desde un punto de vista teórico y no solamente empírico.

## QUÉ SON Y HAN SIDO LOS GENES

La historia de la genética nos muestra que el concepto de gene (como la unidad de la herencia) ha variado. En un principio Mendel hablaba de ciertos *determinadores genéticos* que causaban que una planta tuviera una característica (semilla lisa) u otra (semilla rugosa). Con el desarrollo de la genética mendeliana y gracias a la teoría cromosómica de la herencia pudo separarse al elemento genético (genes) de la característica propiamente dicha. Después de varias décadas de trabajos experimentales se llegó a la conclusión de que los genes producían efectos específicos en los organismos. Así, ya durante la segunda década del presente siglo se habían localizado genes que formaban parte de los cromosomas presentes en los núcleos de las células eucariontes. Gracias a la replicación de estos cromosomas y a la división celular tenemos garantizada la permanencia de los organismos vivientes. En esos momentos se cambia al de gene como la unidad de la herencia.

Más adelante, al surgir nuevas técnicas se logró conocer cómo variaban estos genes y cuáles eran las causas.

### *El gene como la unidad de variación*

Al estudiar la naturaleza de los genes se estableció que tienen dos propiedades fundamentalmente: primera, su capacidad de autorreplicarse y de autocatálisis, y segunda, su capacidad de mutar, es decir; de cambiar. Esta segunda característica de los genes fue explorada hacia 1915 por uno de los estudiantes de Morgan, que pertenecía a "el grupo de las moscas". Estos estudios y sus resultados se convirtieron en una parte fundamental de la ahora ya genética clásica.

Estos estudios de mutagénesis, generación de variaciones, se iniciaron hacia la segunda década de este siglo por H. J. Muller, en la *Drosophila melanogaster*. Gracias al descubrimiento de los diversos colores de los ojos de esta mosca de la fruta se pudo seguir cómo se heredaban estas diferencias generación tras generación. Posteriormente, Muller descubrió que si se aplicaba radiación a estas moscas antes de aparearse, se presentaban en la descendencia aberraciones o cambios no sólo en la coloración de los ojos sino en otras características, como la forma de las alas, la presencia de pelos en el tórax, etc.

Muller concluyó que estos cambios eran debidos a su vez a cambios físicos en los genes por la acción de la radiación. Estudios posteriores dieron la razón a Muller. La mutación o cambio podría inducirse con los rayos X para después estudiar cómo se transmitía a la descendencia. Este descubrimiento inauguró un campo dentro de la genética mendeliana que colocaba a la mutación en el centro de la investigación. Gracias a esto Muller recibiría en Premio Nobel en 1947.

Una vez iniciado este campo, dentro de la genética clásica se desarrolló el estudio físico de los genes. Ya no bastaba con saber cómo eran transmitidos mendelianamente, ahora también interesaba de qué estaban hechos y cómo variaban. A este campo se le designó posteriormente como biología molecular y se inició con muchos trabajos encaminados a determinar cómo están hechos los genes, qué producen y cómo lo hacen y, también, cómo se generan las variaciones. Obviamente, esta diversificación de la genética en genética mendeliana por un lado, y biología molecular por el otro, enriqueció nuestro conocimiento de los genes y de su funcionamiento, y también la concepción que se tenía a principios del siglo XX acerca del material genético.

### *El gene como la unidad de función*

Durante la época del florecimiento de la genética mendeliana el gene era considerado como la unidad de la herencia, pero poco se sabía acerca de cómo funcionaba. Los genes sólo podían identificarse por cambios o mutaciones que producían alteraciones visibles en los organismos; estos cambios podían ser sencillos, como la

alteración en el color de los ojos, o muy complejos. No fue sino hasta que la bioquímica se interesó en la acción de los genes que se modificó este concepto de gene como unidad de la herencia.

Una de las consecuencias fue el descubrimiento de que los genes producen proteínas o, dicho de otra manera, el producto de la actividad de los genes es la formación de proteínas encargadas de múltiples actividades dentro de la célula. Estas proteínas son las causantes de que un organismo presente una característica determinada. Por ejemplo, el color de los ojos de la mosca de la fruta, el albinismo en humanos, etc., son alteraciones genéticas que indican que el gene original o normal ha sido alterado y por lo tanto su producto. Este descubrimiento fue hecho por Beadle y Tatum en 1941. Ellos designaron a este trabajo como una genuina proteína, puntualizando que la actividad de cada gene estaba indicada por la presencia de una proteína específica. En este momento, la idea del gene estaba ligada a su funcionamiento: el gene tiene una función y ésta es la formación de una proteína. En la actualidad y gracias al desarrollo de técnicas novedosas, se sabe que no necesariamente cada gene produce una proteína y también que no toda proteína está codificada por un solo gene. Es decir, existen algunas proteínas que necesitan de la participación de varios genes, y algunos genes participan en la formación de más de una proteína.

Vemos una vez más cómo el avance de la biología permitió caracterizar de manera más profunda la problemática del gene.

En el siguiente capítulo hablaremos de la estructura molecular del material genético y de su variación.



### III. MIRANDO DENTRO DEL GENE

#### LA MOLÉCULA DE LA HERENCIA

LOS organismos vivos están caracterizados desde el punto de vista funcional por su capacidad para automantenerse y autorreproducirse. Existen tres tipos de moléculas gigantes o macromoléculas que normalmente son sintetizadas sólo en los organismos vivos y que son básicas para llevar a cabo estas funciones. Cada una de estas macromoléculas consiste de una larga cadena compuesta de muchas unidades estructurales. Estas pequeñas unidades discretas o monómeros van uniéndose unas a otras hasta formar un dímero (dos unidades), un trímero (tres unidades), etc., hasta formar un polímero. Las tres clases de macromoléculas o polímeros son: los polisacáridos, los polipéptidos y los polinucleótidos.

Los polisacáridos tienen monómeros o azúcares que contienen carbono (C), hidrógeno (H) y oxígeno (O) como la glucosaucosa, fructuosa o galactosa. Los polipéptidos están formados de aminoácidos que contienen C, O, H, N (nitrógeno) y algunas veces azufre (S). Existen 20 diferentes clases de aminoácidos en los organismos. La unión entre dos aminoácidos se hace por medio de un enlace peptídico para producir un dipéptido. Una proteína está compuesta de una o varias cadenas de polipéptidos.

Por último, los polinucleótidos, también llamados ácidos nucleicos, pueden ser de dos clases: los polirribonucleótidos o ácidos ribonucleicos (ARN) y los polidesoxirribonucleótidos o ácidos desoxirribonucleicos (ADN). Los monómeros que forman los ácidos nucleicos están constituidos por una base, un azúcar y un fosfato, cuyos componentes químicos son C, O, N, H y P (fósforo). Este tipo de macromoléculas, los ácidos nucleicos, contienen la información necesaria para la replicación de los seres vivos, por lo que son el material genético presente en todo tipo de organismos. Como ya mencionamos el material genético de algunos virus puede ser ARN o ADN, y que el material genético de los organismos celulares es ADN.

Químicamente el ADN consiste de un par de cadenas que semejan los ejes de una escalera; cada cadena tiene un esqueleto de fosfatos y azúcares alternantes. Estos azúcares son de una sola clase, desoxirribosa (recordemos que será ribosa para el ARN), compuestos de C, H y O en donde cuatro de sus cinco átomos de C están formando un anillo con un átomo de O (Figura. 12).

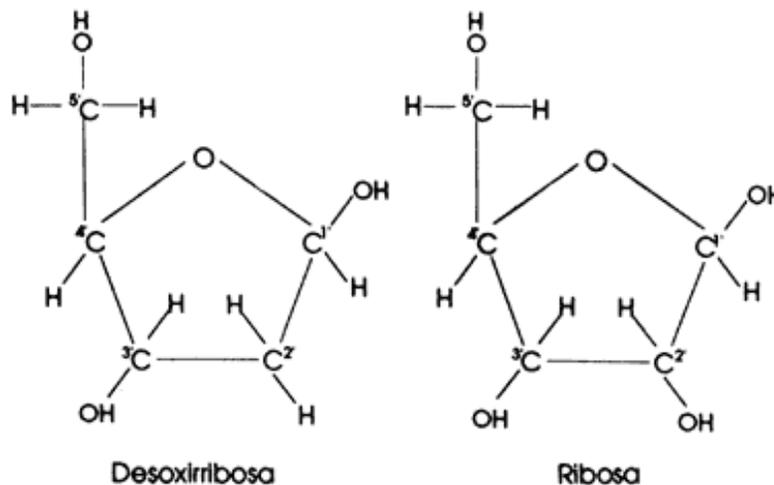
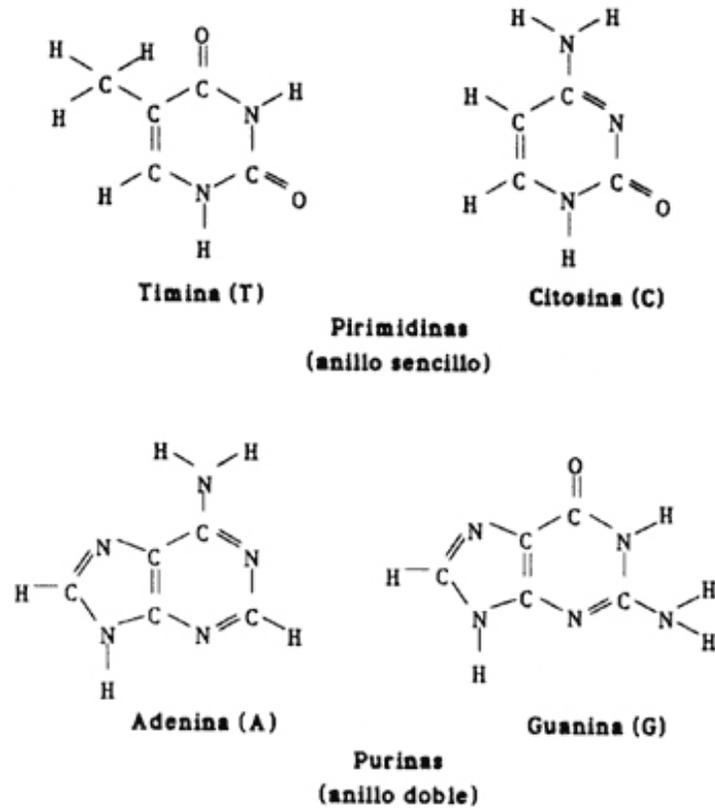


FIGURA 12. Desoxirribosa y ribosa.

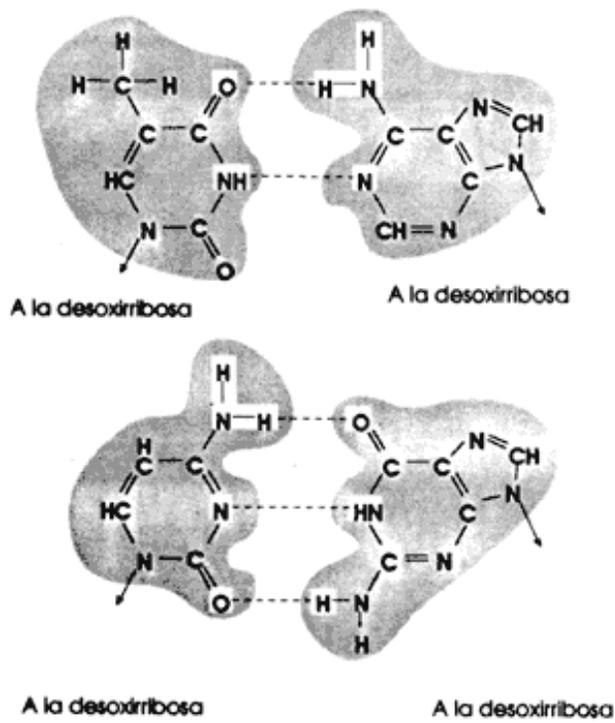
A cada azúcar está ligada una *base orgánica*. Esta base está compuesta de C, H, O y N, y puede ser de cuatro tipos: adenina (A), timina (T) uracilo (U) para el ARN, citosina (C) o guanina (G). La citosina y la timina son *pirimidinas* las cuales contienen dos N y cuatro C formando un anillo. La adenina y la guanina son *purinas* con

cuatro N y cinco C arreglados en dos anillos (Figura 13).



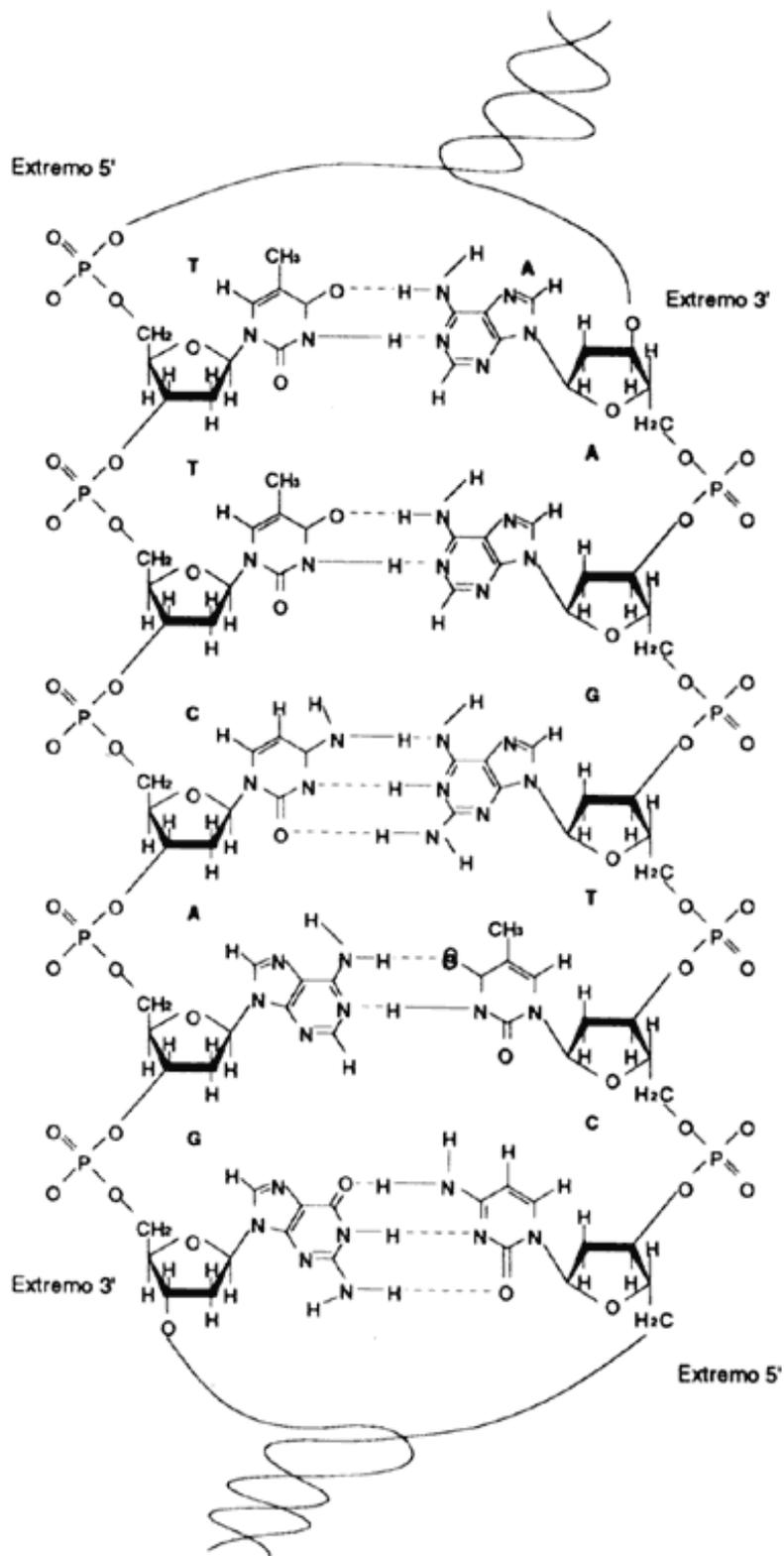
**FIGURA 13. Bases nitrogenadas: purinas y pirimidinas.**

Cada base orgánica de cada cadena se une a la otra base de la otra cadena mediante un enlace o puente de hidrógeno: G y C se unen mediante tres enlaces de hidrógeno y A y T mediante dos (Figura 14).

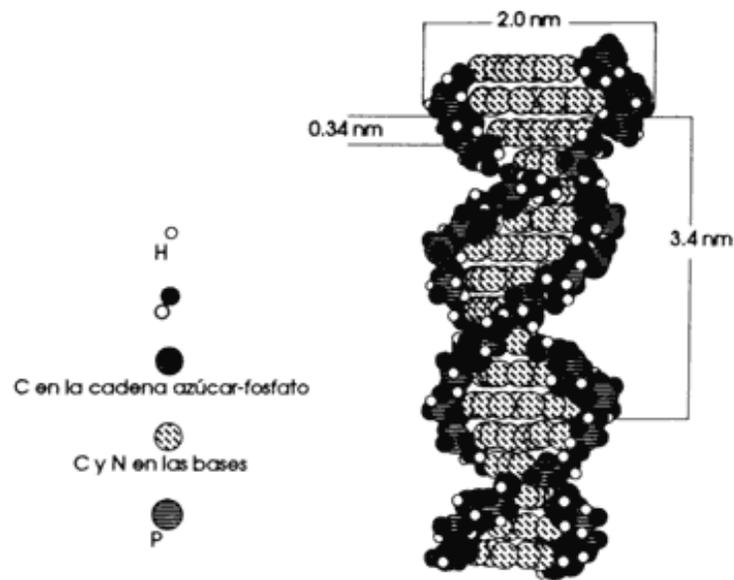


**FIGURA 14.** Figura que muestra las cuatro bases, tiamina, adenina, citosina y guanina. El apareamiento de bases se da entre A y T y entre G y C, unidas por puentes de hidrógeno (líneas punteadas); dos puentes entre tiamina y adenina, y tres entre citosina y guanina.

Como ya hemos mencionado, el ADN es una doble hélice y sus características principales están determinadas por los azúcares que se orientan en una dirección en una cadena y en otra dirección en la otra cadena (Figura 15). Debido a este arreglo inverso de los azúcares en cada cadena el ADN gira una vuelta completa (es decir, 360 grados) cada 10 pares de bases (Figura 16).



**FIGURA 15.** Molécula de ADN. Polímero doble de ADN, en donde una hebra aparece de cabeza en relación a la otra. Cada polímero está formado por nucleótidos unidos covalentemente a través del azúcar-fosfato; las dos hebras están unidas entre sí por puentes de hidrógeno entre las bases adyacentes.



**FIGURA 16. Modelo de la doble hélice de ADN. Las medidas fueron determinadas mediante estudios de difracción de rayos X. Cada par de bases tiene 0.34 nm de espesor, y diez pares producen una vuelta completa de la hélice, con una longitud de 3.4 nm. El ancho total de la doble hélice, incluyendo el par de bases y el esqueleto de azúcar-fosfato es de 2.0 nm.**

Otra característica importante es que al esqueleto de azúcar-fosfato puede unirse cualquier base, púrica o pirimídica, teniéndose teóricamente, cualquier arreglo o secuencia de ellas. Pero, las bases de una cadena deben complementarse con las bases de la otra cadena; ya hemos mencionado que G sólo se une con C y A sólo lo hace con T. En otras palabras, A se complementa con T, y G se complementa con C, de tal suerte que si nosotros sabemos la secuencia de bases en una cadena podremos deducir la secuencia de la cadena opuesta. De esta forma, en una cadena doble de ADN el número de As es igual al número de Ts, y el número de Gs es igual al número de Cs. Por ejemplo, si sabemos que una secuencia de una determinada región de una cadena de ADN es ATTGC podremos deducir que la cadena opuesta tendrá la secuencia TAACG para esa misma región. Y es así como están constituidos los genes: trozos de ADN cuya secuencia es determinada y distinta de otros genes.

El descubrimiento de que el ADN es la molécula de la herencia es relativamente joven pues pertenece al siglo XX, y sin lugar a dudas ha sido uno de los hallazgos más sobresalientes de la biología.

¿Cuál es el material hereditario? Fueron muchos los experimentos diseñados y las hipótesis propuestas para contestar esta pregunta: Mencionaremos las aportaciones más importantes que marcaron el camino para dilucidar la estructura del ADN.

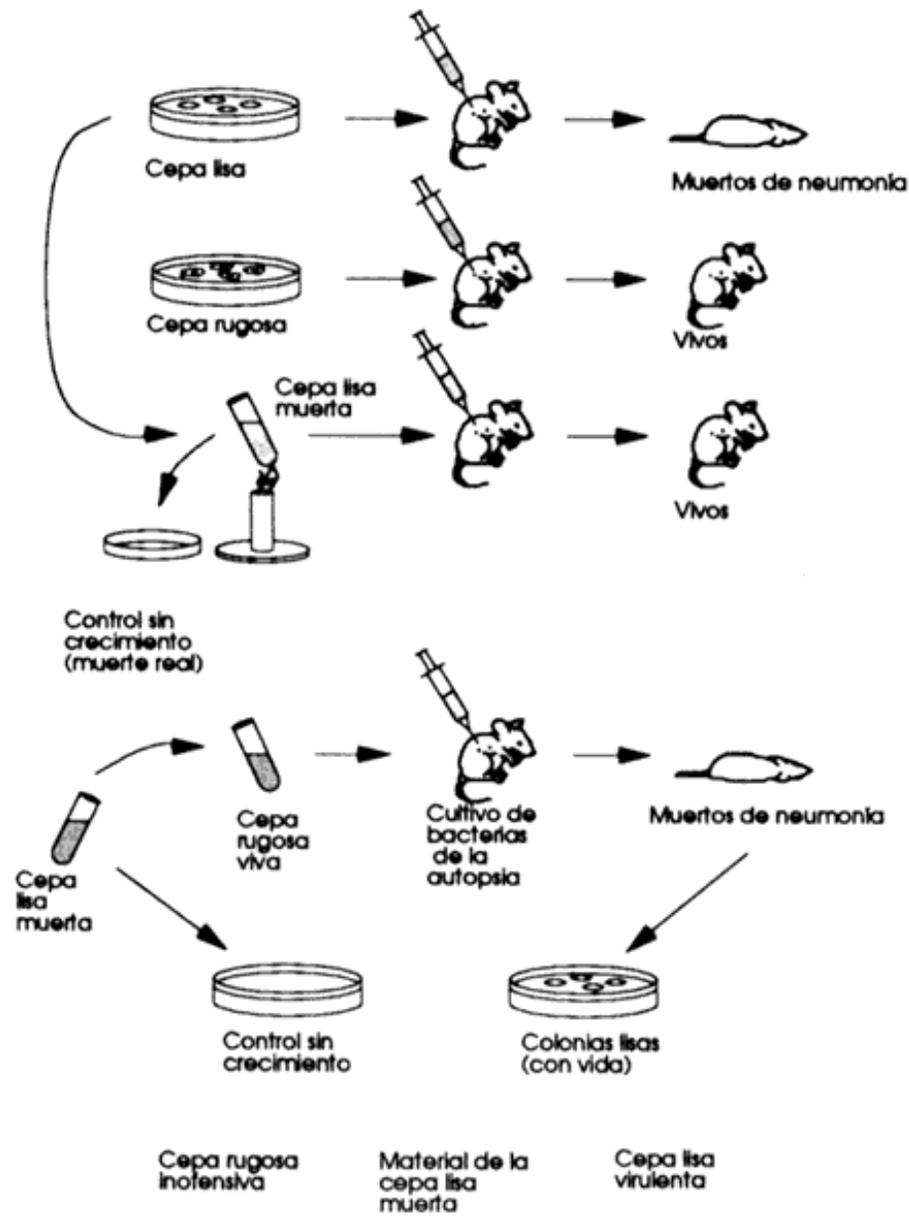
En 1928, el bacteriólogo Fred Griffith estaba interesado en la virulencia (capacidad de infectar y producir enfermedad) de las bacterias causantes de la neumonía, llamadas *Pneumococcus*. Primero obtuvo dos cepas, una infecciosa y otra no infecciosa o inofensiva. La diferencia principal entre estas dos cepas era que la cepa virulenta o *mortal* sintetizaba una cubierta lisa de polisacárido que protegía a la bacteria de ser digerida por el hospedero (el organismo al cual infectan), mientras que la cepa inofensiva no podía sintetizar la capa protectora (y por eso era atacada por las defensas del hospedero, haciéndola efectivamente inofensiva); al ponerlas a crecer en una caja de Petri bajo cultivo, Griffith notó que la cepa virulenta formaba placas lisas, mientras que la inofensiva producía placas rugosas.

Como primer paso, Griffith inyectó a ratones normales con estas dos cepas para ver qué sucedía. El resultado fue poco sorprendente. Los ratones que fueron inyectados con la cepa lisa o virulenta murieron, mientras que los que recibieron la cepa rugosa, sobrevivieron. El segundo paso fue aplicar calor a las bacterias de la cepa lisa o virulenta para matarlas (como sabemos, la mayoría de las bacterias mueren con el calor, de ahí que, por ejemplo, debemos hervir el agua antes de tomarla para garantizar la muerte de estos microorganismos), e inyectarlas posteriormente a los ratones. Los ratones no murieron. Recordemos que la diferencia entre las dos cepas es la

presencia de una capa de polisacárido protectora. Fue así como Griffith demostró que el polisacárido por sí solo no infectaba a las células de los ratones cuando la bacteria estaba muerta.

Hasta aquí todo había salido como Griffith lo esperaba. Pero el siguiente paso fue lo más importante. Se le ocurrió mezclar bacterias muertas de la cepa virulenta lisas (a las cuales les había aplicado calor) con bacterias vivas de la cepa inofensiva, y las inyectó en los ratones. ¿Qué creen que pasó? Pues simplemente que los ratones murieron de neumonía. ¿Cómo explicar esto, si las bacterias virulentas estaban muertas? Al hacer las autopsias de los ratones Griffith encontró bacterias lisas vivas. ¿De dónde salieron?

Lo primero que pensó Griffith fue que había cometido algún error, en algún punto y que no había matado a las bacterias lisas, o que había habido contaminación y por lo tanto accidentalmente había inyectado bacterias virulentas vivas en los ratones, produciendo su muerte. Griffith procedió a repetir varias veces su experimento. El resultado fue el mismo: los ratones murieron al serles inyectada una mezcla de bacterias lisas muertas con bacterias rugosas vivas (Figura 17).



**FIGURA 17.** Los experimentos de Griffith contribuyeron a sustentar la idea de que el ADN era el material genético. En su experimento, Griffith trabajó con dos cepas de *pneumococcus* (agente causante de la

**neumonía bacteriana). La cepa lisa era virulenta mientras que la cepa rugosa era inocua. Griffith intuyó que alguna sustancia o factor de los neumococos lisos muertos por el calor podía transferirse a la cepa rugosa, transformándola en virulenta.**

Entonces Griffith pensó que la solución a este rompecabezas era que en algún momento, y de alguna forma, las bacterias no infecciosas, rugosas, se habían transformado en bacterias virulentas. ¿Pero cómo? Pues incorporando el material genético de las bacterias muertas lisas, y adquiriendo la capacidad (perdida anteriormente) de producir la cubierta protectora, lo cual las había convertido en virulentas.

Con esta interrogante otros investigadores diseñaron nuevos experimentos y se llevaron a cabo una y otra vez ensayos que permitieran establecer cuál era esta misteriosa sustancia transformadora. No fue sino hasta 1944 que C.T. Avery, C.M. McLeod y M.J. McCarty publicaron sus resultados sobre la transformación bacteriana y demostraron que la sustancia transformadora era ADN. Estos estudios concluyeron que la sustancia transformadora no era más que el ADN de las bacterias lisas, que se había incorporado por el mecanismo de transformación bacteriana al ADN de las bacterias rugosas, haciéndolas virulentas. Es decir, por medio de la transformación bacteriana se pueden insertar fragmentos de ADN extraño en el cromosoma de otra bacteria, reemplazando al gene inactivo de esta última y recuperando su capacidad virulenta una vez más.

A pesar de que esto demostraba que el ADN era el material genético, pocos biólogos y genetistas estaban convencidos de haber encontrado, finalmente, la molécula de la herencia.

Vino entonces la prueba definitiva. Alfred Hershey y Margaret Chase en 1952 llevaron a cabo el experimento que no dejaría lugar a dudas de que el ADN era la molécula de la herencia, el material genético. Utilizaron un organismo novedoso, un virus capaz de destruir a las bacterias como *Escherichia coli*. Este bacteriófago o virus tiene un solo cromosoma de ADN dentro de una cápside de proteínas. Es muy bonito pues tiene forma de nave espacial y al momento de infectar lo hace como si se estuviera inyectando a la bacteria con un émbolo, quedándose la cápside en el exterior de la bacteria, mientras que el ADN es impulsado hacia adentro. El proceso de infección continúa con la incorporación del ADN viral en el cromosoma de la bacteria, apoderándose de su maquinaria genética para ordenar la fabricación de virus, los cuales llegan a romper la célula y son liberados hacia el exterior de ella, listos para infectar a otras bacterias.

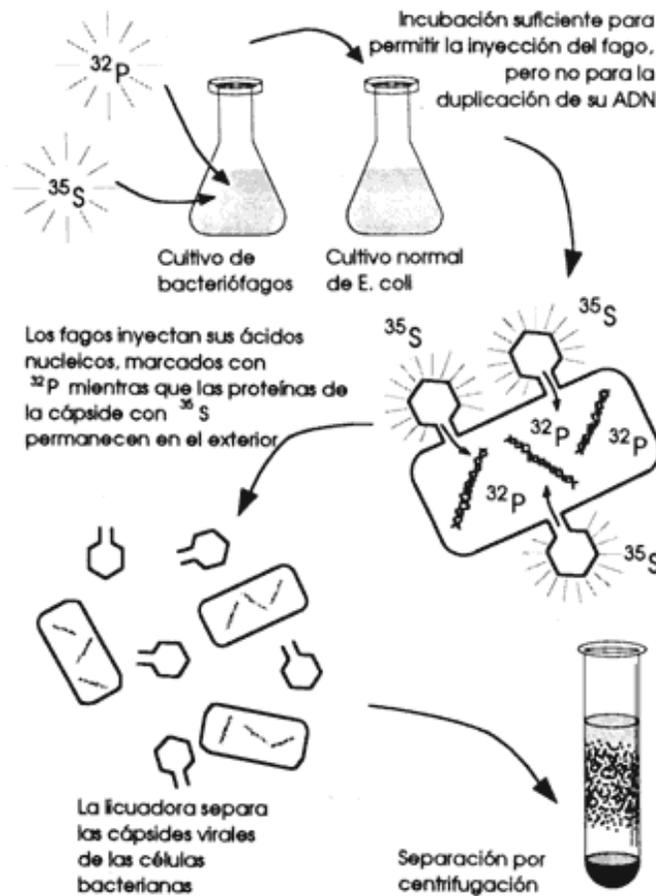
Para demostrar que el ADN penetra en la bacteria, Hershey y Chase idearon hacer crecer al virus en un medio con fósforo y azufre radiactivos, es decir; marcándolo radiactivamente con estos dos compuestos. Como ya sabemos, las proteínas contienen azufre y no fósforo, por lo tanto, solamente la cápside del virus tenía azufre radiactivo. Y por el contrario, como el ADN contiene fósforo pero no azufre, el ADN viral estaba marcado con fósforo radiactivo, lo cual hacía muy distinguible su presencia dentro o fuera de la bacteria al momento de la infección.

Al infectar a las bacterias con el virus marcado se esperaba encontrar cuál de los dos elementos, la proteína exterior o el ADN cromosomal, penetraba en la bacteria y transformaba su aparato genético para producir más virus. A este experimento se le denomina *el experimento de la licuadora*, pues Hershey y Chase, una vez que hubieron infectado las bacterias, y sin dar mayor tiempo para la reproducción interna de nuevos virus, metieron la mezcla de virus y bacterias en una licuadora de cocina, para que, al agitarla, se desprendieran las dos porciones del virus. Después de esto pudieron separar por centrifugación los elementos y analizarlos. El resultado fue que la mayor parte del fósforo radiactivo, es decir, el ADN, se encontró dentro de las bacterias infectadas, y por el contrario, se encontró muy poco azufre radiactivo, es decir, proteína marcada, dentro de las bacterias. Para Hershey y Chase, y para la comunidad biológica, ésta era la prueba definitiva de que es el ADN es el material genético (Figura 18).

*Pero, ¿cuál es su estructura?*

Ya para 1950 se sabía que los ácidos ribonucleicos estaban formados por monómeros de fosfatos, azúcares y bases nitrogenadas. Pero lo curioso es que Erwin Chargaff demostró que, según el organismo, el ADN tenía diferentes proporciones de las bases nitrogenadas. Al analizar las proporciones de estas bases en otros organismos se dio cuenta de que siempre aparecían las mismas proporciones de adenina y timinas y, por otro lado, de guaninas y citosinas. Pronto dedujo que existía una regla general: las cantidades de A y T (adenina y timina) son iguales, mientras que las de G y C (guanina y citosina) guardan también la misma proporción. En el caso del humano y otros mamíferos las cantidades son aproximadamente: 21% C, 21% G, 29% A y 29% T. Independientemente del origen del ADN, la regla de Chargaff se conserva: la mitad exacta de las bases

nucleotídicas son purinas (adenina y guanina), y la otra mitad son pirimidinas (timina y citosina). Serían posteriormente Watson y Crick quienes interpretaran esta *curiosidad* de Chargaff en términos del apareamiento de las bases en la molécula.



**FIGURA 18.** ¿Cuál es el material genético? Esta pregunta la cotestaron Harshey y Chase marcando fagos radiactivamente. La cúpide con azufre radiactivo y el ADN con fósforo radiactivo. Posteriormente infectaron una colonia de bacterias, pero sin dar tiempo para la duplicación del ADN. Separaron la cápside vacía del fago y encontraron que únicamente el fósforo radiactivo ( $^{32}\text{P}$ ) había penetrado en la célula.

Con la ayuda de la cristalografía de rayos X se pudo dilucidar la estructura del ADN en 1953. Esta técnica consiste en dirigir los rayos X a un cristal y observar cómo éstos son desviados (difractados) por la estructura molecular repetitiva dentro del cristal. Este patrón de difracción es posible verlo en una placa fotográfica, en donde encontraremos líneas y puntos distribuidos en forma radial, que permiten entender el acomodo de las moléculas de un cristal inorgánico. Gracias a que algunos compuestos orgánicos como el ADN, el ARN las proteínas pueden cristalizarse, fue exitosa la idea de estudiar el ADN con esta técnica, diseñada originalmente para cristales inorgánicos. Fue así como Maurice Wilkins y Rosalind Franklin obtuvieron fotografías del ADN y ciertas medidas intramoleculares (es decir las medidas que separaban a los constituyentes del ADN) cuyo significado desconocían, pero que aparecían con regularidad: 2.0 nanómetros (nm), 0.34 nm y 3.4 nm.

Fue así como James D. Watson y Francis Crick intervinieron en este problema sobre la dilucidación de la estructura de la doble hélice, el ADN. Partiendo de la regla de Chargaff sabían que el número de timinas era igual al de adeninas, y que el número de guaninas era igual al de citosinas. Pero, ¿cómo estaban dispuestas?

Sabían que tenía que haber una explicación para los números proporcionados por Wilkins y Franklin. Hicieron varios modelos para probar diferentes disposiciones de los elementos que constituyen el ADN, hasta que uno de éstos resultó apegarse con mayor exactitud a los datos de Chargaff y de Wilkins-Franklin. El ADN parecía ser una

doble cadena, enrollada sobre sí misma, con un esqueleto de fosfato- azúcar (los pilares), con las bases nitrogenadas (uniendo los pilares) orientadas hacia el interior. En este modelo los números que hemos mencionado indicaban que el ancho total de la doble hélice era de 2.0 nm (nanómetros), el grosor de las bases nucleotídicas era de 0.34 nm., y dado que la doble cadena gira sobre sí misma enrollándose, la escalera de caracol daría una vuelta completa cada 3.4 nm, esto es, cada 10 pares de bases. He aquí el modelo de la doble hélice de Watson y Crick (Figura 19).



**FIGURA 19. Francis H. Crick.**

Por este gran descubrimiento recibieron tiempo después el Premio Nobel en fisiología y medicina en 1962. El descubrimiento de la estructura del ADN marcó una nueva etapa de la biología molecular.

*¿ Cómo se duplica el ADN?*

Como ya hemos mencionado, el material genético tiene la capacidad de sintetizar otros compuestos (proteínas) y de duplicarse (hacer copias exactas de sí mismo).

El ADN tiene que duplicarse cuando la célula entra en división, para que cada célula hija tenga el mismo contenido de ADN, es decir, el mismo número de cromosomas.

El mismo modelo de Watson y Crick dio la respuesta a la duplicación. El ADN es como una escalera enrollada. Lo primero que tiene que ocurrir es que una enzima especial desenrolle la cadena hasta dejarla como si estuviéramos viendo una escalera sobre una pared. El segundo paso es separar a Watson y Crick, es decir, separar ambos lados de la escalera. Para esto existe una enzima especial, llamada ADN polimerasa, que se encarga de apartar a las dos cadenas; rompiendo los puentes de hidrógeno que antes las unían. Otra enzima se encarga de ir apareando las bases con sus contrapartes en cada cadena; en cuanto se van llenando los huecos la separación de las cadenas Watson y Crick continúa. Al final de este proceso tenemos dos dobles hélices donde antes sólo había una. A este tipo de duplicación se le conoce como *semiconservadora* pues ambas hélices nuevas tienen una de las cadenas originales (Figura 3).

*¿ Cómo se procesa la información contenida en el ADN? El código genético*

Como ya hemos mencionado la molécula de la herencia, el ADN, tiene forma de una escalera de caracol, y cada uno de sus peldaños es un nucleótido. Cada nucleótido está caracterizado por su base: adenina, guanina, timina y citosina. La información genética es precisamente la secuencia de estas bases dentro de un segmento determinado. Se dice entonces que la información está *codificada* por su secuencia de bases. Cada tres bases forman un *codón*, que corresponde a su vez a uno de los 20 aminoácidos existentes (Figura 20).

		SEGUNDA LETRA					
		U	C	A	G		
PRIMERA LETRA	U	UUU } Fen UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } Ser UCC } UCA } UCG }	UAU } Tir UAC } UAA } <i>paro</i> UAG } <i>paro</i>	UGU } Cis UGC } UGA } <i>paro</i> UGG } Tri	U C A G	
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } Ile AUC } AUA } AUG } Met inicio	ACU } ACC } Tre ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lis AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } Val GUG } GUA } GUC }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gli GGA } GGG }	U C A G	

**FIGURA 20.** El código genético. En esta tabla podemos observar que existen 64 codones posibles. La columna de la izquierda marca la primera letra de los codones. En la parte superior está la segunda letra y a la derecha la tercera letra. Cada codón indica el aminoácido que produce. El código genético es redundante, ya que existe más de un codón para cada aminoácido. UAA, UAG y UGA representan señales de paro o término. AUG tiene dos funciones: cooficia para metionina y también significa inicio. Todos los ARM comienzan con el codón AUG, lo cual indica que éste es el codón iniciador.

De esta manera, la información contenida en el ADN tiene que ser transcrita (o vuelta a escribir) a otra molécula intermedia, su similar, el ARN. Una cadena sencilla es transcrita a una molécula complementaria de ARN de acuerdo con las reglas establecidas por el modelo de Watson y Crick: una A se aparea con una U (recordemos que en el caso del ARN la timina es sustituida por el uracilo), y una G por una C. El resultado es la formación de una molécula conocida como ARN mensajero que a su vez será traducida (o decodificada) en una proteína. Cada codón (tres bases consecutivas) de ARN dirige la incorporación de un aminoácido particular para formar una proteína. De este modo tenemos que la formación de proteínas a partir de ADN es un proceso de dos pasos. Primero, a partir de una cadena de ADN se forma un ARN mensajero, es decir, el ADN es transcrito en ARN; segundo, este ARN mensajero es traducido para formar las proteínas.

Dicho en otras palabras, los genes codifican para proteínas; la expresión de un gene se hace a través de una copia de sí mismo en el ARN, que a su vez dirige la síntesis de las proteínas específicas. La vía molecular de esta síntesis fue designada por F. Crick como el *dogma central de la biología molecular* expresando los flujos de información de la siguiente manera:

.....Transcripción..... Traducción.

## Replicación D ADN" ARN" Proteínas

En algunos casos este diagrama puede invertirse, pero sólo en el paso que va de ADN a ARN, nunca de proteínas a ARN. Podemos obtener copias de ADN a partir de ARN si está presente una enzima llamada *transcriptasa reversa*, que como su nombre lo indica toma como molde una molécula de ARN y produce o sintetiza una molécula de ADN. Este descubrimiento ha sido muy exitoso pues ha demostrado la posibilidad de producir ADN nuclear a partir de las moléculas de ARN aisladas del citoplasma.

Si el ADN contiene cuatro tipos de bases que arreglados en codones (series de tres) nos dan un total de 64 combinaciones, tenemos que traducir estas 64 posibilidades en los 20 aminoácidos que se presentan en las proteínas. De estos 64 codones se sabe que 61 codifican para aminoácidos, mientras que los tres restantes indican el término de la síntesis. También podemos notar en la figura 20 que varios tripletes pueden codificar para el mismo aminoácido, de donde se dice que el código genético es *redundante*. A pesar de que las investigaciones

acerca del código genético fueron llevadas a cabo en la región rII del bacteriófago T4, se han obtenido los resultados que indican que este código es universal, es decir, se presenta en todos los seres vivos.

Ahora, es fácil suponer que si una proteína promedio está formada por 300 aminoácidos (las hay más grandes, desde luego), y cada triplete o codón codifica para uno, se requieren 900 pares de bases para formar la proteína. Se sabe que en algunos organismos procariontes como *Escherichia coli* su cromosoma sencillo contiene aproximadamente tres millones de pares de bases, suficientes para codificar más o menos 3 000 proteínas. En las células eucariontes la cantidad de ADN aumenta proporcionalmente con la complejidad. Por ejemplo, en células de mamíferos existen aproximadamente de tres a cuatro billones de pares de bases formando los cromosomas, cantidad suficiente para codificar más o menos tres millones de proteínas, aunque se sabe que las proteínas presentes en este tipo de células no son más de 100 000 y en algunos casos pueden ser hasta 30 000. Lo que sucede es que existen secuencias que son meramente estructurales, y otras que están repetidas hasta cientos de veces por genoma. Esto explicaría la cantidad tan alta de ADN en relación con la cantidad de proteínas que pueden procesarse. Otra explicación es que en el caso de los procariontes, la transcripción y la traducción se llevan a cabo en el mismo lugar, mientras que en los eucariontes estos dos procesos están separados tanto en tiempo como en lugar. El ADN es transcrito dentro del núcleo en la molécula de ARN mensajero precursor. Este precursor es procesado en el núcleo y reducido su tamaño para formar un ARN mensajero maduro que sale a través de la membrana celular hacia el citoplasma de la célula en donde es traducido a proteínas. Esto quiere decir que no todo el ADN que se transcribe es traducido a proteínas. A este problema volveremos más adelante, por ahora volvamos a la pregunta de cómo tal cantidad de ADN puede estar contenida dentro del núcleo de las células eucariontes.

*Pero, ¿ cómo se forman los cromosomas?*

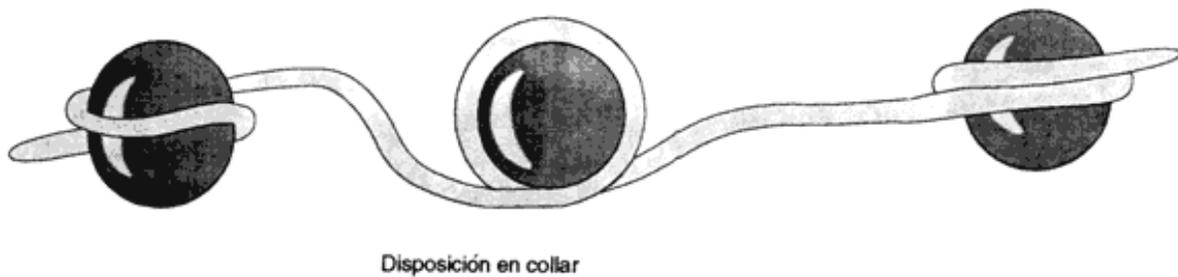
Como ya hemos visto, en las células eucariontes no todo el ADN se encuentra en el núcleo, también encontramos ADN en las mitocondrias (organelos donde se lleva a cabo la respiración) y en los cloroplastos, en el caso de las células vegetales (en ellos se lleva a cabo la fotosíntesis). Sin embargo, podemos decir que casi todo el ADN se encuentra en el núcleo, que de manera ordinaria está dividido en dos o más cromosomas. El número de éstos es característico de cada especie: el hombre tiene 23 pares de cromosomas, el maíz 10, la mosca de la fruta 4, etc. La cantidad de ADN presente en cada núcleo celular es tan grande que, como veremos más adelante, necesita enrollarse y doblarse para formar los cromosomas.

En las células eucariontes el ADN es el principal componente del núcleo, pero no se encuentra suelto sino formando parte de la *cromatina*. En 1879 Flemming usó este término de cromatina (del griego *chroma*, color) para designar a la sustancia que toma tonalidades intensas con colorantes básicos en el núcleo de las células debido a la presencia de una sustancia llamada por él nucleína, compuesto fosforado que se había aislado en 1871 de células de pus.

Ya desde 1876 Balbiani había observado que antes de la división celular en el núcleo se formaban pequeñas estructuras cilíndricas, y más tarde en 1888 Waldeyer denominó a estas estructuras *cromosomas*, haciendo énfasis en la continuidad entre la cromatina descrita por Flemming y las estructuras cilíndricas explicadas por Balbiani.

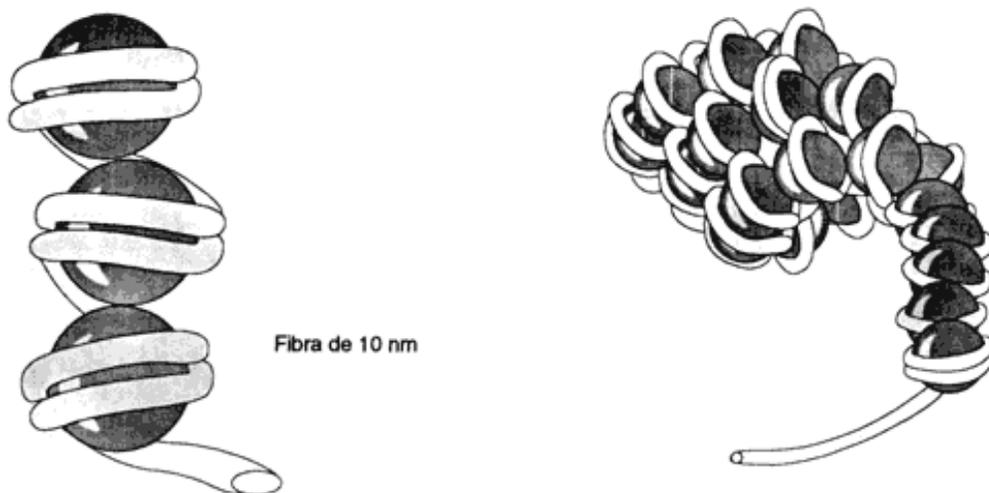
Gracias al desarrollo de ciertas técnicas citológicas se pudo aislar la cromatina del núcleo que es una masa gelatinosa compuesta por ADN, ARN, proteínas básicas —histonas— y proteínas no histónicas o ácidas. La cantidad de ARN y de proteínas no histónicas es variable de célula a célula, pero la cantidad de histonas nos revela una relación de uno a uno con el ADN. Estas proteínas son de cinco clases y su papel es proporcionar una estructura estable al ADN. Estas histonas se unen con fuerza al ADN para formar una estructura llamada *nucleosoma*.

Cuatro de las cinco histonas forman octámeros, alrededor de los cuales se enrolla el filamento de ADN que da dos vueltas de 140 pares de bases. La quinta histona se une al puente de ADN que une los nucleosomas, los cuales a su vez se pliegan para formar una fibra gruesa en la cual hay seis nucleosomas por cada vuelta de la doble hélice (Figura 21).



**FIGURA 21. Relación de la fibra de ADN con la histona del nucleosoma. Las histonas están representadas por las pelotas y el ADN por el tubo. El ADN se enrolla por fuera de las proteínas (histonas) dando configuración en collar.**

Esto quiere decir que en el núcleo el ADN está formando la cromatina en asociación con ARN y proteínas; cuando se va a iniciar la división celular los nucleosomas se superempaquetan, formando los cromosomas. (Figura 22). Es por esta razón que una fibra tan larga como el ADN ocupa un espacio muy pequeño dentro del núcleo de las células, haciendo más fácil la división celular. Esta organización del ADN en los cromosomas explica por qué todos los datos requeridos para la formación de una planta, un animal o una persona se puede guardar dentro del núcleo de las células eucariontes.



**FIGURA 22. Enrollamiento de la fibra 10 nm para constituir la de 20-30 nm.**

## LA MOLÉCULA VIAJERA

La historia de las ciencias demuestra que el desarrollo de una ciencia no sólo depende de la genialidad de los investigadores o científicos, sino de la existencia de un horizonte teórico común que permita el entendimiento y asimilación de las ideas; y también enseña que, algunas veces, muchos de los descubrimientos científicos quedan fuera del entendimiento común. En la historia de la genética tal es el caso de Mendel, cuyas leyes quedaron en el olvido o desconocimiento durante cerca de 40 años, en espera de un ambiente científico que permitiese su asimilación a principios del siglo XX. A partir de su reconocimiento universal, el mendelismo constituyó la piedra angular de la genética moderna. Otro caso similar es el de Bárbara McClintock, quien en 1948 descubrió un fenómeno genético hasta entonces inimaginado: la transposición o movilidad de los genes dentro de los cromosomas. A pesar de que sus estudios pasaron inadvertidos para la comunidad científica del momento durante casi 30 años (en la segunda mitad del presente siglo, florecimiento de la biología molecular), la historia le hizo justicia cuando se le otorgó el Premio Nobel en fisiología y medicina en el año de 1983 por sus experimentos de los genes saltarines con la planta del maíz.

## ¿ Cómo fueron descubierto los genes saltarines ?

Bárbara McClintock empezó su trabajo de genética con la planta del maíz. Encontró que las semillas de las mazorcas mostraban coloraciones diversas, a veces otras mostraban pequeños parches verdes, blancos o amarillos pálidos. De esta observación, McClintock dedujo que cada parche indicaba la presencia de una familia de células que en algún momento del desarrollo había sufrido algún cambio o mutación. Dependiendo del momento del cambio (mutación), el parche podría adoptar diferentes coloraciones y tamaños. Si era temprano los fragmentos serían grandes, mientras que si era tardío el parche sería pequeño. De igual forma, la cantidad de parches presentes en una semilla indicaría que el cambio o mutación había ocurrido múltiples veces. Así fue como B. McClintock decidió seguir la historia celular y averiguar qué era lo que había ocurrido.

Haciendo análisis citológicos al microscopio, McClintock analizó el comportamiento de los cromosomas durante la división celular. En particular, el par número 9 (la planta del maíz tiene pares de cromosomas) mostraba ciertos rompimientos que ocurrían con gran regularidad y en lugares específicos. Durante sus observaciones notó también que una vez ocurrido un rompimiento, éste permanecía en las generaciones celulares siguientes. McClintock llegó a la conclusión de que no era más que un tipo de rompimiento controlado en el cromosoma, y que cada tipo de rompimiento correspondía a una clase de parche en la semilla, el cual determinaba también su coloración.

Estudiando así la herencia del color y la distribución de estos parches de la planta del maíz que había presentado rompimientos cromosómicos repetidos, B. McClintock encontró que la actividad de genes particulares se había modificado gracias a estos rompimientos. Como estos genes estaban asociados a la coloración de los granos de las mazorcas, algunas de éstas aparecían moteadas y otras sin coloración. Esta actividad, concluyó B. McClintock, se debía a la acción de unidades génicas, a las que llamó elementos controladores, que aparentemente podían moverse de lugar dentro del cromosoma originando que se modificara la actividad de otros genes, junto a los cuales estos elementos se insertaban. Sus análisis microscópicos demostraron la existencia de estos *elementos controladores* y confirmaron que éstos servían como sitios específicos de rompimiento y salida de segmentos de ADN, causando cambios pequeños y grandes.

En 1948 B. McClintock publicó sus resultados y su hipótesis: existen elementos genéticos capaces de producir los rompimientos en los cromosomas y alterar los patrones de desarrollo de las células. Estos elementos genéticos no son más que segmentos de ADN (genes) capaces de moverse o saltar dentro de los cromosomas, produciendo un cambio o mutación en el lugar donde se inserten. A este fenómeno McClintock lo denominó *transposición*.

## ¿ Qué es la transposición?

La transposición es la movilidad que poseen ciertos genes dentro del genoma celular de un organismo. En la actualidad se conocen y se han clasificado varios segmentos de ADN con estas características, que son: secuencias de inserción, transposones, y ADN extracromosomal, como los virus y los plásmidos.

Las secuencias de inserción (SI) son los elementos móviles más pequeños, pues consisten de unas cuantas bases de nucleótidos. Los transposones son elementos más grandes que incluyen SI en sus extremos con genes intermedios; estos extremos repetidos permiten a toda esta unidad salirse de un sitio e insertarse en otro. Los plásmidos son segmentos de ADN extracromosomal que tienen la capacidad de insertarse en el cromosoma bacteriano, o pasar de bacteria en bacteria. Los virus pueden funcionar como elementos móviles, ya que cuando infectan una bacteria o una célula eucarionte se insertan y separan de la misma forma que los transposones.

Aunque la estructura de estos elementos sea diferente, sobre todo por su tamaño, todos comparten características importantes: pueden insertarse en los cromosomas gracias a la presencia de terminales definidas por secuencias específicas que hacen que reconozcan los lugares donde han de insertarse y también son capaces de duplicarse independientemente de la replicación de todo el genoma durante la duplicación celular.

Estos elementos causan mutaciones o alteraciones, así como reacomodos de los genes que ya existen, provocando que la expresión de éstos sea diferente. También pueden apagar o encender los genes junto a los cuales se inserten, así como viajar de bacteria en bacteria confiriéndole, por ejemplo, resistencia a ciertos antibióticos.

Posteriores estudios han comprobado la existencia de estos elementos en otros organismos. Además del maíz, se

les ha encontrado en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, en hongos, en bacterias, y en el hombre y se cree que ésta sea una característica universal de todos los organismos vivientes.

Una de las más importantes consecuencias de este fenómeno de la transposición está relacionada con la medicina: ¿cómo es que las bacterias han adquirido la resistencia a ciertos antibióticos? Debido a la gran administración de antibióticos en la medicina humana y en veterinaria, la transposición ha adquirido dimensiones mayores. Antes de este descubrimiento se sabía que la resistencia a diversos antibióticos podía ser transmitida de bacteria a bacteria a través de los plásmidos —segmentos de ADN que no forman parte del cromosoma bacteriano—, pero no se entendía con claridad cómo es que estos genes se acumulaban en ellos. La explicación actual radica en que los elementos que otorgan la resistencia a los antibióticos en los plásmidos no son más que colecciones de transposones que contienen genes que codifican para la resistencia, a uno o a varios antibióticos.

P. Sharp descubrió que la estructura de ciertos plásmidos bacterianos es modular. Esto es, que ciertas partes del plásmido son muy parecidas entre sí, mientras que otras no muestran parecido alguno. Esto se explica debido a la abundante replicación de secuencias dentro del plásmido. Se han encontrado en la naturaleza transposones idénticos en ciertas especies bacterianas. Es así como distintas especies de bacterias han adquirido en el curso de la evolución la capacidad para resistir a los antibióticos. Gracias al descubrimiento de la transposición muchos de estos rompecabezas se han resuelto, y esperemos que crezca su repercusión en la medicina.

## LA ESTRUCTURA MOLECULAR DEL GENE

### *Cómo varía el material genético: la mutación*

Los organismos actuales difieren no sólo en la suma total de su material genético, número de cromosomas, etc., sino también en su constitución estructural, fisiológica o de comportamiento. Denominamos genotipo a la constitución genética de un organismo, y fenotipo a la suma de las características de una célula o de un organismo que resulta de la interacción del genotipo con el medio ambiente.

Si suponemos que todos los organismos vivos se derivan de un organismo ancestral con un genotipo determinado, entonces sería lógico pensar que el genotipo de este organismo sufrió cambios sucesivos en el curso de la evolución hasta producir la multitud de genotipos diferentes que ahora conocemos. A estos cambios en el genotipo se les llama mutaciones, y al producto se le denomina mutante.

Todos aquellos cambios genéticos que no se deban a la recombinación, son mutaciones por definición. Este término incluye una multiplicidad de fenómenos como cambios físicos en los genes, cambios cromosómicos estructurales y cambios en el número de éstos.

Podemos dividir a las mutaciones en grandes (macromutaciones) y pequeñas (micromutaciones). Empezaremos por analizar las pequeñas.

### *Mutaciones puntuales*

Estas mutaciones son causadas por sustitución, adición o eliminación de nucleótidos dentro de una sección o gene de ADN o ARN. Este cambio puede producir algún cambio fenotípico visible. Es decir, algunas de estas mutaciones puntuales pueden ser silenciosas, no observables por métodos convencionales, pero detectables con análisis moleculares.

El modelo de Watson y Crick sugirió que si un par de nucleótidos era sustituido o sustraído causaría una mutación puntual. Más tarde, Freese en 1959 mapeó las mutaciones producidas en el fago T4 por una base análoga a las cuatro que ya conocemos, la 5-bromouracil y observó que los agentes usados requerían que el ADN se replicase para producir una mutación. Es decir, es durante el proceso de replicación de la molécula del ADN que se presentan las mutaciones puntuales. A partir de estas observaciones, Freese propuso dos diferentes clases de mutaciones puntuales: las transiciones y las transversiones.

Las transiciones son el reemplazo de una purina por otra purina o de una pirimidina por otra pirimidina, causando una mutación en la cual la proteína tiene un aminoácido sustituido por otro. Si esta mutación se lleva a cabo durante la replicación del ADN, la mutación se fijará en la siguiente replicación (Figura 23(a)).

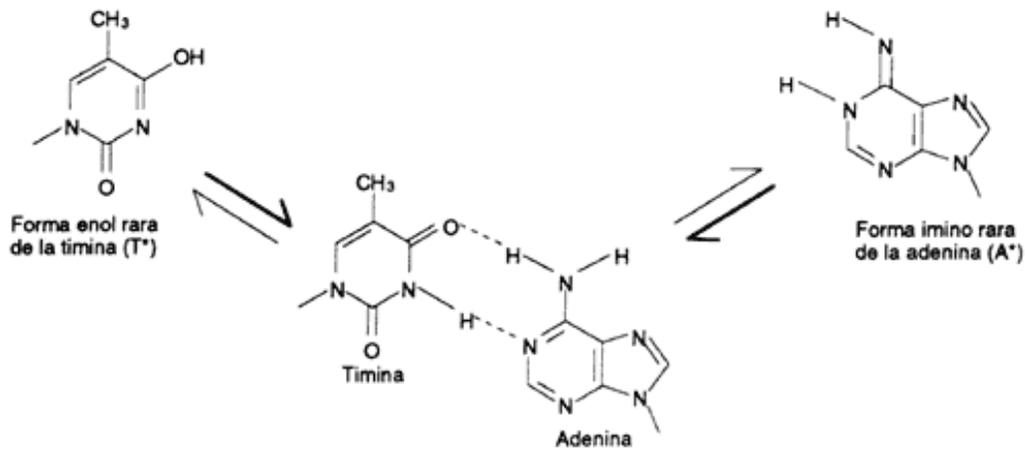


FIGURA 23(a). Transiciones y transversiones

Las transversiones son el remplazo de una purina por una pirimidina, y viceversa, causadas por ciertos compuestos como las acridinas. Estas mutaciones producen proteínas que no son similares a la original (Figura 23(b)).

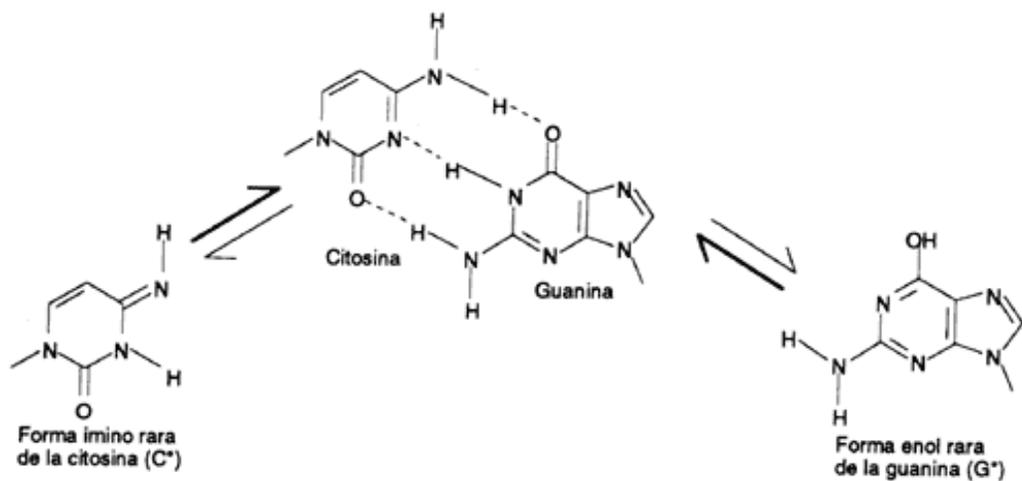


FIGURA 23(b). Transiciones y transversiones

### *Mutaciones estructurales en los cromosomas*

Las mutaciones estructurales en los cromosomas pueden ser de varios tipos:

1) Por pérdida o ganancia de alguno de los genes en un cromosoma. Si un cromosoma normal contiene los genes ABCDEFG, el cromosoma deficiente contendrá sólo los genes ABCDFG; si el cromosoma normal contiene los genes ABCDEFG, el cromosoma duplicado contendrá los genes AABBCDEFG.

2) Por cambios debidos a una alteración en el agrupamiento de los genes. Estos cambios son causados: *i*) por desplazamiento o translocaciones que indican que una parte de un cromosoma se adhiera a otro cromosoma diferente, o que haya intercambio de secciones entre dos cromosomas; *ii*) por inversiones que indican que en el mismo cromosoma alguna sección gire sobre su eje 180°, originando una inversión de la secuencia de genes; por

ejemplo, si en un cromosoma los genes están en el siguiente orden: ABCDEFG, una inversión daría como resultado el siguiente orden: AFEDCBG. *iii*) por transposición lo cual indica que un bloque de genes se desplaza a una nueva posición dentro de un cromosoma, por ejemplo ABCDEFG muta por transposición a ADEFBCG.

Cambios numéricos en los cromosomas.

Se puede alterar el número de cromosomas por:

1) *aneuploidia*, que es la falta de uno o mas cromosomas en el juego normal (por ejemplo el síndrome de Turner; que indica la falta de un cromosoma del par sexual en las mujeres), o un exceso de ellos (como el síndrome de Down, que indica la presencia de tres cromosomas en el par 21 del hombre); y

2) *poliploidia*, que produce organismos con dos o más juegos de cromosomas. Este fenómeno es frecuente en plantas y se sabe que gracias a este evento se han generado especies nuevas.

*Qué efectos producen estas mutaciones*

Si los genes codifican para alguna proteína, su cambio o mutación afectará la producción de esta última. Esto fue demostrado por Beadle y Tatum en 1948 cuando propusieron una cadena de producción de la proteína en la cual si un paso era afectado, el resultado era la falta de formación de la proteína final. Este es el caso de las enfermedades metabólicas, las cuales indican un error genético heredable. En el hombre se conocen varias de estas enfermedades que son producidas por mutaciones específicas en el ADN, que alteran la producción normal de las proteínas. Por ejemplo, la *fenilcetonuria* es una enfermedad que causa retraso mental en el hombre. En 1930 se descubrió que en la orina de los pacientes que sufrían esta enfermedad estaba presente una sustancia llamada ácido fenilpirúvico. En este caso, la fenilalanina, componente normal en la dieta, no puede ser degradado a tirosina debido a la ausencia de la enzima que lleva a cabo este paso metabólico, entonces la fenilalanina es transformada por una vía alterna en dosis peligrosas de ácidos fenilpirúvico, produciendo el retraso mental de los pacientes. Ahora podemos decir que esta enfermedad es producto de una mutación que inhibe la producción de la enzima presente en el metabolismo normal. Existen otras enfermedades metabólicas cuyos rasgos característicos son la ausencia de enzimas por la mutación de un gene particular (Figura 24).

Enfermedad	Enzima o proteína afectada
Acatasemia	Catalasa
Afibrinogenemia	Fibrinógeno
Agammaglobulinemia	Gamaglobulina
Albinismo	Tirosinasa
Alcaptonuria	Oxidasa del ácido homogentísico
Analbuminemia	Albúmina sérica
Galactosemia	Trasferasa de la uridil-galactosa 1-fosfato
Enfermedades con acumulación de glucógeno:	
Tipo I (Von Gierke's)	Glucosa 6- fosfatasa
Tipo III	Amilo-1, 6-glucosidasa
Tipo IV	Amilo-(1,4 - 1,6) .....transglucosidasa
Tipo V (Mc Ardle's)	Fosforilasa del músculo
Tipo VI (Hers')	Fosforilasa del hígado
Bocio familiar	Deshalogenasa de la yodotirosina
Hemoglobinopatías	Hemoglobinas

Hemofilia A	Factor antihemofílico A
Hemofilia B	Factor antihemofílico B
Histidinemia	Histidinasa
Hiperbilirrubinemia (enfermedad de Gilbert)	Transferasa de uridino-disfosfato glucoronato
Hipofosfatemia	Fosfatasa alcalina
Síndrome de Lesh-Nyhan	Transferasa de fosforribosil-hipoxantina-guanina
Metahemoglobinemia	Metahemoglobina-reductasa
Fenilcetonuria	Fenilalanina-hidroxilasa
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina
Xantinuria	Xantinoxidasa
Xerodermia pigmentaria	Enzimas que reparan el ADN

---

**FIGURA 24. Enfermedades hereditarias en el hombre en las que falta o se ha modificado una proteína.**

*La estructura fina del gene*

Como ya hemos mencionado, la biología molecular es una rama derivada de la genética mendeliana cuyo objetivo es el análisis estructural, bioquímico y morfológico del material genético. La introducción de microorganismos como las bacterias y los virus tuvo consecuencias importantes en el desarrollo de esta rama ya que permitió trabajar muchas generaciones en poco tiempo, con poco material genético (procariontes) y con una capacidad de manipulación que era impensable tanto para la época en que se hicieron experimentos con la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* como para los años en los que Mendel trabajó con plantas.

Una de las características de la genética bacteriana es que los mutantes que se producen pueden estudiarse desde el punto de vista bioquímico. Esto es, pueden analizarse los productos que resultan de la alteración del gene bacteriano. A los mutantes que han perdido su capacidad para crecer en cierto tipo de medios se les llama auxótrofos. Estos mutantes son muy útiles, ya que podemos inferir la composición genética de una bacteria a partir de su crecimiento en cierto medio dentro de una caja de Petri. Dicho en otras palabras, si sabemos que cierta bacteria, digamos A, crece normalmente en un medio con la sustancia X, y producimos una mutación que impida que esta bacteria A crezca con la sustancia X, entonces podremos analizar bioquímicamente su comportamiento. Podemos decir que la mutación afectó una sección del cromosoma bacteriano (gene) que ha bloqueado la formación de la enzima que digiere a la sustancia X por medio de la cual la bacteria obtiene sus recursos alimenticios. Si infectamos una cepa A auxótrofa para la sustancia X, con un virus conocido, el genoma viral por traducción se incorporará al cromosoma bacteriano. Si el fragmento incorporado del virus lleva el gene normal del mutante auxótrofo, es decir, su capacidad para digerir a X, la cepa restablecerá su función original. Si se lleva a cabo la transformación de las bacterias podremos separar a los grupos dentro de la caja de Petri fácilmente: aquellos que han incorporado el genoma viral crecerán formando placas definidas en la caja, aquellas que no lo hayan hecho simplemente morirán ya que, recordemos, son auxótrofas para la sustancia X. ¿Que significado tiene esto? Estos experimentos sugieren que un gene es una región extendida dentro del cromosoma y que los cambios que ahí ocurren pueden dar lugar a diferentes mutantes, dependiendo de la posición de la mutación o inserción de nuevas secuencias de ADN. También indica que las regiones dentro de esta sección o gene son separables y recombinables con regiones homólogas de un gene de otro cromosoma.

Con estos estudios Seymour Benzer pudo caracterizar, según las propiedades moleculares, el tamaño de las unidades de función, de mutación y de recombinación.

S. Benzer en 1957 definió el gene de un modo novedoso que incluye una división tripartita del gene clásico (mendeliano) basada en la estructura fina de la mutación, la función y la recombinación. Estos análisis de Benzer demostraron que dentro de los genes había secciones que podían ser intercambiables con sus homólogos del otro

cromosoma. La unidad de recombinación fue definida como el elemento más pequeño dentro de un gene que es intercambiable por recombinación genética. A este elemento se le llamó *recón*. La unidad de mutación, el *mutón*, se definió como el elemento más pequeño que, alterado, da lugar a una forma mutante del organismo. La unidad de función, definida genéticamente, fue definida como el segmento del mapa que corresponde a una función unitaria llamándosele *cistrón*.

La definición del gene como unidad de función y de mutación se tomó obsoleta a partir de estos estudios sobre la estructura fina del gene. En 1957 Benzer simplificó la definición del gene clásico, dividiéndola en cistrón, mutón y recón. Al *gene* que produce una proteína específica se le denominó cistrón, al segmento más pequeño que sufre alteraciones, mutón, y al gene definido como el segmento capaz de recombinarse, recón. De estos términos, el más ampliamente usado, especialmente en sistemas microbianos como sinónimo de gene, pero con una clara connotación que hace referencia a la estructura molecular encontrada por Benzer, es el de cistrón.

### *Genes partidos*

Desde que los trabajos de Mendel fueron reconocidos de manera universal a principios de este siglo, hemos visto que los conceptos originales de *carácter unitario*, *factor* o *gene*, se han modificado debido al avance tanto teórico como experimental de la genética, que ha permitido mirar más de cerca a las unidades de la herencia. Durante estos primeros años de desarrollo se creía que los genes eran unidades discretas que producían un carácter particular a través de la síntesis de una proteína. Posteriormente, y gracias al modelo de Watson y Crick se supo que el gene estaba constituido de *ADN*, formando una "doble hélice". Se entendieron, en consecuencia, la replicación o duplicación, la mutación o variación del material genético, y la síntesis de proteínas. Sin embargo, investigaciones más recientes han demostrado que los *genes* no son continuos, sino que si los miramos más de cerca, están divididos o partidos en trozos o secciones.

Este descubrimiento indicó que los genes están fragmentados en una serie de regiones alternantes que codifican para partes de las proteínas (exones) y regiones intercaladas (intrones) cuya información no indica la creación de ningún compuesto. Los exones y los intrones forman una unidad que es transcrita como una sola molécula de *ARN*. Recordemos que del *ADN* se forma una molécula de *ARN* mensajero precursor dentro del núcleo, que es procesado para formar una molécula de *ARN* mensajero maduro que sale del núcleo para ser traducido a proteínas. Este proceso de separación de la transcripción y la traducción puede explicar las discrepancias existentes entre la cantidad de *ADN* que tiene una célula y la cantidad de proteínas que sintetiza. Pero la pregunta obligada es: ¿qué segmentos son cortados de la molécula de *ARN* mensajero antes de salir del núcleo?

Uno de los experimentos que llevó al descubrimiento de los genes partidos fue el de P. Chambon y sus colaboradores en 1975, quienes trabajaban con la proteína ovoalbúmina. Esta proteína tiene una cadena de 386 aminoácidos sintetizada en células glandulares especializadas del oviducto de las gallinas ponedoras. La diferenciación de estas células y la expresión del gene de la ovoalbúmina están controladas por las hormonas sexuales de las hembras. Si las hormonas no están presentes, el gene no se expresa y no se forma el *ARN* mensajero, y por lo tanto la ovoalbúmina no es sintetizada. Para entender esto, P. Chambon aisló el gene de la ovoalbúmina de células glandulares y también de otras células en donde este gene no es expresado (por ejemplo, en eritrocitos) para analizar la estructura molecular del gene en dos ambientes distintos.

El primer resultado que obtuvo fue que ambos genes eran idénticos. Entonces decidió comparar el gene de las células glandulares con el *ARN* mensajero aislado del citoplasma. El resultado fue que el *ARN* mensajero era de dimensiones menores que el gene original. Esto hizo suponer que el gene estaba partido en secuencias que eran codificadoras y en otras que no lo eran, a las primeras se les llamó exones, mientras que a las segundas, intrones. Análisis más finos de la estructura molecular del gene de la ovoalbúmina demostraron que éste estaba formado por ocho exones, entre los cuales se encontraron intrones que no tenían su contraparte en el *ARN* mensajero. La secuencia estudiada confirmó que el orden de los exones correspondía al orden de sus transcriptos en el *ARN* mensajero, indicando una colinearidad entre el *ADN* y el *ARN*. También pudieron medir el largo total de ambas moléculas. El tamaño total del gene era de 7 700 pares de bases, mientras que el mensajero contenía sólo 1 872.

El descubrimiento de los genes partidos explica por qué no todo el *ADN* codifica para proteínas. A este descubrimiento han seguido otros tantos que han demostrado una estructura similar para otros genes: el gene de la beta-globina (componente de la hemoglobina) de ratón y de conejo, por ejemplo. También se ha comprobado que

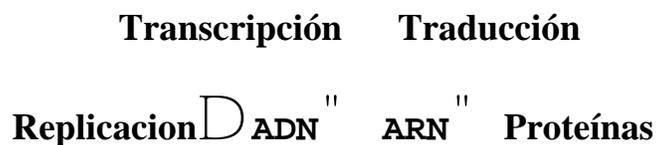
están presentes en genes de mamíferos, aves y anfibios, algunos insectos, hongos, y se cree que sea una estructura universal de los genes de los organismos eucariontes.

### *Regulación y control genético: el modelo del operón*

Hasta ahora nos hemos dedicado a comprender cómo está estructurado el ADN en los organismos, pero la siguiente pregunta por contestar es qué y cómo hace lo que tiene que hacer. Su tarea es, básicamente, construir los organismos. Siempre ha sido difícil imaginarse cómo de una molécula de ADN se obtienen bacterias, perros o animales tan espeluznantes como las víboras, los murciélagos, etc. Para darnos una idea del campo de la biología que estudia este desarrollo revisemos de nuevo algunos conceptos importantes.

Ya hemos hablado de los conceptos *genotipo* y *fenotipo*, el primero, designa el acervo genético de un individuo o una especie, y el segundo su apariencia. Sin embargo, poco hemos hablado de cómo el genotipo se expresa en el fenotipo, es decir, cómo el genotipo produce las características morfológicas, fisiológicas y de comportamiento que caracterizan a cada especie biológica.

La vía molecular de la síntesis de proteínas llamada por Crick el *dogma central de la biología molecular* expresa los flujos de información de la siguiente manera:



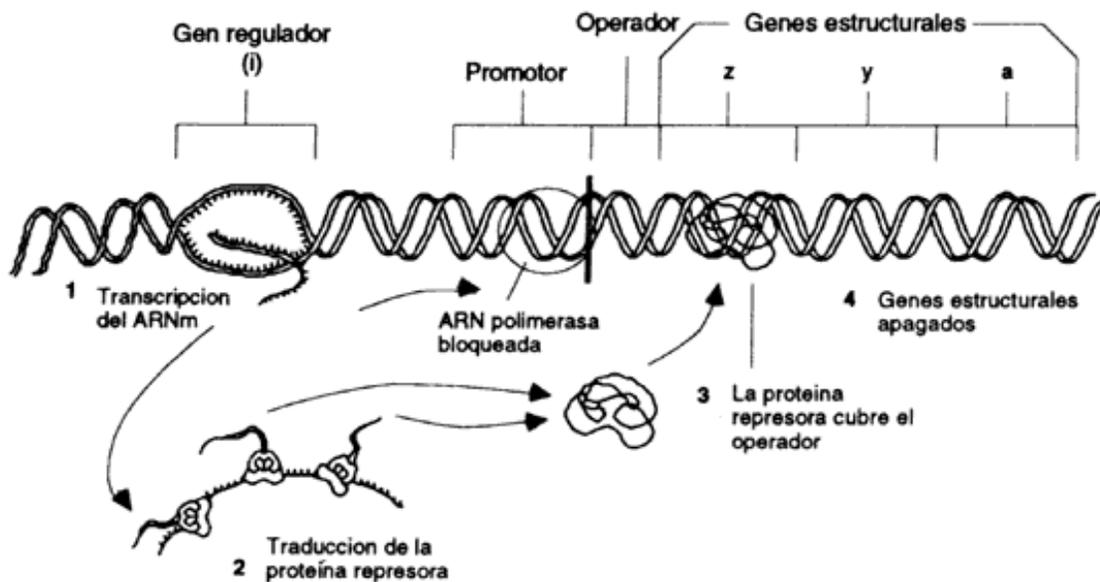
Este *aparato* genético está sujeto a regulación. No todos los genes están actuando en todo momento, por lo cual la célula debe regular activando o desactivando aquellos genes cuyos productos le sean necesarios para responder satisfactoriamente al medio ambiente. (Si todos los genes de las células actuaran en todo momento, habría células semejantes y con las mismas funciones, cosa que evidentemente no ocurre; para que ocurra la diferenciación deben activarse algunos genes, mientras que otros permanecen inactivos.) Además, esta regulación está íntimamente relacionada con el crecimiento y la diferenciación celular.

Empezaremos hablando de la regulación en procariontes y posteriormente analizaremos la regulación en eucariontes.

En 1961 dos microbiólogos franceses, Francois Jacob y Jacques Monod, descubrieron un mecanismo de regulación y control de síntesis de proteínas en bacterias al que dieron el nombre de *operón*.

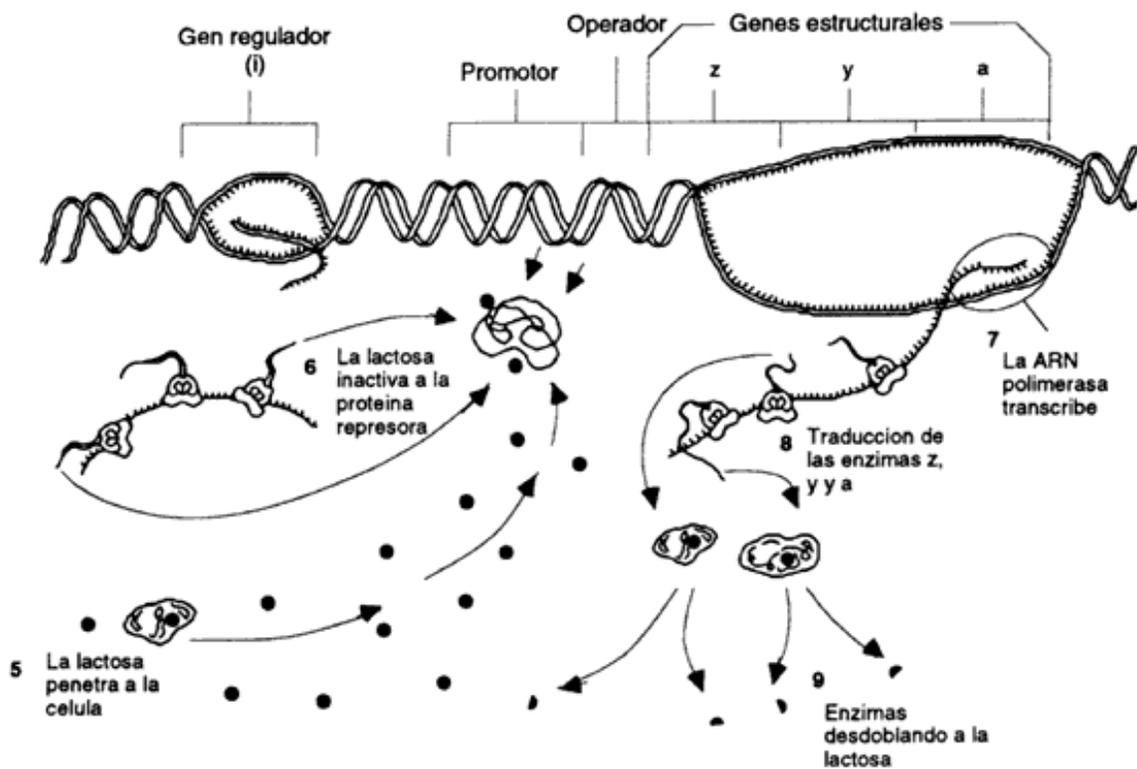
Notaron que la bacteria *Escherichia coli* sintetizaba ciertas enzimas de manera constante, mientras que otras se sintetizaban en el momento en que eran requeridas. Es decir, si la bacteria era colocada en un medio que contenía lactosa (azúcar de la leche), ésta empezaba a producir las enzimas que la digieren en galactosa y glucosa; por el contrario, si el medio carecía de lactosa, la bacteria no la producía pues era inútil su producción.

Jacob y Monod estudiaron la producción de tres enzimas que intervienen en la digestión de la lactosa: la beta-galactosidasa, la galactosa permeasa y la tiogalactósido transacetilasa. Por razones de nomenclatura decidieron llamarlas enzimas *z*, *y* y *a*, respectivamente. De igual forma designaron a los genes que las producían como los genes estructurales responsables de su síntesis (un gene estructural es aquel que codifica, es decir que tiene la información necesaria para la síntesis de una proteína o parte de ella) (Figura 25 (a)).



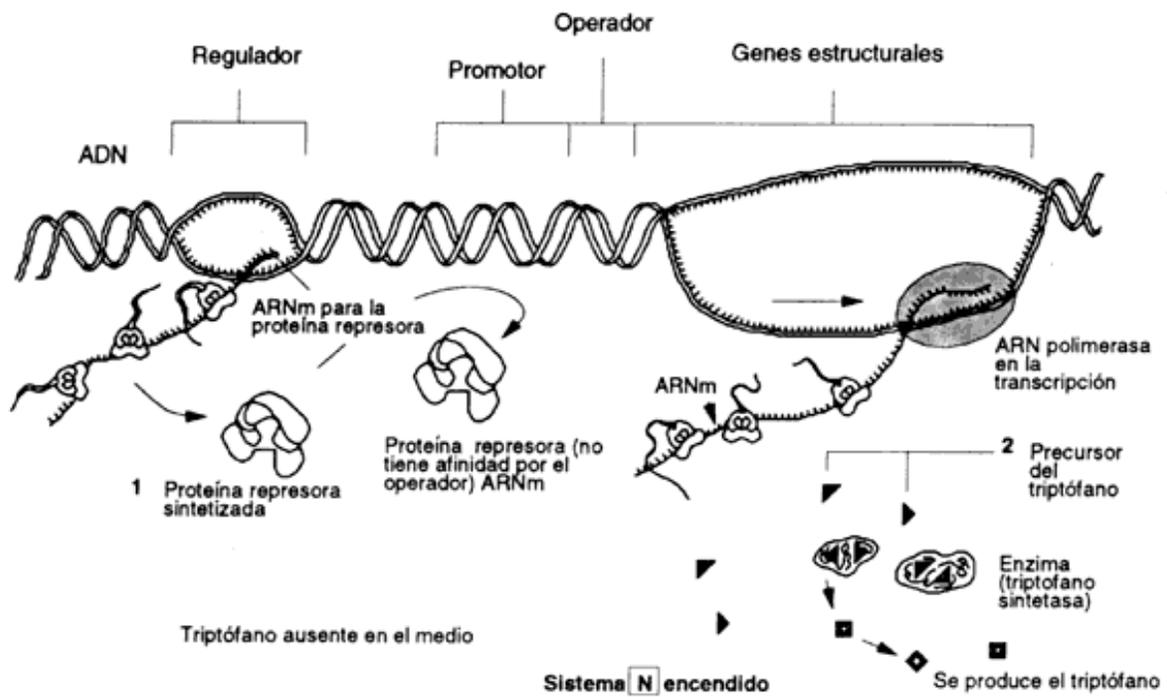
**FIGURA 25. Modelo del operón de Jacob y Monod.** En este modelo se ilustra la producción de las tres enzimas responsables del metabolismo de las lactosas que está bajo el control del operón lac. Este sistema está integrado por 3 partes: el gene regulador, la región promotora/reguladora y los genes estructurales z, y y a. En (a) los genes estructurales están reprimidos por la integración del gene regulador y el operador. 1) el gene regulador se transcribe en ARN mensajero, 2) es traducido en una proteína represora que, 3) se pega al operador y lo bloquea y 4) se inhibe la transcripción del ARNm en los genes estructurales.

Jacob y Monod descubrieron que los genes estructurales del operón de la lactosa z, y y a, estaban alineados en el cromosoma, mientras que un cuarto gene se localizaba a cierta distancia, al que llamaron gene regulador. De estos cuatro genes, los tres estructurales se transcriben al mismo tiempo en ARN, mientras que el cuarto gene, el represor, transcribe un ARN mensajero que codifica para una proteína represora que se une a otra región muy especial de ADN presente en el operón de la lactosa. Esta región es la del operador. Si la enzima que sintetiza el gene regulador se pega al operador, inhibe su acción y podemos decir que el sistema está apagado. Si, por el contrario, esta enzima represora se pega con el azúcar de la lactosa presente en el medio, se despegará del operador y será entonces cuando empiecen a funcionar los genes estructurales, sintetizando las enzimas que desdobl原因 eficientemente a la lactosa. Este sistema del operón de la lactosa que regula la producción de enzimas se autorregula en el momento que las enzimas producidas por los genes estructurales han digerido a la lactosa en galactosa y glucosa, lo que disminuye la concentración de lactosa; y por lo tanto, la molécula represora, al no encontrar lactosas libres para pegarse, se vuelve a unir al operador, apagándolo. Este sistema, como vemos, es negativo y el inductor, el elemento que provoca la reacción en cadena es, en este caso, la lactosa (Figura 25(b)).



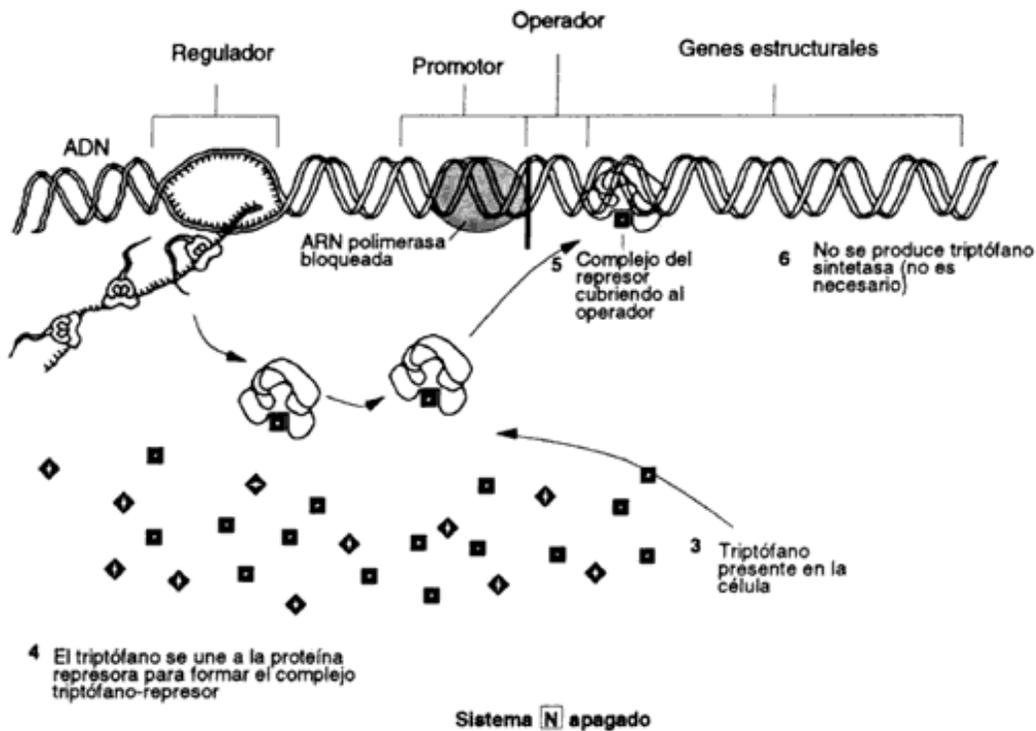
**FIGURA 25(b).** Observamos que cuando entra lactosa el medio 5), actúa como inductor despegando la proteína represora 6), liberándose al operador, y la ARN polimerasa inicia la transcripción. (8) el ARN se traduce en tres enzimas del metabolismo de lactosa. Cuando la lactosa se consume 9) la proteína represora puede unirse de nuevo al operador y cerrar el sistema del operón lac.

Jacob y Monod no sólo estudiaron la estructura del operón de la lactosa, sino también el operón del triptófano (Figura 26 (a)). El triptófano es un aminoácido que la bacteria necesita constantemente en la síntesis de las proteínas necesarias para su supervivencia. Jacob y Monod se dieron cuenta de que el operón del triptófano (el cual controla las enzimas encargadas de la síntesis del triptófano) trabaja constantemente, a menos que exista suficiente triptófano en el medio.



**FIGURA 26(a).** Operón del triptófano. Este sistema funciona de forma opuesta al operón de la lactosa. Aquí el operón se encuentra encendido ya que, aunque se sintetiza la enzima triptófano sintetasa, la cual es esencial para la producción del aminoácido triptófano 1), ésta no se une al gene operador.

Este funciona como el descrito para la lactosa, con la salvedad de que en el primer caso la lactosa actuaba como inductora pegándose al operador; en el segundo caso, el triptófano actúa como represor al unirse con una proteína represora, formando un complejo triptófano-represor que se pega al operador y que impide la acción de los genes estructurales, por lo tanto no se sintetizan las proteínas adecuadas. Como vemos este sistema también es de control negativo (Figura 26 (b)).



**FIGURA 26(b). Observamos que si se añade al sistema el aminoácido triptófano 3), éste se une inmediatamente a la proteína represora 4) formando el complejo triptófano-represor, que a su vez se pega al operador y bloquea la acción de la ARN polimerasa en el promotor. En 5) se detiene a los genes estructurales 6) que producen la triptófano sintetasa.**

A partir de la publicación en los años sesenta de estos hallazgos de Jacob y Monod se ha ido descubriendo una serie mayor de operones en diferentes organismos, pero todavía no hay pruebas concluyentes acerca de si su organización es universal para todos los organismos.

En los eucariontes la regulación genética es completamente distinta. Una de estas diferencias es su complejidad. Uno de los sistemas de regulación estudiados es el caso de la producción de hormonas esteroideas en las gallinas. Los oviductos de las gallinas jóvenes responden fácilmente a una hormona femenina llamada estrógeno (que es un esteroide). En presencia de estrógeno, el oviducto empieza a sintetizar albúmina y demás proteínas de la clara del huevo. Se ha marcado radiactivamente al estrógeno que penetra en las células y se ha encontrado que se une a un receptor específico que es más que una proteína citoplasmática. Este primer complejo esteroide receptor entra en el núcleo de la célula y se adhiere a una proteína no histónica del cromosoma, iniciando así la transcripción al ejercer un control positivo.

Aunque nada está dicho en forma definitiva, estos estudios prometen dilucidar las diversas formas de control, por ejemplo de los anticuerpos, las hormonas, etc. Parece que tendrán que pasar algunos años y proponerse nuevas técnicas antes de que este tipo de problemas encuentren las soluciones adecuadas.

## LA CONSTRUCCIÓN DE GENOMAS

Como hemos visto, el desarrollo de la biología molecular ha sido vertiginoso desde su nacimiento en los años cincuenta hasta ahora. También hemos visto cómo este desarrollo ha repercutido de manera sobresaliente en otras ramas de la misma biología y la medicina. La biología molecular se ha convertido hoy en día en un arma poderosa para entender, asimilar y manipular el genoma de los organismos vivos. Esta manipulación, muy especial, ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas nuevas cuyo poder de resolución ha permitido meternos dentro del ADN y no sólo explicarlo y describirlo, sino también *jugar* con él de manera satisfactoria.

Si pensamos en los primeros genetistas como Mendel, Morgan e incluso Muller (quien fuera el primero en producir mutaciones con radiación) resulta hasta inocente su forma de concebir la genética. Caracteres diferenciadores, proponía Mendel; ¿cómo se heredan las mutaciones? preguntaría Morgan, y ¿cómo producirlas a nuestro antojo? pensaría Muller. Ahora estas preguntas resultan como un juego de niños comparadas con las preguntas que la biología molecular intenta resolver. Sin embargo, hay que hacerles justicia: sin la solidez de sus hipótesis ni la claridad de sus experimentos, la ciencia de la genética nunca hubiera podido establecer un programa de investigación que permitiese diversificar la problemática del material genético y darle soluciones novedosas. Tal es el caso de la biología molecular.

Uno de sus principales objetivos es entender la relación entre la estructura de las proteínas codificadas por el ADN y su función dentro del metabolismo celular. Para ello ha desarrollado una técnica especial llamada *ingeniería genética*, que se basa en la manipulación directa de los genes o segmentos de ADN que codifican para determinada proteína, y de los mecanismos de expresión de estos genes. El conjunto de técnicas conocidas como ingeniería genética deriva en forma directa de la biología molecular. Veamos sus principales características.

Uno de los organismos mejor conocidos desde el punto de vista genético es la bacteria *Escherichia coli*. Esta bacteria es un procarionte con un cromosoma circular y genes en otras estructuras llamadas plásmidos. Como resultado de extensas investigaciones de esta bacteria en particular, se ha conocido de manera sobresaliente la estructura y función de los plásmidos. Este plásmido presenta características interesantes para su manipulación. Pero no sólo esta bacteria los presenta. Los plásmidos forman parte del material genético de casi todas las bacterias.

*¿ Qué son los plásmidos?*

Son más sencillos que los virus ya que no tienen la capa proteica que caracteriza a estos últimos y no son más que

moléculas circulares de ADN de doble hélice que se multiplican independientemente del resto de la célula. Los plásmidos tienen solamente entre el uno y el dos por ciento del total del material genético de la bacteria, lo cual los hace excelentes objetos de estudio y manipulación. A pesar de su pequeño tamaño se sabe que la información que contienen codifica para características importantes como la conjugación bacteriana, resistencia a sustancias tóxicas como los antibióticos, etcétera.

Estas características, y muy en especial la importancia clínica de la resistencia a los antibióticos, hizo que los biólogos moleculares pusieran atención a estas estructuras y descubrieran que pueden funcionar como excelentes vehículos para introducir genes no bacterianos a la bacteria a la cual pertenecen por un procedimiento de donación molecular, que es la base de esta nueva genética aplicada con grandes potencialidades para la medicina, la industria, la agricultura, etcétera.

*¿ Cual es su estructura ?*

Como mencionamos arriba, los plásmidos son moléculas de ADN circulares de doble hélice que pueden adquirir genes nuevos. Al igual que el ADN cromosomal, una cadena es complementaria de la otra: A siempre se une a T, G siempre lo hace con C.

Este ADN puede ser cortado en partes específicas con la acción de sustancias que por estas características se les ha llamado enzimas de restricción. Cada enzima de restricción corta al ADN en una secuencia especial y característica. Por ejemplo, toda vez que se halle la secuencia GAATTC (y su complementaria CTTAAG), la enzima llamada *EcoRI* cortará en ese punto. El resultado es que podemos cortar el plásmido y obtener los trozos deseados. A la fecha se han descrito más de cien de estas enzimas. Existe otro tipo de enzimas, las *ligasas*, que como su nombre lo indica ligan los segmentos que se encuentran separados, reconociendo los sitios exactos. Una característica importante que es necesario mencionar antes de seguir adelante es que en todo el ADN, desde el bacteriano hasta el del hombre, existen secuencias específicas de bases nitrogenadas que son reconocidas de manera universal por estas enzimas llamadas endonucleasas (las que cortan y las que unen). Esto nos indica que podemos cortar y pegar cualquier molécula de ADN, y no sólo eso, sino también pegar secuencias complementarias con ADN procedente de organismos distintos.

Ahora pues, ya tenemos nuestro plásmido, lo cortamos y le transferimos genes procedentes de otro organismo (cortado y unido de la manera arriba descrita). A este proceso se le llama donación. A la molécula que se obtiene de esta manera y que presenta genes propios y extraños se le considera un vehículo molecular. Por medio de la transformación este vehículo es introducido en una célula bacteriana o no bacteriana y, así, se reproduce continuamente. El resultado será que el gene que estamos introduciendo se amplificará (reproducirá) debido a la rapidez de la reproducción bacteriana, y al crecer será capaz de generar la proteína deseada utilizando el sistema genético de la célula. De esta manera, lo que antes tardaba su tiempo, ahora es posible obtenerlo más rápida y eficientemente. Esta construcción de genomas ha sido utilizada en otras áreas de la actividad humana.

*¿ Cuáles han sido los principales resultados?*

En la ganadería, la ingeniería genética ha logrado que algunos animales incrementen su producción de crías simplemente haciendo mejoras genéticas a través de la introducción de hormonas procedentes de otros organismos. Por ejemplo, a las vacas productoras de leche se les proporcionan hormonas de crecimiento de bovinos a través de bacterias transformadas.

En la industria alimentaria la utilización de levaduras mejoradas genéticamente para la producción de cervezas dietéticas, la producción de mejores condimentos para la comida, así como el aumento de aminoácidos presentes en ciertos alimentos, esta siendo un campo alentador de desarrollo de la biotecnología.

Con el propósito de mejorar los productos de la agricultura, la ingeniería genética trata de manipular el genoma de ciertas plantas introduciéndole, como ya hemos visto, genes de otros organismos para así incrementar la producción de ciertas sustancias. Por ejemplo, se ha encargado de la producción de cultivos resistentes a plagas, enfermedades y suelos salinos. Se ha intentado, aún sin éxito, introducir genes para la fijación del nitrógeno —presentes en la bacteria *Rhizobium*— a plantas como el maíz, para hacer innecesarios los fertilizantes artificiales, y así la planta sea capaz de transformar el nitrógeno atmosférico en sustancias orgánicas. Otro ejemplo conocido es la producción de la jitopapa, que no es más que la fusión de células procedentes de la papa y el jitomate; la planta produce en su parte aérea jitomates y en su parte subterránea, papas. Como vemos, es

promisorio este campo de experimentación en el cual la biotecnología intenta demostrar que la manipulación de los genomas puede traer buenos resultados en la producción agrícola.

En la medicina, ya lo hemos mencionado, también es importante el avance de la ingeniería genética. Se han producido a gran escala proteínas importantes, como la insulina, para el tratamiento de algunas enfermedades. La insulina —proteína que transporta la glucosa del flujo sanguíneo hacia las células y que está ausente en los diabéticos— producida por los cerdos, que ha sido utilizada tradicionalmente para tratar la enfermedad de la diabetes, tenía un costo muy alto; con la utilización de la ingeniería genética, el problema del consumo de insulina y de su costosa producción parece tener una solución. Para obtener esta producción masiva se ha extraído el gene que la produce y se ha insertado en bacterias y levaduras cuya tasa de crecimiento es acelerado, por lo que la producción de esta proteína aumenta. Existen otras proteínas cuyo procedimiento es similar al de la insulina: la somatotropina (estimulante del crecimiento), el factor VIII (proteína importante en el proceso de la coagulación de la sangre, ausente en los pacientes de hemofilia), el interferón (sustancia que secretan las células como defensa contra el ataque de virus), etcétera.

Otro avance importante se refiere a la elaboración de vacunas. Se utiliza un virus conocido, al cual se le insertan genes de los diferentes anticuerpos para que el sistema inmune se defienda de los agentes infecciosos. Una de estas pocas vacunas es la que se aplica contra la malaria. También se han desarrollado vacunas contra ciertas enfermedades bacterianas; y en 1985, se elaboró la primera vacuna contra el cáncer de mamíferos (Leukocell), que previene contra el virus que causa la leucemia en los gatos. Posiblemente el campo más invadido por la ingeniería genética sea la medicina, aunque, como ya hemos visto, sus aplicaciones en otros campos van en aumento y con resultados alentadores.

## LA GENÉTICA DEL DESARROLLO

Uno de los temas más apasionantes de la genética es el desarrollo. Aquí la cuestión central es que si todas las células de un organismo pluricelular tienen la misma información genética, ¿cómo es que se expresan genes diferentes en distintos tejidos para producir órganos tan disímiles como un ojo o una pierna? Esta pregunta ha sido hecha sin mucho éxito por muchos investigadores y sólo recientemente ha aparecido evidencia que nos acerca un poco a una respuesta. El organismo que una vez más nos ha ayudado a entender un poco de este proceso es la mosca *Drosophila*, en la que desde hace tiempo se conocen mutantes llamados *Antennapedia* que, como lo indica el nombre, tienen en vez de una antena una pata en la cabeza. Estos "monstruos" nos enseñan que un pequeño cambio genético puede ocasionar un gran cambio morfológico a través de genes reguladores de otros.

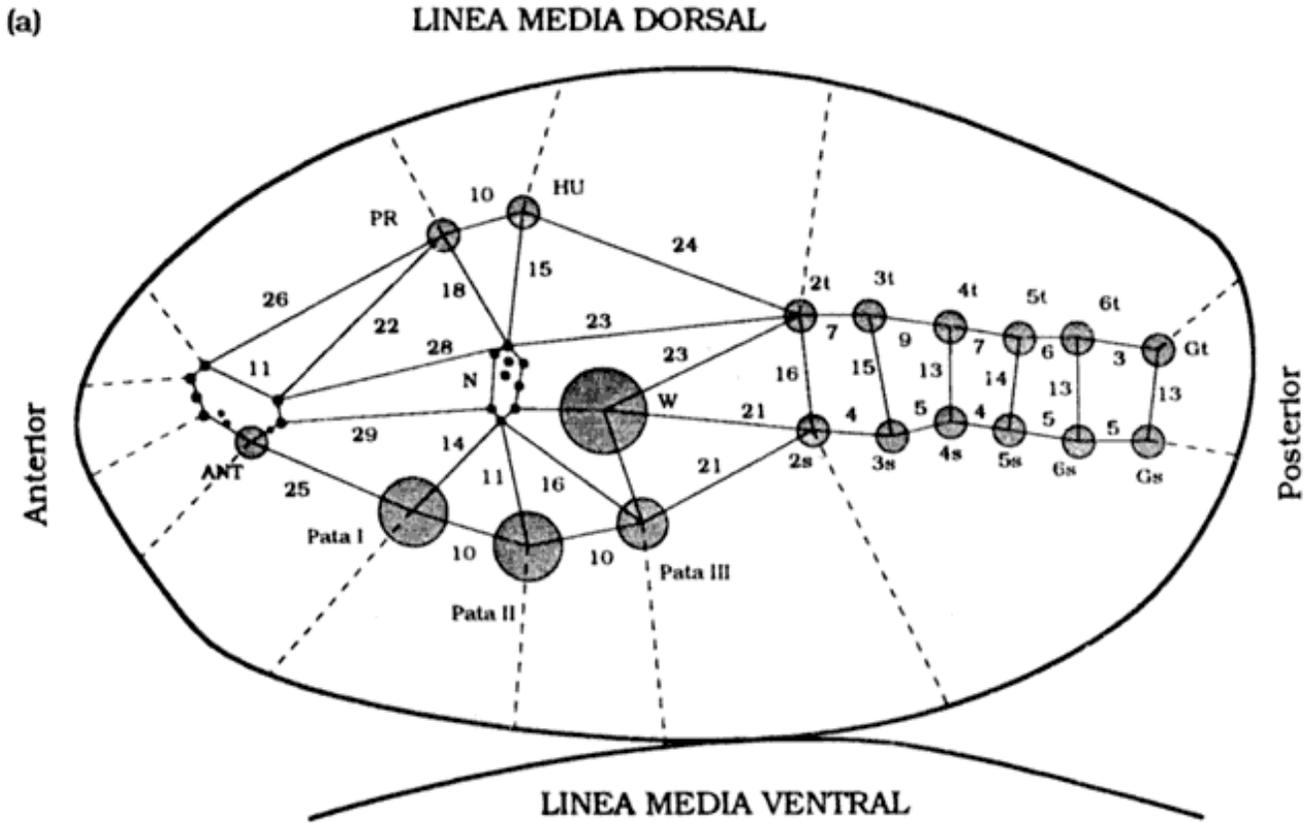
### *La plenipotencialidad de las células*

En las bacterias, estos genes se describieron desde la década de los sesenta, cuando J. Monod y F. Jacob (véase capítulo III) descubrieron que los genes de caminos metabólicos son regulados en forma coordinada por otro gene, un gene regulador que inhibe o estimula la expresión de ellos. Este es el fundamento de la genética del desarrollo, entender cómo se lleva a cabo la expresión diferencial de genes en diferentes tejidos. Una posible respuesta podría ser que en los diversos tejidos las células pierden todos los genes, excepto aquellos que se expresan de ese tejido. Esta posibilidad se eliminó en la mayoría de los tejidos al demostrarse que las diferentes células de un organismo tienen toda la información genética. Esto se hizo con experimentos que revirtieron el proceso de diferenciación y demostraron que células que originalmente expresaban los genes de un tejido podían, en ciertas condiciones, expresar los genes de otro tejido. En particular, J. B. Gurdon demostró que núcleos (donde está todo el material hereditario, el ADN) de células del intestino del renacuajo implantadas en citoplasmas de óvulos no fecundados, tenían cierta probabilidad de desarrollar un sapo completo. Estos experimentos demostraron que la diferenciación celular es una expresión diferencial de genes y no una presencia diferencial de genes en los diversos tejidos. También, utilizando métodos de hibridación de ADN se ha demostrado que las células de todos los tejidos de un organismo tienen todos los genes.

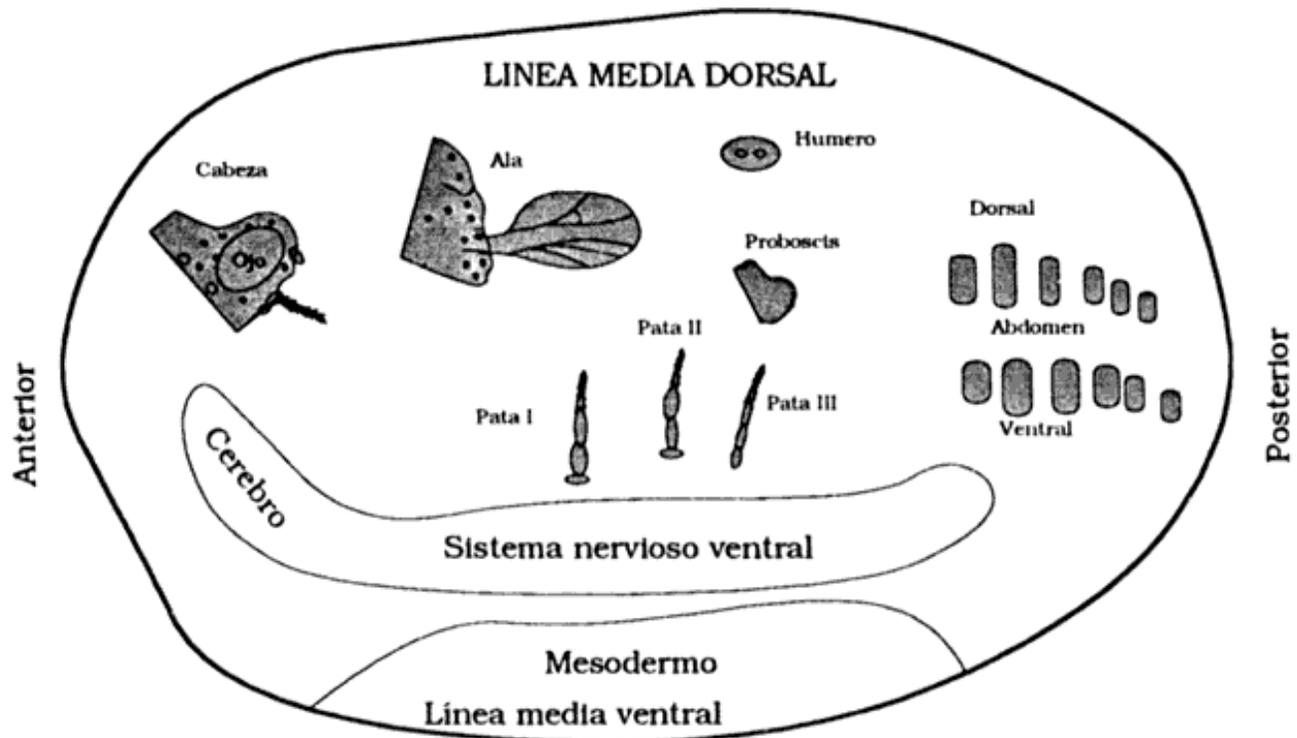
### *El desarrollo en la Drosophila*

El desarrollo en la mosca de la fruta se inicia, como en todos los organismos, con la fertilización. Una vez fertilizado el huevo se llevan a cabo varias divisiones celulares que dan origen a una estructura en forma elíptica que se llama blastodermo. La posición que guardan las diferentes células en el blastodermo define qué tipo de estructuras de la mosca adulta generarán (Figura 27). El descubrimiento de este tipo de estructuras, según la posición de las células se ha hecho de diversas maneras. En una de ellas, por medio de la cirugía se eliminan del

blastodermo diversas porciones y se analiza posteriormente cómo es la morfología de la mosca adulta. Así, por ejemplo, si se elimina la porción intermedia de la izquierda (Figura 27), se eliminan partes del sistema nervioso central, pero si se elimina la parte central, la mosca adulta no tendrá alas. Otra manera de saber qué partes del blastodermo originan las diferentes estructuras de la mosca adulta es llevando a cabo trasplantes de diferentes porciones del blastodermo para ver qué estructuras se desarrollan.



(b)



**FIGURA 27. (A) Mapa de predeterminación del blastodermo de la *D. melanogaster*. Muestra los sitios de las células que producirán las partes externas de la mosca adulta. Las distancias se dan en *sturts*. Las líneas señalan las distancias a la línea media más próxima de la mosca. El mapa se observa desde el interior del hueco del blastodermo, hacia fuera. (b) Partes externas de la mosca adulta representadas sobre la superficie del blastodermo. Las líneas señalan las áreas que dan origen al sistema nervioso y al mesodermo.**

Además de la mutación *antennapedia* que ya hemos mencionado, existen otras mutantes, llamadas homeóticas, que son mutantes de genes que tienen la capacidad de detectar la posición de las células para tomar un camino específico de desarrollo. Cuando estos genes mutan se pierde la capacidad de las células para leer correctamente la información de las posiciones. Algunas de estas mutaciones son también la *ophthalmoptera*, que hace que el tejido de las alas reemplace el tejido de los ojos. La mutación *proboscipedia* hace que la proboscis se desarrolle como una pata y la mutación *cabeza tumerosa* hace que el tejido de la cabeza sea reemplazado por diferentes tipos de tejido, incluyendo estructuras genitales. Quizá las mutaciones homeóticas más espectaculares sean las del complejo de genes *bithorax* que, como lo indica su nombre, en moscas adultas genera segmentos extras, ya que en su condición normal se produce una sustancia de desarrollo que en forma gradual modifica su concentración de la parte anterior a la posterior, de manera que representa una señal acerca del camino de desarrollo que pueden llevar a cabo las células según su posición. Por ello, se supone que los genes del complejo *bithorax* tienen la capacidad de transformar la situación posicional en expresión diferencial de genes en diferentes células.

La genética del desarrollo es, sin duda, uno de los campos que menos conocemos y del cual requerimos tener más información en el futuro. Es en ese ámbito, entre la estructura del gene, que llevó casi un siglo descubrir, y el fenotipo, que el genetista siempre ha tratado de comprender, donde se requiere investigar más en el futuro. Quisiéramos saber cómo es que de una estructura genética particular se puede expresar cierta morfología. Sólo experimentos cuidadosamente planeados y la creatividad que de vez en vez ha hecho avanzar a la genética podrán obtener esta respuesta, que es sin duda el mayor misterio que tenemos en el campo de la genética.

Inicio



## IV. LA DINÁMICA DE LOS GENES

CONSIDEREMOS el problema que preocupó a Reginald C. Punnett (187-1951) a principios de siglo. Si tenemos genes dominantes y recesivos para el color de los ojos, el gene que determina el color oscuro es dominante sobre el que determina el color de ojos claro. Así un individuo que tenga los dos genes, uno heredado de su madre y el otro de su padre, tendrá ojos oscuros. Un hombre de ojos claros casado con una mujer de ojos oscuros homocigota tendrán hijos o hijas con ojos oscuros por este efecto de dominancia. Punnett entonces se preguntaba, ¿que pasará dentro de varias generaciones, en este mundo donde la comunicación está poniendo en contacto cada vez más a personas de muy diversos orígenes? Punnett pensaba que con el tiempo, la mayor parte de la población tendría un color oscuro de ojos por el efecto de la dominancia.

### DEL ENTRETENIMIENTO DE HARDY

Punnett tenía un amigo matemático, Godfrey H. Hardy (1877-1947) al que le planteó su problema y Hardy, después de hacer una cuenta sencilla le dijo que no ocurriría lo que Punnett creía. Que si se juntaran dos poblaciones puras para ojos claros y ojos oscuros en proporciones iguales y los individuos se aparearan al azar (lo cual definitivamente no está ocurriendo) en una generación tendríamos tres cuartas partes de la población con ojos oscuros y una cuarta parte con ojos claros. No es que los genes originales claros se pierdan sino que por el efecto de la dominancia, la mitad de ellos se encuentran en individuos heterocigotos dominados por genes de ojos oscuros y que las frecuencias de los genes no cambiarían de una generación a otra. De hecho, y este es el resultado más importante, Hardy podía predecir a partir de las frecuencias de los diferentes genes las frecuencias de los genotipos que habría en la población bajo ciertas condiciones de apareamiento y la ausencia de otras, como la selección natural, la mutación, la deriva génica y la migración, que veremos posteriormente.

Es decir, de las frecuencias génicas  $p$  y  $q$  de los alelos  $A_1$  y  $A_2$  se pueden predecir las frecuencias de los tres genotipos  $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$  y  $A_2A_2$  como  $p^2$ ,  $2pq$  y  $q^2$ . Si las frecuencias génicas son, digamos, 0.7 y 0.3 para cada uno de los dos alelos, las frecuencias genotípicas serán 0.49, 0.42 y 0.09 para cada uno de los tres genotipos. Habrá, por ejemplo, 49% de los individuos con el genotipo  $A_1A_1$ . Si la población tiene 324 individuos, de ellos alrededor de 159 tendrán ese genotipo.

Este sencillo principio, forma la base de todo lo que actualmente conocemos sobre la dinámica de los genes. Considerando una población en la que no existe selección natural, de tamaño infinito (sin deriva génica), sin mutación, sin migración y donde los apareamientos son al azar entre los individuos, las frecuencias génicas no cambian de generación en generación y las frecuencias genotípicas pueden ser predichas como una expansión del binomio  $(p+q)^2$ . Otras suposiciones que no son obvias son, por ejemplo, que la población sea diploide, que las frecuencias alélicas sean iguales en machos y hembras, y que los genes no estén ligados al sexo, es decir, no estén en los cromosomas sexuales.

### LA VIDA DE WEINBERG

Los antecedentes de Wilhelm Weinberg (1862-1937) fueron completamente diferentes de los de Hardy. Siendo médico de profesión, sus preocupaciones durante toda su vida giraron alrededor de la genética de poblaciones humanas en particular, y de la evolución de las características en los organismos en general. No sólo describió en forma independiente pero simultánea (1908), los mismos principios que Hardy sino que además estudió la evolución de características cuantitativas, adelantándose una década a los descubrimientos que en este campo haría Ronald Fisher en 1918. La expansión del binomio propuesta por Hardy y Weinberg se ha llamado la ley de Hardy Weinberg y como es el caso en algunos fenómenos de la ciencia, la ley no es válida más que en poblaciones en donde no hay selección, deriva génica, mutación, migración y en las que el apareamiento es al azar. Estas poblaciones, como es de suponer, no existen, por lo que la ley funciona solamente en aquellos casos en los que no se cumpla la selección, que probablemente será la mayoría de las poblaciones naturales. El otro aspecto interesante de la ley es que al ser llamada de Hardy Weinberg, es probable que no se reconociera a Weinberg como el verdadero genetista, pues en realidad debiera llamarse el principio de Weinberg-Hardy.

De hecho, el artículo de Weinberg, en alemán, se publicó seis meses antes que el de Hardy, pero por varios años el principio fue llamado la ley de Hardy. Por otro lado, como ya se ha mencionado, Weinberg era un genetista e

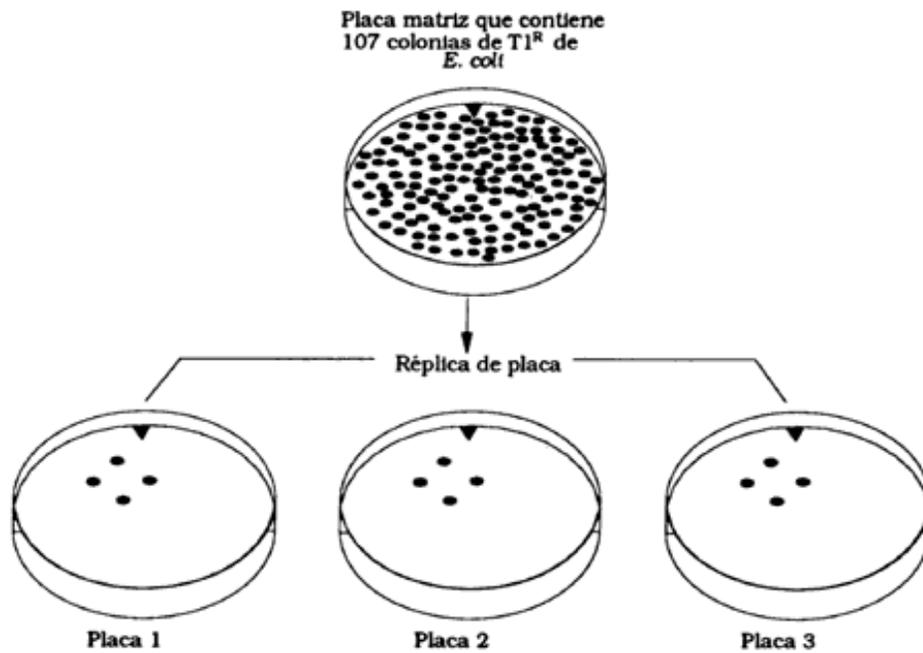
hizo otras contribuciones a la genética de poblaciones, como ampliar el principio de Hardy-Weinberg a un gene con más de dos alelos. Asimismo, estudió el principio para más de un gene, encontrando, por ejemplo, que se llegaba al equilibrio en varias generaciones. Weinberg estudió también el vínculo de la correlación entre parientes para características cuantitativas (como es el caso de la altura, que había sido demostrada en varias ocasiones a principios de este siglo) y la herencia mendeliana que a principios de siglo generó una gran controversia y demostró, como lo haría en 1918 R. Fisher, que la herencia de caracteres cuantitativos también podía explicarse utilizando el mecanismo propuesto por Gregor Mendel para caracteres discretos. Este descubrimiento hecho por Weinberg entre 1909 y 1910 no fue conocido por Fisher antes de su trabajo de 1918.

## LA MUTACIÓN COMO FUERZA EVOLUTIVA

Las teorías acerca de cuáles aspectos que moldean la dinámica de las poblaciones son más importantes pasaron por varias fases a principios de siglo. Darwin proponía que la selección natural era la fuerza más importante, pero cuando se redescubrieron las leyes de Mendel en 1900 se pensó que la mutación era la fuerza más importante en la dinámica de los genes. Hugo de Vries fue uno de los investigadores que más defendió esta posición. Veamos en que tuvo razón y en qué se equivocó.

La mutación es la fuente de toda variación genética. En una población en la que cada individuo fuera un mutante para el mismo carácter y el gene mutante fuera recesivo, en cada generación se modificaría ese carácter para toda la población. Si por otro lado, sólo un individuo de cada 10 000 000 000 presenta cierta mutación para una población como la humana, en promedio, un individuo de cada dos generaciones presentaría la mutación si el gene mutante fuera dominante. Para saber qué tan importante es la mutación se requiere conocer las tasas de mutación. Si éstas son muy altas, es decir, si la proporción de genes que mutan en cada generación es muy elevada, entonces la mutación es una fuerza muy importante. Si las tasas son muy bajas, lo más probable es que la mutación no sea muy importante para la evolución de las poblaciones.

Las primeras estimaciones de tasas de mutación las realizaron los investigadores Max Delbrück y Salvador Luria en bacterias. Su sistema de ensayo consistía en hacer crecer números grandes de bacterias (por ejemplo *E. coli*; uno de los microorganismos que nos ayuda a digerir los alimentos en el intestino) en dos condiciones. La primera era en un gran cultivo de 10 ml y la segunda en 20 frascos de 0.2 ml. En el caso de los 20 frascos se dejaron crecer alrededor de 20 generaciones hasta tener una concentración de  $10^9$  células/ml. Después de esto se pusieron las bacterias de los diferentes frascos en cajas de Petri (Figura 28) en presencia de bacteriófagos T1, que atacan las células de *E. coli* pero para los que algunas cepas de bacterias son resistentes. Del cultivo de 10 ml también se tomaron muestras para poner en cajas de Petri en presencia de bacteriófagos T1. Los resultados que se encontraron se muestran en la Figura 29. Las diez submuestras de la muestra de 10 ml tuvieron cepas resistentes (un promedio de 16.7). De los 20 tubos en donde crecieron en forma independiente se encontraron 11 sin cepas resistentes y 9 con cepas resistentes, un promedio de 11.4. Estos datos demuestran dos puntos. Primero, que la resistencia aparece en forma espontánea, sin que el medio tenga que ver en ello. Segundo, que si la mutación es un fenómeno aleatorio existe una distribución matemática que describe ese fenómeno y por lo tanto se pueden hacer estimaciones de las tasas de mutación. De hecho, para el experimento de Luria y Delbrück se pudo estimar una tasa de mutación de  $3 \times 10^{-9}$ . Es decir, aproximadamente aparecen tres bacterias resistentes al bacteriófago T1 de cada 1 000 millones de bacterias en cada generación.



**FIGURA 28.** Series de placas de replicación que contiene una elevada concentración de fagos t1 y cuatro colonias T1<sup>r</sup>. Un cultivo de 107 células de *E. Coli* se dispersa en una placa nutritiva y se incubaba por corto tiempo para que crezcan colonias pequeñas. La placa, que nunca se ha expuesto al fago T1, es pasada por réplica a tres placas inoculadas con el fago T1. Las colonias T1<sup>r</sup> que aparecen en las placas figuran en posición idéntica, lo que indica que deben tener origen común en las colonias T1<sup>r</sup> preexistentes en la placa original.

Desde luego, estas estimaciones son relativamente fáciles de hacer en bacterias y virus donde se pueden tener grandes poblaciones para estimar tasas tan bajas. En otros organismos, como por ejemplo en moscas o en plantas de maíz, se tienen que utilizar otros enfoques ya que además, como son especies diploides, la existencia de mutaciones recesivas es oscurecida por los alelos dominantes. Aun cuando existen estas limitaciones, se han podido estimar tasas de mutación en varias especies y para varios genes diferentes, algunos que tienen que ver con fenotipos característicos como el color, para enfermedades como la hemofilia, para capacidades metabólicas como la utilización de ciertas sustancias como la adenina o la presencia de diferentes variantes electroforéticas. Las estimaciones que muestran en la figura 30 indican que los valores de mutación más altos son de alrededor de  $10^{-4}$  hasta valores tan bajos como la resistencia a la estreptomycin ( $4 \times 10^{-10}$ ). Como ya hemos dicho, estas tasas se refieren a la proporción de células en las que aparece una mutación en una generación. Entonces, por un lado existe una muy alta variabilidad en las tasas de mutación (de hasta un millón de veces de diferencia), mientras que por el otro es claro que las tasas de mutación tienen valores bajos.

Prueba de la fluctuación del origen espontáneo de los mutantes de *E. coli* resistentes al fago T1

Cultivos individuales		Muestras del cultivo masivo	
Número del cultivo	Bacterias T1 <sup>R</sup> encontradas	Número de la muestra	Bacterias T1 <sup>R</sup> encontradas
1	1	1	14
2	0	2	15
3	3	3	13

4	0	4	21
5	0	5	15
6	5	6	14
7	0	7	26
8	5	8	16
9	0	9	20
10	6	10	13
11	107		
12	0		
13	0		
14	0		
15	1		
16	0		
17	0		
18	64		
19	0		
20	35		
Media ( $\bar{n}$ )	11,4		16,7
Varianza	694		15
Varianza ( $\bar{n}$ )	61		0.9

**FIGURA 29.**

Tasas de mutación de genes específicos de varios organismos.

Organismo y rasgo	Mutaciones por genoma y por generación
<i>Bacteriófago T2 (virus)</i>	
"Amplitud de huéspedes"	$3 \times 10^{-9}$
Inhibición de la lisis	$1 \times 10^{-8}$
<i>Escherichia coli (bacteria)</i>	
Resistencia de estreptomicina	$4 \times 10^{-10}$
Dependencia de la estreptomicina	$1 \times 10^{-9}$

Resistencia al fago T1	$3 \times 10^{-9}$
Fermentación de la lactosa	$2 \times 10^{-7}$
<i>Salmonella typhimurium (bacteria)</i>	
Independencia de triptófago	$5 \times 10^{-8}$
<i>Chlamydomonas reinhardi (alga)</i>	
Resistencia de estreptomicina	$1 \times 10^{-6}$
<i>Neurospora crassa (hongo)</i>	
Independencia de la adenina	$4 \times 10^{-8}$
Independencia del inositol	$8 \times 10^{-8}$
<i>Zea maiz</i>	
Semillas arrugadas	$1 \times 10^{-6}$
Semillas purpúreas	$1 \times 10^{-5}$
<i>Drosophila melanogaster (mosca de la fruta)</i>	
Variantes electroforéticas	$4 \times 10^{-6}$
Ojos blancos	$4 \times 10^{-5}$
Cuerpo amarillo	$1 \times 10^{-4}$
<i>Mus Musculus (ratón)</i>	
Piel marrón	$8 \times 10^{-6}$
Piel manchada	$3 \times 10^{-5}$
<i>Homo Sapiens (Hombre)</i>	
Corea de Huntington	$1 \times 10^{-6}$
Aniridia (ausencia de iris)	$5 \times 10^{-6}$
Retinoblastoma (tumor en la retina)	$1 \times 10^{-5}$

Hemofilia A	$3 \times 10^{-5}$
Acondropasia (Enanismo)	$4-8 \times 10^{-5}$
Neurofibromatosis (tumor del tejido nervioso)	$2 \times 10^{-4}$

---

**FIGURA 30**

¿Cual es la importancia de estas bajas en la evolución de una población? Esta pregunta tendremos que responderla un poco más adelante, cuando sepamos cuáles son los valores de otros valores relacionados con las frecuencias génicas.

### LA MIGRACIÓN COMO FUERZA EVOLUTIVA

Uno de los valores que tienen que ver con la dinámica de las frecuencias alélicas en una población es la tasa de migración, es decir, la proporción de individuos de una población que son inmigrantes. La evolución trata de la divergencia entre las poblaciones, de la diferenciación y el aislamiento de poblaciones hasta generar nuevas especies. ¿Qué importancia puede tener, entonces la migración entre poblaciones? Sin lugar a dudas, si es muy grande puede eliminar, la diferenciación genética generada por el aislamiento, puede uniformizar poblaciones que de otra manera divergirían, puede, en resumen, eliminar o en el mejor de los casos retrasar la evolución. Al igual que en las tasas de mutación, la tasa de migración también es una proporción. Es la proporción de individuos de una población que provienen de otra población con diferentes frecuencias génicas. Supongamos, por ejemplo, que ingresan a una población la mitad de individuos de otra población donde la frecuencia de cierto alelo es 1.0, es decir, todos los individuos de esa población tienen un alelo. Si la población de residentes no tiene ese alelo. Así la frecuencia es de cero, es fácil imaginarse que la frecuencia en la población mezclada será de 0.5. La frecuencia de la población mezclada la podemos escribir como una función de la proporción de inmigrantes,  $m$ , la proporción de residentes  $1-m$  y las frecuencias en cada una de las poblaciones 1 y 0. Como en el ejemplo  $m$  vale 0.5, la frecuencia en la población mezclada será  $m \cdot 1.0 + (1-m) \cdot 0.0 = 0.5$ . Desde luego que la función  $m$  es central para conocer la importancia de la migración y difícilmente en una población esta tasa será de 0.5. Normalmente las tasas de migración son menores a, digamos, el 5% de la población residente, de tal manera que se requieren varias generaciones para que la frecuencia génica de los inmigrantes diluya a la de los residentes. En esta situación estamos suponiendo que no existe selección natural, es decir, que no hay alelos que tengan cierta ventaja sobre los demás. También estamos suponiendo que la población que estudiamos es de tamaño infinito, de tal manera que no hay fluctuación y fijación aleatoria de los diferentes genes.

### LA SELECCIÓN NATURAL COMO FUERZA EVOLUTIVA

Sin duda, la selección natural es la fuerza evolutiva mas conocida para todos nosotros. Es en esta fuerza que Charles Darwin basó su teoría de la evolución. Es ésta la fuerza que hace el que algunos individuos se reproduzcan más que otros y que de esta manera algunos genes aumenten en frecuencia, comparados con otros. Esta fuerza es muy poderosa: En unas pocas generaciones podría llegar a incrementar la frecuencia de estos genes más adaptados hasta fijarlos en algunos casos. En este caso también es la magnitud de un aspecto el que nos dirá si la selección natural puede ser una fuerza importante. Este parámetro es el coeficiente de selección. Es la importancia relativa que un genotipo tiene sobre otro. Por ejemplo, si estamos hablando de sobrevivencia, y uno de los genotipos tiene una probabilidad de sobrevivencia de 0.5, mientras que otros tienen una probabilidad de sobrevivencia de 1.0, es decir, todos los individuos sobreviven, ¿cuántas generaciones pasarán hasta que la población llegue a un equilibrio en las frecuencias génicas?, por ejemplo, si empezamos con frecuencias de 0.50 para el genotipo  $A_1A_2$ , 0.25 del genotipo  $A_1A_1$  y 0.25 para el genotipo  $A_2A_2$ . Este último genotipo tiene una sobrevivencia de 0.5 y los otros dos tienen una sobrevivencia de 1.0. En la primera generación, las frecuencias de los adultos de los tres genotipos serán 0.5, 0.25 y 0.125, que al cruzarse (Figura 31) producirán unas frecuencias

de 0.51, 0.31 y 0.18, que al ser comparadas con las frecuencias de los adultos en la generación anterior indicarán que la proporción de  $A_2 A_2$  disminuye y la del otro homocigoto aumenta proporcionalmente. De hecho, se puede demostrar que en cada generación la disminución del alelo  $A_2$  se lleva a cabo a una tasa de  $(P/(P_2 + 2pq + 0.5q^2)) - p$  y que al cabo de aproximadamente 50 generaciones esta frecuencia será menor de 0.01.

Eficacia biológica relativa de polillas *Biston betularia* claras y oscuras en Dorset, Inglaterra.

	Obscuras	Claras
GENOTIPO	DD y Dd	dd
(a) NÚMERO LIBERADO	406	393
(b) NÚMERO RECAPTURADO	19	54
TASA DE SUPERVIVENCIA (b/a)	0.047	0.137
EFICIENCIA BIOLÓGICA RELATIVA (w)	$0.047/0.137=0.043$	$0.137/0.137=1$

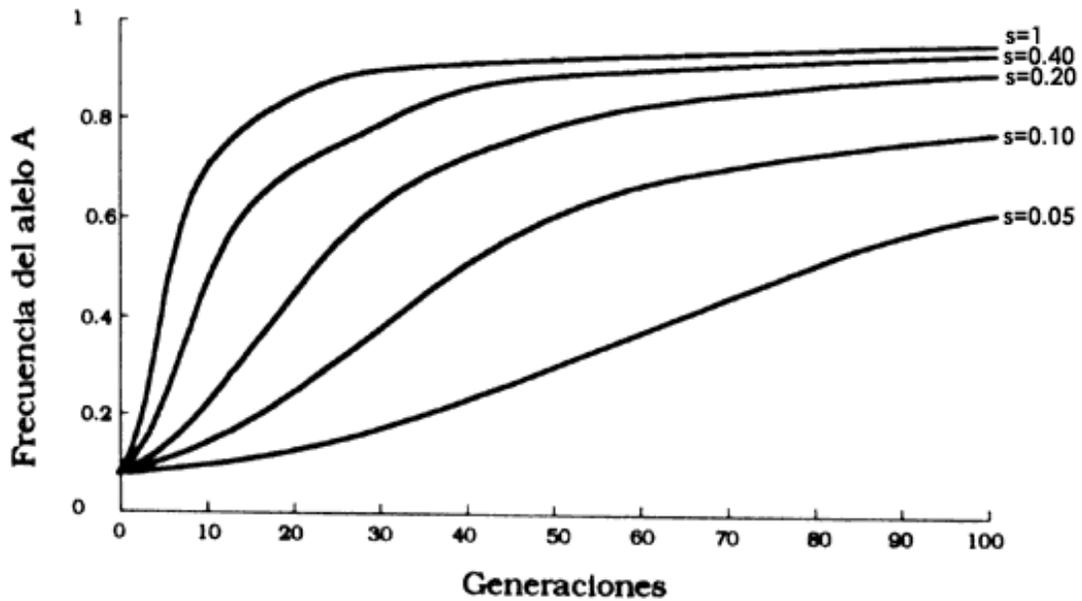
**FIGURA 31**

## LOS TIPOS DE SELECCIÓN

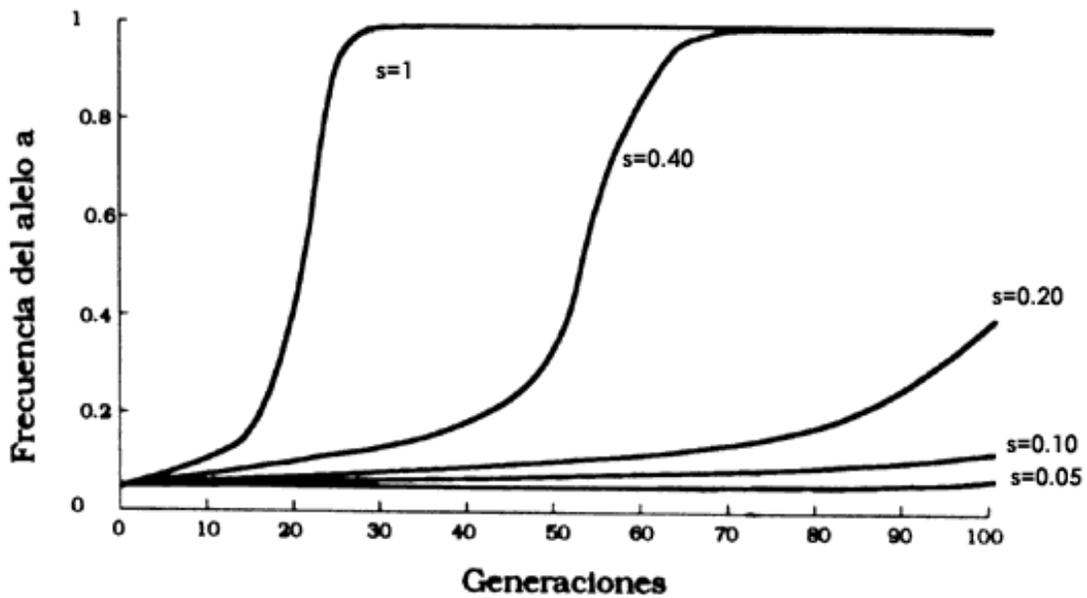
Si consideramos que la selección es el mecanismo mediante el cual algunos genotipos tienen ventaja sobre otros y analizamos un sistema con tres genotipos y dos alelos como el presentado en la sección anterior, podría haber tres situaciones. La primera es la que presentamos en la sección anterior en la que alguno de los homocigotos tiene una mayor adecuación (en este caso la sobrevivencia) que aquella de los demás genotipos. En la segunda, la adecuación del heterocigoto es mayor que la de cualquiera de los homocigotos. La tercera es aquella en la que el heterocigoto tiene una adecuación menor que la de cualquiera de los homocigotos. Ya vimos que cuando uno de los homocigotos tiene mayor adecuación que los otros dos genotipos, con el paso de las generaciones el genotipo seleccionado será el único que exista y los otros dos desaparecerán. En los otros dos casos los resultados no son tan claros. Cuando la mayor sobrevivencia o adecuación sea la del heterocigoto, la frecuencia al inicio es un factor determinante de lo que le pase a la población. Si esta población no es polimórfica, es decir, que tenga el mismo tipo de alelo, el resultado es trivial porque la población no tiene variabilidad genética para responder a la selección. Si, en cambio, existe variabilidad genética, entonces el resultado depende de las adecuaciones relativas de los dos homocigotos (Figura 32). Por ejemplo, si las adecuaciones relativas son iguales, la población tenderá a un estado de equilibrio con idénticas frecuencias alélicas. Por el otro lado, si las adecuaciones relativas son diferentes, por ejemplo siendo la adecuación del genotipo  $A_1 A_1$  es mayor que la del genotipo  $A_2 A_2$  entonces tendremos un equilibrio en el que la frecuencia del alelo  $A_1$  será mayor que la del alelo  $A_2$ . En general, la frecuencia de  $A_1$  en el equilibrio será una función de las adecuaciones de los homocigotos en la forma  $p = (t/s+t)$  donde  $s$  es 1 menos la adecuación del genotipo  $A_1 A_1$ , y  $t$  es 1 menos la adecuación del otro homocigoto. El equilibrio se alcanzará en pocas decenas de generaciones.

En el tercer caso, cuando la menor sobrevivencia o adecuación es la del heterocigoto, también tendríamos equilibrios triviales cuando la frecuencia inicial de cualquiera de los alelos fuera 1. Si por el otro lado, la frecuencia inicial de los alelos es diferente de 1 y de 0 existirá también un equilibrio que será el mismo que en el

caso donde la mayor adecuación es la del heterocigoto pero el equilibrio será inestable. Esto significa que si la frecuencia alélica es menor a la del equilibrio, la población se fijará para un alelo, mientras que si la frecuencia inicial es mayor que aquella en el equilibrio, la población se fijará para el otro alelo (Figura 32).

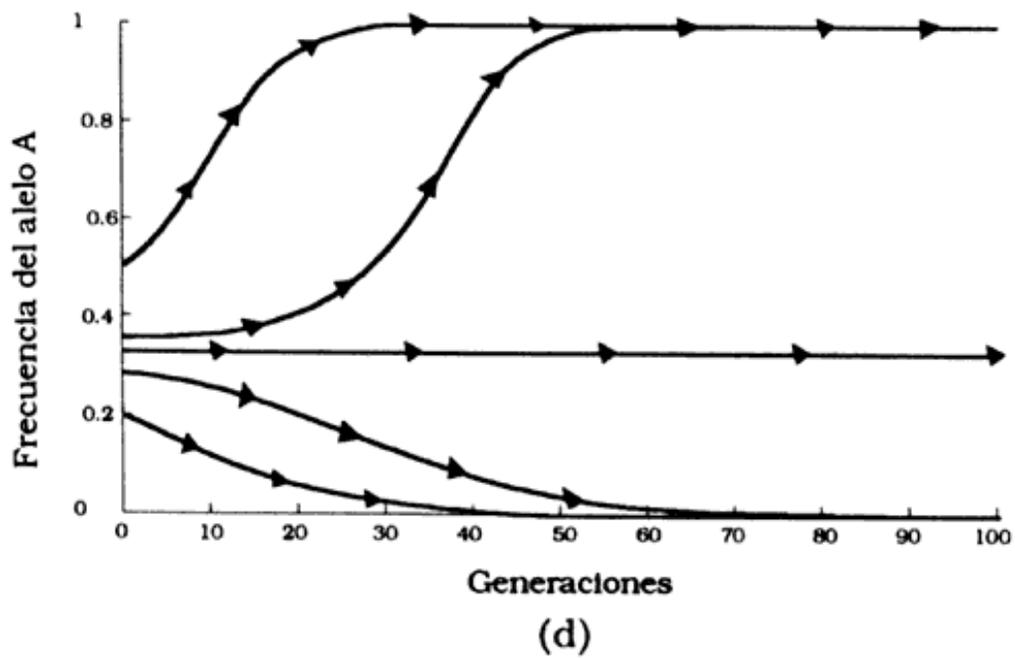
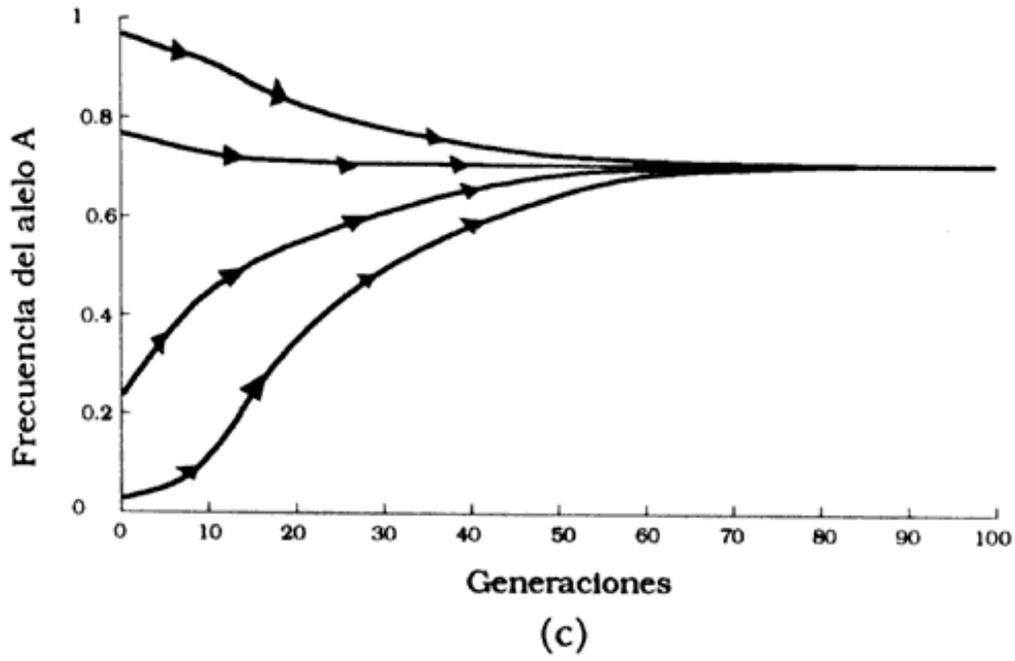


(a)



(b)

**FIGURA 32(a).** Selección direccional que favorece una nueva mutación recesiva. Las curvas muestran la frecuencia del alelo A cuando es introducido con una frecuencia inicial de 0.05. Una mutación dominante favorable aumenta considerablemente en frecuencia, aunque la selección sea débil. (b). Selección direccional favoreciendo mutaciones recesivas nuevas. Las curvas muestran la frecuencia del alelo *a* cuando es introducido con frecuencia inicial de 0.05. Una mutación recesiva con sólo una pequeña ventaja requiere más tiempo para incrementar su frecuencia. Ya que se vuelve común su fijación es rápida



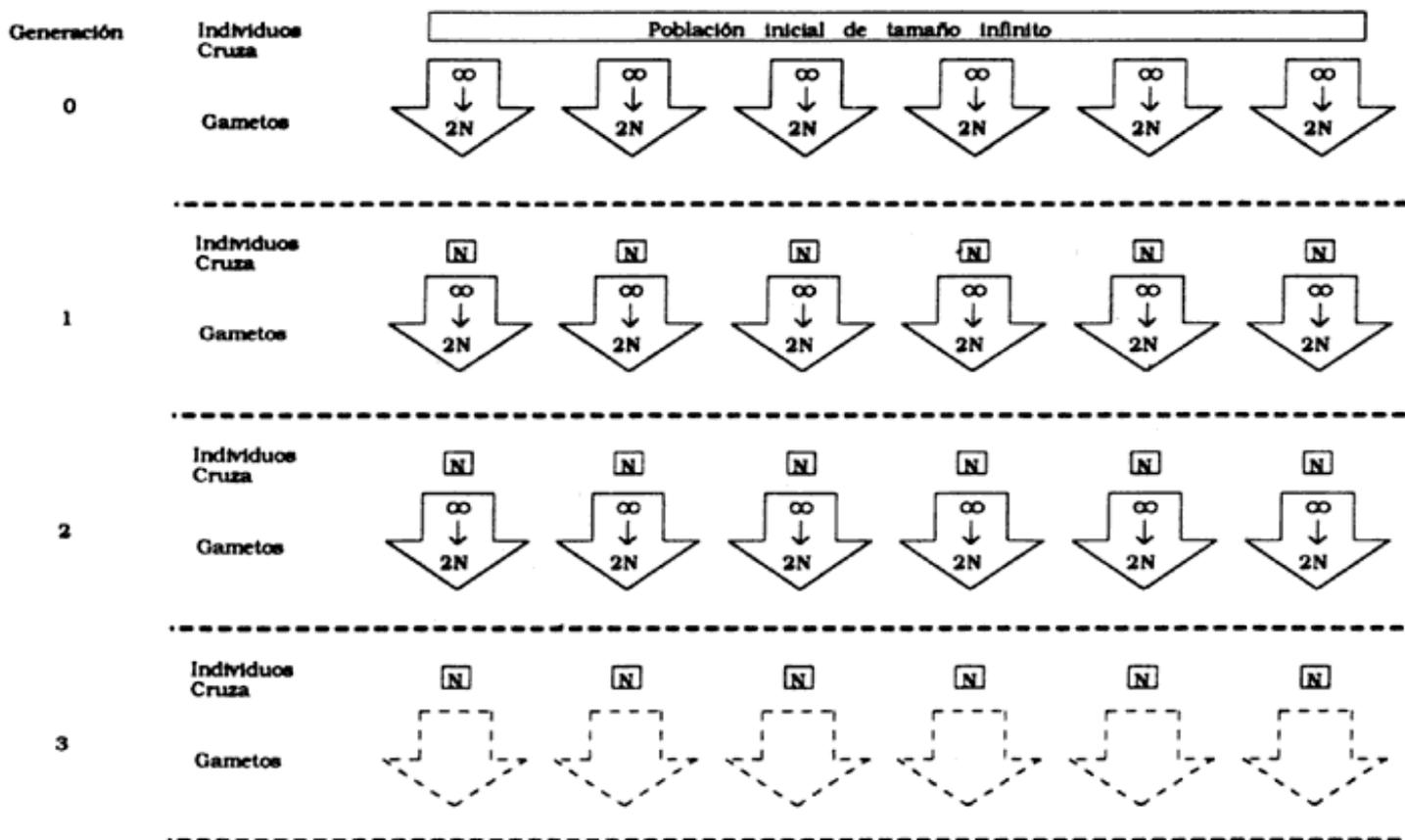
**FIGURA 32(c).** Selección cuando hay sobredominancia. Las frecuencias alélicas convergen en el equilibrio sin importar su frecuencia inicial. (d). Selección cuando hay inferioridad del heterocigoto. La frecuencia alélica inicial va  $\theta$  a  $1$  dependiendo de la frecuencia inicial.

Existe una condición más que es interesante mencionar y es que la frecuencia alélica inicial sea idéntica a la frecuencia alélica en el equilibrio. En esa situación la población se mantendrá en el punto de equilibrio, pero tan pronto como la frecuencia alélica se separe sólo un poco de la frecuencia en equilibrio, la población se moverá hacia un equilibrio donde alguno de los alelos tenga una frecuencia igual a uno. El movimiento hacia ese equilibrio también tomará unas pocas decenas de generaciones. (Figura 32).

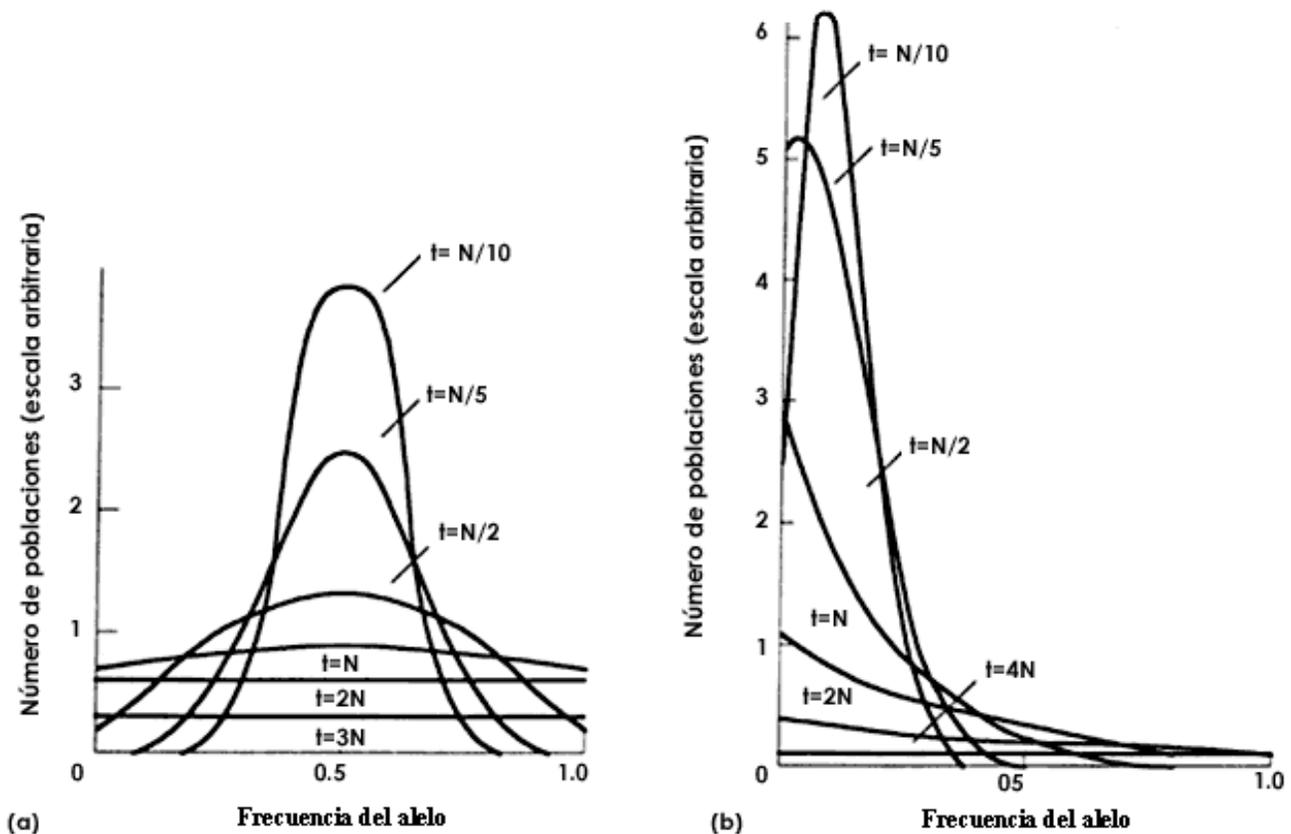
Hasta ahora hemos considerado las fuerzas que tienen que ver con ecuaciones que predicen la frecuencia alélica de una población en una generación en función de la frecuencia en la generación anterior. Es decir, hemos trabajado con modelos deterministas. Existe una fuerza evolutiva que en ese sentido es impredecible. Si sólo conocemos la frecuencia de un alelo en una generación y el tamaño de la población  $N$  no podemos predecir la frecuencia alélica en la generación siguiente. Podemos predecir, eso sí, la probabilidad de tener cierta frecuencia alélica y también algunos otros valores pero no la frecuencia alélica.

La deriva génica ocurre en el momento de la fecundación de los gametos. De una multitud de gametos, digamos una cantidad infinita, aquellos que llegan a fertilizar o ser fertilizados son finitos. Si el tamaño de esa población de gametos es  $N$ , entonces la población perderá heterocigotos a una velocidad que es proporcional al tamaño de la población. En el proceso de la deriva génica no se pierde variabilidad genética, sino que la variabilidad existente se reacomoda entre homocigotos y heterocigotos, aumentando la proporción de homocigotos relativamente a lo esperado con un tamaño infinito de la población.

Una forma de comprender el efecto que tiene la deriva génica es considerar a una población compuesta de una serie de subpoblaciones, con  $N$  individuos cada una (Figura 33). Así, por ejemplo si empezamos con 50 subpoblaciones, con un tamaño de seis individuos cada una, en una población con dos alelos con frecuencias de 0.5 cada uno de ellos, con el tiempo, aproximadamente la mitad de las subpoblaciones terminará con solo homocigotos para un alelo y a su vez, la otra mitad de las poblaciones con solo homocigotos para el otro alelo. Si en cambio, las frecuencias iniciales de los dos alelos son 0.9 y 0.1, entonces, aproximadamente el 90% de las subpoblaciones tendrán sólo homocigotos del alelo más común, al paso de varias decenas de generaciones, y 10% de las subpoblaciones tendrán sólo homocigotos para el alelo menos frecuente. El efecto de la deriva génica será entonces en la proporción de homocigosis y variación genética en una subpoblación, pero sólo en la proporción de homocigotos y no en las frecuencias alélicas de la población total. Esto quiere decir que existirá una subestructura de la población original en la que la proporción de homocigotos se modificará. Las subpoblaciones divergirán, se harán diferentes porque en cada una de ellas se fijaran diferentes alelos, al azar pero en función de las frecuencias alélicas originales.



**FIGURA 33(a).** Modelo para analizar los efectos de la deriva genética. Cada subpoblación (columnas verticales de cajas y flechas) está genéticamente aislada de otras subpoblaciones. Cada una de ellas produce un número infinito de gametos, de los cuales  $2N$  se escogen al azar para formar la siguiente generación. La deriva genética resulta de errores de muestreo en el proceso.



**FIGURA 33(b).** Resultados teóricos de la deriva genética. Izquierda (a) frecuencia alélica inicial igual 0.5, (b) la frecuencia alélica inicial es igual a 0.1. Las curvas muestran la distribución de las frecuencias alélicas entre poblaciones que se segregan.

Otra manera de hacerse una idea de la deriva genética es considerando el extremo en que el tamaño de la población es de dos individuos y analizando la forma como evolucionan los diferentes genes. Lo que pasaría con un modelo aleatorio de fijación es que para todos los genes los individuos serían homocigotos, los alelos se fijarían al azar, sólo como una función de su abundancia, de manera que si las frecuencias alélicas son 0.5 y trabajamos con 20 genes, en cada gene se fijará un alelo con una probabilidad de 0.5.

La deriva génica tendrá un efecto sobre la varianza de las subpoblaciones; es decir, esa varianza se hará cada vez mayor porque en cada subpoblación se estarán fijando diferentes alelos en homocigotos (Figura 33), pero no tendrá un efecto sobre la variabilidad genética de las subpoblaciones. La deriva génica disminuye la variabilidad genética dentro de una subpoblación, pero no afecta la variabilidad genética de la población entera.

#### EL SISTEMA DE CRUZAMIENTO COMO FUERZA EVOLUTIVA

Existen muchas maneras como los organismos se reproducen. Comúnmente, lo que conocemos mejor es el caso en el que a través de la meiosis, los individuos producen gametos que posteriormente se fertilizan. Como ya hemos visto, la meiosis sirve precisamente para que a una hora de la fertilización no se duplique el material genético y se mantenga la cantidad de ácido desoxirribonucleico en los individuos. En algunas especies este

proceso no existe, por lo que al no haber fertilización, la meiosis no es necesaria y por lo tanto no se da la mezcla de dos diferentes genomas. Esta reproducción es llamada vegetativa en plantas y partenogénesis en animales. Los padres producen individuos idénticos a ellos. Este fenómeno tiene consecuencias evolutivas muy interesantes porque no permite la recombinación y por ejemplo la selección se lleva a cabo en la misma manera en la que ocurre en especies haploides (con una sola copia de cada gene). En ambos casos, el sistema de cruzamiento no afecta la evolución de la población, pero si por otro lado si la población tiene reproducción sexual entonces dependiendo del tipo de apareamientos, las consecuencias serán diferentes. Por ejemplo, si en plantas en las que existen dos sexos en una misma flor quisiéramos averiguar el efecto que tiene el que la planta se reproduzca a través de semillas provenientes de fertilización con otros individuos *versus* aquellos en donde la reproducción se lleva a cabo con polen del mismo individuo. Supongamos que partimos de frecuencias genotípicas de  $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$  y  $A_2A_2$  de 0.25, 0.5 y 0.25 con frecuencias alélicas de 0.5 y hacemos que el 100% de los individuos se crucen solamente consigo mismos, en la primera generación tendremos frecuencias de los tres genotipos que serán 0.375, 0.25 y 0.375 y en la siguiente generación tendremos frecuencias genotípicas de 0.4375, 0.125 y 0.4375. En cuatro generaciones más, la frecuencia de los heterocigotos será de 0.0078 y la de los homocigotos de 0.4961 cada uno. Es decir, la frecuencia de los heterocigotos habrá disminuido a una frecuencia menor de 1%. De hecho, en el equilibrio las frecuencias genotípicas de los tres genotipos serán  $p^2F$ ,  $2pq(1-F)$  y  $q^2F$  donde  $F$  es la probabilidad de que los dos alelos de un individuo sean idénticos. Estas frecuencias se dice que están en el equilibrio de Wright para diferenciarlas del equilibrio de Hardy-Weinberg. Cuando la autofecundación es total, es decir, todas las fecundaciones se llevan a cabo por gametos del mismo individuo en el equilibrio, las frecuencias de los homocigotos serán de 0.5 y la de los heterocigotos serán de cero y la población estará alejada del equilibrio de Hardy-Weinberg. A medida que la autofecundación es menos estricta (hay cruza entre hermanos, primos, primos segundos, etc.), el valor que tome  $F$  será cada vez menor y la proporción de los heterocigotos en el equilibrio será cada vez mayor que cero hasta que la fertilización se lleve a cabo entre gametos diferentes, cuando el valor de  $F$  será igual a uno.

En las plantas, los sistemas de cruzamiento son mixtos en muchas especies, esto quiere decir que una proporción  $s$  de las semillas será producida por autofecundación y otra proporción  $t$  provendrá de cruzamientos entre individuos diferentes. En este caso, existe una relación entre la tasa de entrecruzamiento ( $t$ ) y la probabilidad de tener alelos idénticos en un individuo ( que es  $F = (1t)/(1+t)$ ), de tal manera que cuando todas las semillas de un individuo provienen de cruzamientos entre individuos diferentes, es decir  $t$  toma un valor de uno, entonces  $F$  tomará un valor de cero y estaremos en equilibrio de Hardy-Weinberg. Si por otro lado, todas las semillas son producto de autofecundación, es decir  $t$  vale cero, entonces  $F$  en el equilibrio tendrá un valor de uno. Existen formas de estimar la proporción de semillas producto de fertilización entre diferentes individuos para predecir la proporción del exceso de homocigotos en una población.

Entonces, en general podemos decir que el cruzamiento entre parientes ocasiona un exceso de homocigotos en la población y el parámetro  $F$  nos ayuda a estimar ese exceso a través de la ecuación del equilibrio de Wright.

## UNA SÍNTESIS DE LAS FUERZAS EVOLUTIVAS

Ya hemos visto cómo las diferentes fuerzas evolutivas tienen diversas consecuencias tanto en las frecuencias génicas como en las genotípicas, ahora podemos hacer una síntesis de las diversas consecuencias que tienen estas fuerzas, así como de aquellas que podemos esperar si las combinamos.

Solo una de las fuerzas, la mutación, es fuente de nueva variabilidad genética, aun cuando la migración incrementa la variabilidad genética a nivel local pero no a nivel global. Sólo la selección natural tiene la capacidad de disminuir la variabilidad genética en un nivel global aun cuando la deriva génica la disminuye a nivel local. Cuatro de las cinco fuerzas (migración, selección, deriva génica y sistema de cruzamiento) modifican las frecuencias genotípicas, pero en particular la deriva génica y el sistema de cruzamiento incrementan la proporción de los genotipos homocigotos, alejando a la población del equilibrio de Hardy-Weinberg.

La deriva génica y la selección natural pueden tener el mismo efecto de hacer divergir a las subpoblaciones de una especie y la migración en ese contexto las hará converger, siendo entonces una fuerza opuesta a las anteriores. De las cinco fuerzas evolutivas, cuatro de ellas son deterministas (se pueden predecir las frecuencias alélicas y genotípicas de una generación como una función de las frecuencias en la generación anterior) y una de ellas (la deriva génica) es una fuerza probabilística para la que sólo podemos hacer afirmaciones sobre la probabilidad de que las frecuencias tengan diversos valores.

Los efectos que las fuerzas tienen sobre las frecuencias genotípicas son diversos, pero la deriva génica, el cruzamiento entre parientes y la selección diversificadora incrementan la frecuencia relativa de homocigotos. La selección que beneficia a los heterocigotos y el sistema de apareamiento entre fenotipos diferentes incrementa la frecuencia relativa de los heterocigotos.

## LA GENÉTICA DE LOS CARACTERES POLIGÉNICOS

El primo de Charles Darwin, Francis Galton (1822-1911) a finales del siglo XIX gráfico la relación entre la desviación de la altura promedio de los padres contra la desviación de la altura promedio de los hijos y encontró que los hijos de padres más altos que el promedio, eran normalmente más altos que el promedio mientras que hijos de padres relativamente bajos también eran bajos. Este hecho, desde luego, sugiere que debe de existir una relación entre los genes y la altura de las personas. Para entonces, las leyes de Mendel no eran aún conocidas como principios generales y no se tenía una explicación genética para caracteres que, como la altura, no son discretos (como los caracteres que estudió Mendel) sino que se miden. Caracteres discretos son aquellos que tienen diferentes estados. Por ejemplo, los chícharos arrugados y los lisos son sólo dos opciones, la altura, en cambio, si pudiéramos medirla con toda precisión alcanzaría valores, por ejemplo de 1.7945894563729548, por lo que, en principio, el número de estados de caracteres como la altura podría ser infinito. La altura no es un carácter discreto, sino continuo. Lo arrugado o no de los chícharos es un carácter discreto.

Ahora sabemos que la genética de estos caracteres continuos es igual a la genética de los caracteres discretos y que está regida también por las leyes de Mendel. Los caracteres se segregan en forma independiente, y normalmente, para obtener un carácter como la altura se suman los efectos de los alelos en los diferentes genes.

## LA SELECCIÓN DE LOS CARACTERES CONTINUOS

¿Cómo operan entonces las fuerzas evolutivas en los caracteres continuos?. Normalmente se comportan como lo hacen en los casos que hemos revisado, pero afectando a los genes que determinan el carácter fenotípico. El efecto de la selección natural sobre los caracteres continuos es interesante en sí mismo ya que es la base de los programas de mejoramiento genético que se han llevado a cabo en animales y plantas para obtener mejores variedades y razas de vacas, trigo, maíz, frijoles, etcétera.

Lo que sabemos es que en los caracteres continuos o como también se les llama, cuantitativos, existe una porción que está determinada por condiciones ambientales. Es decir, parte de la altura que todos tenemos está determinada por la alimentación y las condiciones de crecimiento. Aun cuando tengamos padres altos, si nuestras condiciones ambientales no son adecuadas, no llegaremos a tener la altura que podríamos tener. Existen, entonces, dos causas de nuestra altura, la ambiental y la genética. Podríamos escribir lo siguiente:  $FE = AM + GE$ . El fenotipo ( $FE$ ) es la suma de los efectos del ambiente ( $AM$ ) y del genotipo ( $GE$ ). Algunos caracteres como la altura o la producción de leche en las vacas tiene una proporción muy baja del fenotipo determinado por el genotipo. En otros casos, como la forma del cráneo, la proporción del fenotipo que es genética es muy alta. A la proporción del fenotipo determinado por los genes le llamamos heredabilidad. A mayor heredabilidad, mayor será la proporción genética del fenotipo.

## MEJORES TRIGOS Y MEJORES VACAS

Este concepto de heredabilidad puede ayudarnos a predecir qué pasaría si quisiéramos seleccionar una característica de una población para cambiarla con el tiempo. Por ejemplo, los frijoles, los maíces y los jitomates que comemos actualmente no son iguales a aquellos frijoles, maíces y jitomates de los que provienen. En el pasado estas especies eran más pequeñas que ahora. Los frijoles silvestres, por ejemplo, tienen la semilla mayor en la actualidad porque el hombre ha sido un agente selectivo constante del tamaño y de otras características, como por ejemplo, el que las vainas no se abran. ¿Cómo se ha llevado a cabo esta selección de características importantes para el hombre? Aun cuando la heredabilidad es un concepto que se describió por primera vez a principios de este siglo, el hombre ha utilizado ese conocimiento desde hace miles de años para obtener especies con características más útiles. Podemos describir este fenómeno con una ecuación  $R = h^2 X S$ . La respuesta a la selección ( $R$ ) es una función de la fuerza de la selección ( $S$ ) y de la heredabilidad ( $h^2$ ). Si la heredabilidad es uno (esto es, toda la variación fenotípica es producida por variación genética), entonces la respuesta a la selección será igual a la fuerza de la selección. Esto es, si en una generación seleccionamos sólo aquellos frijoles mayores de 1 cm, todos los frijoles que se produzcan de ellos serán también mayores de 1 cm. Si en la siguiente generación

seleccionamos sólo aquellos frijoles mayores de 1.1 cm, todos los frijoles producto de aquellos seleccionados tendrán también más de 1.1 cm. Desde luego, en estas características cuantitativas la heredabilidad nunca es 1 por lo que al seleccionar aquellos frijoles mayores de 1 cm, algunos de los frijoles que se produzcan de ellos tendrán más de 1 cm, pero otros seguirán siendo menores que 1 cm. Este proceso llamado selección masal, llevado a cabo por varias generaciones, generará en un tiempo más o menos largo el que tengamos frijoles de mayor tamaño, colores particulares, mayor rendimiento y en algunos casos, más resistentes a plagas y enfermedades. Así es como hemos obtenido mejores plantas para alimentarnos, en particular aquellas que son la base de la alimentación de una altísima proporción de la población de la Tierra, como el trigo, el maíz, el arroz, el frijol y la papa.

En el caso de las vacas y otros animales el procedimiento más común para obtener animales con características apropiadas es a través de la cruce y selección posterior de animales deseables. Es decir, si tenemos dos cerdos, uno con pelaje fuerte y otro con buena calidad de carne, los cruzamos y de los hijos seleccionamos aquellos que tengan ambas características. Haciendo esto por varias generaciones, poco a poco se irán obteniendo animales económicamente más valiosos. A veces esto no es posible porque los alelos que determinan una característica deseable también traen consigo características indeseables, por lo que no es posible tener ambos caracteres en un mismo individuo; es por ello que en muchas especies se mantienen diversas variantes. En el caso de los cerdos se mantienen variantes de pelaje, de grasa, de carne, etc., pues no es posible tener un solo cerdo que posea todas estas características deseables.

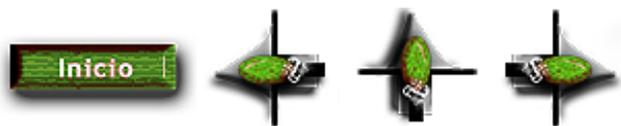
En las plantas también se puede introducir caracteres particulares en variedades económicamente importantes llevando a cabo cruces y haciendo selecciones. Por ejemplo, es posible introducir genes de resistencia a plagas en un proceso que abarca varias generaciones. Estas cruces se hacen de la siguiente manera. En una primera cruce de las dos variedades se eligen aquellos individuos de la progenie que poseen una combinación de las características deseadas en particular la resistencia a las plagas. En una segunda cruce del híbrido de la primera con la variedad sensible, de la progenie se eligen aquellos que, manteniendo la resistencia, se parezcan más a la variedad sensible. Esta retrocruza continua con uno de los progenitores (aquel que siendo sensible tiene las mejores características útiles) garantiza que, aproximadamente entre seis y 10 generaciones se obtenga una variedad mejorada que manteniendo sus características agronómicas a la vez sea más resistente.

## LA INCORPORACION DE GENES DESEABLES POR MEDIO DE TÉCNICAS MOLECULARES

Acabamos de ver una manera tradicional de introducir un gene en una variedad, pero recientemente se han desarrollado otras tecnologías para transferir genes específicos de una especie a otra. En particular, en las plantas se utiliza la capacidad de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* para atacar específicamente algunas especies de plantas, formando callos, y se sabe que genes de esta bacteria se transfieren a la planta, de tal manera que algunos genes pueden ser introducidos a las bacterias y luego, a través de ellas, a las plantas. Es una versión elegante de la transformación que llevó a muchos investigadores como Griffith en 1927 y posteriormente a Tatum y Beadle en 1941 a iniciar la demostración de que el ADN es el material hereditario (véase el capítulo III). Esta capacidad de transformación lleva a pensar que se puede hacer ingeniería genética en casi cualquier genoma, pero la realidad es que todavía estamos lejos de poder hacerlo en una forma significativa y mucho menos generalizada. No solamente se trata de transferir la información genética, debemos asegurar que una vez transferido, el gene funcione bien y sea regulado correctamente en la especie receptora; también debemos confirmar que el gene transferido no altere la capacidad de la especie de desarrollarse en forma normal en los ecosistemas. Es decir, no solamente debemos conocer la tecnología de transferencia y los mecanismos de regulación de la expresión génica, de las que se encargan la ingeniería genética y la biología molecular, sino que también debemos conocer la ecología de la especie que estamos estudiando. Pongamos por ejemplo al grupo de bacterias fijadoras de nitrógeno y que forman nódulos en las raíces de las plantas leguminosas de la familia de los frijoles. Estas bacterias del género *Rhizobium* tienen genes que asimilan el nitrógeno atmosférico. Las consecuencias de la manipulación de estos genes, aun dentro de especies del género *Rhizobium*, es enorme y por más de una década varios grupos de investigación han estado trabajando, por un lado en aspectos de ingeniería genética, viendo las maneras como se puede transformar *Rhizobium*, y por otro, tratando de entender qué son y cómo funcionan los genes de fijación de nitrógeno. Aun cuando este trabajo se sigue llevando a cabo todavía es incierto el futuro. Por ejemplo, cuando se tengan las cepas mejoradas de *Rhizobium*, y se liberen en los ecosistemas naturales, ¿qué les pasará una vez liberadas?, ¿podrán competir ecológicamente con las cepas nativas del suelo?, si recombinan muy frecuentemente con otras cepas nativas ¿cada cuánto tiempo habría que introducir las en el suelo para que no se diluyan y dejen de ser un componente importante? Es importante resolver estas preguntas y es claro que tenemos ante nosotros un largo camino de investigación por recorrer antes de que la humanidad sea capaz de llevar a cabo

este tipo de ingeniería genética a niveles de aplicación generalizada en nuestra sociedad. El hombre siempre ha realizado sus sueños más imaginativos y la ingeniería genética es uno más de esos sueños; sí, el camino es difícil, pero con tiempo y esfuerzo podrá cristalizarse en una realidad cotidiana.

---



# GLOSARIO

**ADN o ácido desoxirribonucleico.** Ácido presente en todas las células, es el material hereditario que contiene toda la información genética. Al enrollarse con ayuda de las proteínas llamadas histonas, forma los cromosomas.

**adecuación.** La proporción en la contribución de genes o alelos a las siguientes generaciones en relación con otros genes o alelos.

**alelo.** Forma alternativa de un gene.

**aminoácidos.** Moléculas que comparten la misma estructura básica y cada una posee un grupo químico que la distingue del resto. A partir de ellos se construyen las proteínas, que constan de cientos y miles de aminoácidos. Existen sólo veinte tipos esenciales para los seres vivos, diez de ellos los sintetiza la célula, los otros diez los toma de los alimentos.

**aneuploidia.** Condición en la que una célula u organismo contiene algunos cromosomas de más o de menos que la forma normal.

**ARN.** Abreviatura común del ácido ribonucleico, uno de los dos ácidos nucleicos, localizado esencialmente en los ribosomas del citoplasma celular. Ciertas clases de ARN intervienen en la transcripción de la información genética contenida en el ADN ( $ARN_m$ ), transportan aminoácidos a los ribosomas para su incorporación en proteínas ( $ARN_t$ ) y constituyen a los ribosomas ( $ARN_r$ ).

**auxótrofo.** Organismo mutante (bacteria) que no crece en un medio mínimo pues necesita de la presencia de algún factor de desarrollo.

**bacterias.** Nombre con el cual se designa a un grupo muy amplio de organismos unicelulares, sin núcleo (procarionte) y muy pequeños. Muchos de éstos causan enfermedades en los seres vivos, pero también muchos resultan benéficos al hombre.

**bacteriófago.** Virus que ataca a las bacterias. Estos virus son llamados bacteriófagos porque destruyen a la bacteria que los hospeda.

**biología molecular.** Rama de la biología que estudia el origen, transformación e interacción de los genes y sus productos en el individuo, población o especie.

**carácter.** Característica morfológica, fisiológica o conductual de un organismo.

**célula.** Unidad morfofuncional de los seres vivos. Puede presentarse aislada (organismos unicelulares) o en grupos (organismos multicelulares).

**cistrón.** Segmento de ADN que comprende dos regiones, intrón y exón; al momento de la traducción al ARN sólo se copia el exón.

**citología.** Disciplina biológica enfocada al estudio de la célula, en su morfología, estructura y función.

**citoplasma.** Parte fundamental de toda célula viviente (animal o vegetal), excluyendo el núcleo; está compuesta esencialmente de proteínas y contiene gran número de corpúsculos (organelos celulares) de funciones diversas (mitocondrias, vacuolas, plastos, etcétera).

**cloroplasto.** Organelo celular exclusivo de las células de las plantas, donde se lleva a cabo la fotosíntesis.

**codificar.** Capacidad que tiene la secuencia de nucleótidos en el ácido desoxirribonucleico (ADN) para determinar o especificar la secuencia aminoácida que debe tener la cadena polipeptídica de cada tipo de proteína.

**codón.** Conjunto de tres nucleótidos (bases del ADN o ARNm) adyacentes que regularmente codifican un

aminoácido (o la terminación de una cadena). (Véase *triplete*.)

**coeficiente de consanguinidad.** Medida de la diferencia entre el número de heterocigotos esperados según la ley de Hardy-Weinberg y el observado en poblaciones naturales.

**conjugación.** Proceso de intercambio de material hereditario entre bacterias y protozoarios. Se lleva a cabo a través de fusiones temporales.

**cristalografía de rayos X.** Empleo de modelos de difracción producidos por la dispersión de los rayos X a través de cristales, con el objeto de determinar la estructura tridimensional de las moléculas.

**cromatina.** Sustancia basófila específica del núcleo celular que fija electivamente los diversos colorantes básicos, llamada así por la rapidez con que se tiñe con tales colorantes (cromaticida). Esta masa de material nuclear compuesta de ADN y proteínas, forma los cromosomas durante la división celular.

**cromatografía.** Técnica analítica que permite la separación e identificación de diferentes sustancias con propiedades físicas y químicas similares, utilizando para ello un medio poroso o absorbente (papel secante). Cada sustancia pura emigra siempre a una distancia determinada. Para identificar las sustancias separadas se emplean *reveladores*, que les confieren una coloración característica. Esta técnica es corriente en bioquímica.

**cromosoma.** Estructura visible al microscopio que se observa antes de la duplicación celular en el núcleo de las células. Por lo general tiene forma de bastoncillo. Está compuesto por el llamado ácido desoxirribonucleico (ADN) y algunas proteínas. El número de cromosomas es siempre el mismo para todos los individuos de una especie y para todas las células de un individuo, excepto para las células sexuales (espermatozoides y óvulos), cuyo número se reduce a la mitad.

**deriva génica.** Fuerza por medio de la cual hay fluctuaciones impredecibles de las frecuencias alélicas de una población.

**dimorfismo.** Dos formas distintas que pueden presentarse en los organismos de una población. Generalmente macho y hembra.

**diploide.** Célula u organismo con dos juegos de cromosomas. *Ploidía* significa, en griego, el número de juegos de cromosomas.

**división celular.** Forma de reproducción de las células. Existen diferentes procesos mediante los cuales se lleva a cabo, desde la simple división del citoplasma con material genético disperso que realizan las bacterias, hasta los más elaborados procesos conocidos como mitosis y meiosis, donde existe un alto grado de organización del material genético (en forma de cromosomas) antes, durante y después de la división.

**dominancia.** Cuando hay alelos alternativos de un gene, la dominancia la ejerce aquél que se expresa en la presencia del otro.

**eritrocito:** Véase *glóbulo rojo*.

***escherichia coli*.** Vulgarmente llamada colibacilo. Bacteria alargada, de tres milésimas de micra de largo, que forma parte de la flora microbiana habitual del intestino humano. En determinadas condiciones patológicas puede provocar infecciones urinarias (colibacilosis) e incluso infecciones generales. Fácil de cultivar, la *E. coli* se ha utilizado en el curso de los últimos años para efectuar estudios de genética experimental y establecer mapas genéticos.

**eucarionte.** Célula que tiene un núcleo bien definido, rodeado por una membrana, en el cual se encuentra el material genético.

**exones.** Bloques (fragmentos) de secuencias de ADN que constituyen a los genes y que codifican para dominios discretos de las proteínas; se intercalan con regiones que no codifican (intrones) en numerosos genes de células de organismos superiores (los eucariontes).

**fago:** Véase *bacteriófago*.

**fenotipo.** Características morfológicas, fisiológicas y conductuales de un individuo o población.

**fotosíntesis.** Mecanismo fisiológico complejo gracias al cual los vegetales verdes, provistos de clorofila, son capaces de fijar el bióxido de carbono del aire y transformarlo en materia orgánica, utilizando como fuente de energía la luz solar.

**frecuencia génica** (o frecuencia alélica). Proporción de copias de un gene en una población.

**frecuencia genotípica.** Proporción de un genotipo en una población.

**gameto.** Célula sexual, espermatozoide y óvulo, que porta cada uno la mitad del material genético (por lo que son haploides) y que al unirse conforman el cigoto o huevo fecundado, a partir del cual se genera un nuevo ser vivo.

**gene.** Unidad hereditaria que determina cada alternativa (alelo) de un carácter o rasgo genético.

**genes homólogos.** Genes que se hallan en pares, cada uno en un cromosoma distinto, pero equivalente (homólogo), provenientes de cada uno de los progenitores.

**genotipo.** Conjunto de la información genética que porta un individuo.

**glóbulo rojo.** Célula roja sanguínea producida en la médula de los huesos, cuya función es el transporte a través del torrente sanguíneo; se especializa en el acarreo de oxígeno a los tejidos y del bióxido de carbono que recoge de éstos.

**glúcidos o azúcares.** Nombre genérico que se da a un grupo de sustancias constitutivas de la materia viviente, esencialmente compuestas de carbono, hidrógeno y oxígeno; los glúcidos tienen por fórmula general:  $(CH_2O)$ . Tienen un papel primordialmente energético y se almacenan en las células animales bajo la forma de glucógeno y en los vegetales en forma de almidón. La glucosa (6 carbonos) es el sustrato normal de la respiración celular. Los glúcidos, cuyo número de carbonos es un múltiplo de seis, se llaman polisacáridos (celulosa, glucógeno). Algunos, de estructura más compleja, los mucopolisacáridos, son los constituyentes de la membrana de las bacterias.

**haploide.** Estado en el que cada cromosoma está representado una sola vez, en contraste con el estado diploide.

**heterócigo.** Constitución genética de un individuo que porta un alelo dominante de un progenitor y un alelo recesivo del otro progenitor.

**hibridización.** Cruza entre macho y hembra de diferentes razas, variedades o especies. Acción de cruzar dos individuos distintos puros para obtener un carácter.

**híbrido.** Individuo cuya constitución genética para un determinado carácter consiste en un alelo de un progenitor y un alelo del otro progenitor.

**histonas.** Proteínas ligeramente básicas solubles en agua y coagulables por el calor; presentes de manera mezclada con el ADN en casi todas las células eucarióticas. Pueden servir para enrollar ADN en los cromosomas y muy probablemente afectan la regulación de la actividad de los genes.

**homócigo.** Individuo cuya constitución genética consiste en el mismo alelo, dominante o recesivo, para un carácter hereditario.

**hormona.** Sustancia química que, en pequeña cantidad, tiene la propiedad de estimular el funcionamiento de un órgano diferente al que la produjo. Las hormonas son los mensajeros químicos que aseguran la mayor parte de las regulaciones automáticas del funcionamiento de los órganos pluricelulares. Las hormonas generalmente son producidas por órganos especiales, las glándulas endocrinas, que vierten en el medio interno circulante (sangre) el producto de su secreción (hipófisis, tiroides, suprarrenales, etc.). Las hormonas, principalmente las conocidas en los vertebrados, están presentes probablemente en todo el reino viviente pero, hasta el presente, no se han podido descubrir más que en determinados grupos de invertebrados (moluscos, anélidos, artrópodos). En los vegetales han sido clasificados como hormonas algunos factores de crecimiento que actúan a débiles concentraciones y a

distancia.

**intrones.** Bloques de secuencias inactivas del ADN en los genes de eucariontes que se intercalan con los exones (secuencias que codifican la proteína) y que se transcriben, pero no se traducen.

**locus.** Posición de un gene dentro de un cromosoma.

**loci.** Plural de *locus*.

**macromolécula.** Molécula de gran tamaño. Término utilizado para designar moléculas de proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos y otras moléculas voluminosas.

**meiosis.** Proceso de división celular que llevan a cabo las células sexuales mediante el cual se obtienen gametos.

**migración.** Movimiento de individuos de una población a otra portadores de diferentes alelos.

**mitocondria.** Organelo celular donde se lleva a cabo la respiración.

**monomorfismo.** Los individuos de una población sin diferencias entre los sexos. También se refiere a una forma genotípica para una característica.

**mutación.** Cambio en la información hereditaria debida al azar. Este cambio puede comprender desde un par de bases en el ADN hasta segmentos enteros de cromosomas.

**mutante.** Individuo en el que uno o varios caracteres hereditarios están modificados en relación con sus ascendientes, después de producirse la modificación química de un gene. Un gene modificado.

**mutante homeótico.** Variante de la mosca de la fruta en la que por modificación de un gene se producen grandes alteraciones morfológicas como por ejemplo; el desarrollo de patas en lugar de antenas.

**nucleosoma.** Unidad estructural básica del cromosoma eucariótico.

**organelos celulares.** Término citológico con el que se designa a las estructuras intracelulares, membrana, mitocondria, cloroplasto, retículo endoplásmico (liso y rugoso), aparato de Golgi, núcleo, cilios y flagelos.

**partenogénesis.** En animales, producción de un embrión a partir de un óvulo sin la fertilización por el esperma masculino.

**plásmido.** Segmento de ADN en bacterias con capacidad de separarse y moverse de una región a otra.

**polímero.** Compuesto químico que se forma por la unión de varias moléculas idénticas (subunidades de la misma sustancia); es el resultado de un proceso de polimerización. Por ejemplo, el glucógeno y el almidón son polímeros de la glucosa.

**polimorfismo.** Existencia dentro de una población de dos o más genotipos para una característica. Existencia de variación fenotípica dentro de una población.

**polinucleótido.** Secuencia lineal de nucleótidos unidos en el ADN o el ARN.

**polipéptidos.** Cadenas poliméricas compuestas de dos o más aminoácidos y uno o más grupos peptídicos (enlaces). Semejantes compuestos son llamados dipéptidos, tripéptidos, etc., de acuerdo con el número de aminoácidos que contienen.

**poliploidia.** Condición en la que en un organismo, a consecuencia de una anomalía de la división celular, multiplica el número de cromosomas, que normalmente es  $2n$ , ya sea natural o experimentalmente, por 2, 3 o 4. Algunas plantas cultivadas, tanto ornamentales (petunias, crisantemos) como de uso agrícola (lino, remolacha, centeno) presentan esta condición.

**polisacárido.** Véase *glúcido*.

**procarionte.** Célula que carece de núcleo, mas no por ello de material hereditario. Son las células más sencillas y pequeñas, entre ellas se encuentran las bacterias.

**proteínas.** Macromoléculas formadas por cientos o miles de aminoácidos, encargadas de diversas funciones en los seres vivos, como transportadores, catalizadores (enzimas), estructuras, etcétera.

**quiasma.** Punto de contacto entre los cromosomas homólogos mediante los cuales se lleva a cabo la combinación de material hereditario. Se observan durante la meiosis, en la etapa de la profase I.

**recesivo.** Alelo o gene cuya expresión genotípica está encubierta si la forma dominante del alelo esta presente.

**recombinación.** Intercambio de material hereditario entre cromosomas homólogos durante la meiosis.

**respiración.** Proceso biológico fundamental por el cual los organismos vivos absorben oxígeno y desprenden bióxido de carbono. En el sentido macroscópico, la respiración se efectúa gracias a un aparato respiratorio encargado de los intercambios gaseosos entre el organismo y el medio exterior. En el aspecto celular, la respiración presenta las mismas características en todos los seres vivientes; se trata de un proceso por el cual cada célula, utilizando un sustrato fundamental, la glucosa, produce, gradualmente y por etapas la energía necesaria para el mantenimiento de las estructuras vitales.

**segregación.** Separación de los cromosomas homólogos durante la meiosis o formación de las células sexuales masculinas y femeninas.

**selección masal.** Selección artificial que se lleva a cabo para obtener mejores variedades de plantas cultivadas y en la que en cada generación se seleccionan aquellas con mejores características.

**selección natural.** Mecanismo de transformación de los seres vivos. Se basa en la variación individual, la lucha por la existencia y la sobrevivencia y reproducción diferenciales de los individuos. También se aplica a los a genes, grupos y familias y especies.

**síntesis de proteínas.** Proceso por el que la información genética, codificada en el ADN, es transcrita a una secuencia codificada del ARN<sub>m</sub>, presumiblemente usando una banda del ADN como plantilla y, por ende, convertida en una cadena de polipéptidos.

**sistema de cruzamiento.** Forma de apareamiento entre individuos basada en las características de las parejas.

**traducción.** Fenómeno en el cual los codones o tripletes del ARN son traducidos a aminoácidos para formar las proteínas.

**transducción.** Transferencia de información genética entre bacterias, donde el agente que transporta el ADN de unas a otras es un virus.

**transcripción.** Producción de ARN a partir de un templete de ADN. Proceso por el cual la información genética contenida en el ADN especifica una molécula complementaria de ARN.

**transformación.** Adquisición por una bacteria de nuevos caracteres hereditarios después de la penetración de un fragmento de cromosoma (ADN) proveniente de una bacteria muerta de cepa diferente. El fragmento cromosómico se integra en el genoma de la bacteria.

**transición.** Mutación causada por la sustitución de una purina por otra purina o de una pirimidina por otra pirimidina en el ADN o el ARN.

**translocación.** Cambio de posición de un segmento de cromosoma hacia otra parte del mismo o a otro cromosoma no homólogo, como resultado de un rompimiento.

**transposición.** Movilidad de la información genética: fenómeno mediante el cual ciertos elementos genéticos (transposones) se desplazan o transportan de un lugar a otro en el seno del genoma. En otras palabras, fenómeno en el cual ciertos genes saltan a nuevas posiciones en el cromosoma.

**transversión.** Mutación causada por la sustitución de una purina por una pirimidina, o de una pirimidina por una purina en el ADN o el ARN.

**tripletes.** Conjuntos de tres bases (nucleótidos) sucesivos en el ADN que constituyen las unidades fundamentales en la codificación individual de aminoácidos (síntesis de proteínas). Véase también *codón*.

**variación genética.** Variación en el carácter de un organismo, resultado de una mutación o de recombinación genética.

**varianza ambiental.** Proporción de la variación fenotípica que se debe a la acción del medio ambiente.

**varianza fenotípica.** Expresión de la acción de los genes y el ambiente en características cuantitativas.

**varianza genética.** Proporción de la variación fenotípica que se debe a la acción de los genes.

**vitaminas.** Compuestos químicos indispensables para el metabolismo que la célula no puede sintetizar, por lo que se obtienen del alimento.



# BIBLIOGRAFÍA

Ayala F.J. y J. A. Kiger. 1984. *Genética moderna*. Ediciones Omega, Barcelona, España.

Goodenough, U. 1978. *Genetics*. Holt Rinehart y Wiston, Nueva York.

Hartl, D. L. y B. Clark. 1987. *Principles of Population Genetics* Sinauer Asoc. Inc. Sunderland, Mass.

Lehninger, A. L. 1975. *Biochemistry*. Worth Publishers Inc. Nueva York.. 2ª edición.



# COLOFÓN

Este libro se terminó de imprimir y encuadernar en el mes de septiembre de 1944 en Impresora y Encuadernadora Progreso, S. A. de C. V. (IEPSA), Calzada de San Lorenzo 244; 09830 México, D.F. Se tiraron 10 000 ejemplares. Tipografía y formación estuvieron a cargo de JOSÉ LUIS ACOSTA, del Taller de Composición del Fondo de Cultura Económica.

La Ciencia desde México es coordinada editorialmente por MARCO ANTONIO PULIDO Y MARÍA DEL CARMEN FARÍAS.



# CONTRAPORTADA

En el siglo XIX los científicos comenzaron, sistemáticamente, a buscar respuesta a las preguntas relativas a la herencia y la variación de caracteres y fundaron la hibridología. Mas la genética nació con los trabajos de Gregor Mendel, quien con sus célebres y prolongados experimentos con chícharos logró generalizar algunos principios acerca de la herencia. Esos descubrimientos pasaron inadvertidos en su época pero tuvieron influencia posteriormente, en particular en William Bateson, quien en 1906 acuñó el término genética.

La genética estudia los mecanismos y patrones de herencia de las características de una generación a otra. ¿Por qué los hijos se parecen a sus padres?, ¿en qué medida son importantes los factores ambientales en la determinación de la apariencia de los organismos?, ¿qué son los genes y qué sabemos de ellos?, son algunas de las preguntas más generales a las que la genética responde. La diversidad de sistemas reproductivos y la heterogeneidad de las formas de vida en la Tierra, por un lado y las excepciones existentes por el otro, hacen de la genética una ciencia apasionante.

Ana Barahona hizo sus estudios de biología de licenciatura y posgrado en la UNAM. Ha hecho investigación en Harvard y en la Universidad de California, en particular en aspectos relacionados con la historia de la genética y de la biología molecular. Es investigadora nacional y profesora titular de la Facultad de Ciencias, UNAM. Daniel Piñero estudió biología y ecología en la Universidad Nacional autónoma de México e hizo estudios de doctorado en genética en la Universidad de California en Davis. Su área de especialidad es la genética de poblaciones. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores y actualmente es director del Centro de Ecología de la UNAM.

