

TEORÍAS SOBRE LA HERENCIA BIOLÓGICA

por

Carlos Luis de Cuenca

del Laboratorio de Biología Animal

y IV

La teoría cromosómica

Paralelamente a los hallazgos mendelianos y al redescubrimiento de los mismos por obra de los tres biólogos mencionados, hecho que tuvo lugar en los principios del siglo XX, otros investigadores habían recorrido diferentes caminos conducentes a averiguar el sustrato físico de la herencia, es decir, la parte u órgano del cuerpo en donde residen los fenómenos hereditarios, asentándose en ellos anatómicamente. El descubrimiento de los espermatozoides por Leeuwenhoek, de que ya hemos hablado, derivó hacia un estudio de estas células, evidenciándose el papel fundamental que en su constitución representa el núcleo, mientras que el protoplasma está reducido a escasas proporciones en la masa celular total. Haeckel, en su "Générelle morphologie" (1886), aventuró por primera vez la suposición de que el núcleo de la célula sexual fuera el principal órgano de la herencia. En la misma época, hacia 1884, Strassburger (botánico) y Oscar Hertwig (zoólogo) observaron la cariogamia en las plantas y animales, y la teoría de que el núcleo fuera el órgano de la herencia halló también un importante defensor en la obra de Weissmann (1887). El progreso alcanzado en las investigaciones citológicas y el conocimiento de los fenómenos de la carioquinesis, meiosis y fecundación aumentó aún el predominio de la hipótesis de que la cromatina representase el idio-plasma de Naegeli y fuera la portadora de los genes o factores hereditarios.

Roux señaló además que la única sustancia que en el proceso carioquinético se reparte rigurosamente entre las dos células hijas es la cromatina, mientras que el protoplasma se reparte de modo más grosero y evidentemente desigual. Por ello, antes del redescubrimiento de las leyes mendelianas estaba ya muy difundida la hipótesis de que el núcleo fuera el portador de los caracteres hereditarios.

El redescubrimiento mendeliano y el estudio de los cromosomas en la carioquinesis permitió el establecimiento de analogías entre el comportamiento de los factores mendelianos y los movimientos cromosómicos. Se demostró la constancia del número específico de cro-

(*) Véanse páginas 500, 432 y 324.

mosomas, y muchos investigadores (Van Beneden, Radl, Boveri) sostuvieron que éstos mantienen su individualidad morfológica y su continuidad genética durante todo el ciclo vital. Montgomery (1901), sin conocer aún las leyes de Mendel y Sutton (1902-03) afirmaron que los cromosomas que se conjugan durante la meiosis y que después se agrupan en dos polos son, respectivamente, de origen paterno y materno, formando parejas de elementos homólogos. Los experimentos con *Drosophina melanogaster*, que entonces comenzaron, en los cuales se distinguen muy bien los pares de cromosomas, apoyaron estas teorías. La Citología no pudo dar la prueba absoluta de que los dos cromosomas homólogos provengan uno del padre y el otro de la madre, pero en muchos casos se pudo observar que los cromosomas homólogos van a los polos opuestos en la mitosis, originando dos gametos distintos; por lo cual es lógico suponer que cada uno de los dos cromosomas haploides, que constituyen el núcleo diploide, contengan un solo representante de cada pareja.

Strassburger, en 1900; Correns, en 1901, y De Vries, en 1903, habían indicado la posibilidad de una correlación entre los fenómenos citológicos y el mendelismo, pero pertenece indiscutiblemente a Sutton (1902-03) el mérito de haber indicado claramente por primera vez que las fórmulas de la herencia mendeliana pueden adaptarse perfectamente al juego de los cromosomas.

Grande fué el impulso dado a la teoría cromosómica por el descubrimiento de ciertos cromosomas que se distribuyen de modo característico según el sexo, y que se denominaron por ello *cromosomas sexuales*. En ellos, McClung (1901-02), seguido por otros citólogos, creyó poder reconocer el determinante del sexo. Estos cromosomas especiales fueron ya observados por Henking en 1891, pero el cromosoma accesorio, cromosoma X o heterocromosoma fué descrito por primera vez con todo detalle por el referido McClung y por Sutton, esclareciéndose su relación con los fenómenos sexuales, antes que por nadie, por Wilson, seguido por otros citólogos que descubrieron los otros tipos de determinismo sexual. En este sentido es de reseñar la incertidumbre que en la actualidad existe sobre el tipo de determinismo sexual a que pertenece el hombre. Winiwarter (1912) y Oguima (1937) creen que debe incluirse en el tipo *Protenor* (hombre, X-O; mujer, X-X), mientras que Painter (1924), Shiwago y Andrés (1932) e Iriki (1936) aseguran pertenece al tipo *Lygaeus* (hombre, X-Y; mujer, X-X).

La mayor parte de los hechos y teorías que hemos expuesto y los que seguiremos describiendo han sido descubiertos y elaborados por la escuela de Morgan en experimentos seguidos sobre *Drosophila melanogaster*, díptero del que ya hemos hablado. Este es el animal que hoy está más completamente analizado desde el punto de vista genético y citólogo. Sólo citaremos unos cuantos de los más conocidos investigadores que han trabajado sobre él: Bridges, Surtevant, Miss Carothers, Muller, Dobhansky (colaboradores de Morgan) y Guénot, Goldschmidt, Mme. Timofeeff-Ressovsky, Stebn, Kühn, etc. Estos trabajos culminaron con la concesión, en 1934, del Premio Nóbel de Medicina a Morgan.

Una de las más brillantes consecuencias de los trabajos de esta escuela ha sido la explicación, que apuntamos más arriba, de la aparente excepción a la tercera ley de Mendel (independencia). Se demostró que varios pares de caracteres aparecían asociados o ligados en su transmisión hereditaria. Morgan ha interpretado este resultado como si los caracteres estuvieran situados en un mismo cromosoma. Así, de modo sencillo, sin recurrir a misteriosas fuerzas de repulsión o atracción, se pudo dar una interpretación perfectamente morfológica de las excepciones a la ley de la independencia. Los genes localizados en el mismo cromosoma no pueden separarse ni recombinarse al azar, porque están constreñidos a permanecer recíprocamente ligados. Se pudo comprender aquí que la asociación de los factores es independiente de su naturaleza y que la ligazón depende siempre y sólo de la combinación neointroducida en el cruce.

Los largos y pacientes estudios de esta escuela americana han dado cuenta también de un hecho de importancia máxima. Los numerosos (cerca de mil, teniendo en cuenta los alelomorfos múltiples) genes estudiados en *Drosophila* pueden ser repartidos en cuatro grupos de asociaciones. Los genes que pertenecen a un mismo grupo están asociados; los que pertenecen a grupos distintos son independientes y pueden combinarse según la tercera ley de Mendel. Pero es evidente que *Drosophila* tiene cuatro pares de cromosomas y que cada grupo de genes asociado puede hacerse corresponder con uno de aquéllos. La concordancia entre los datos de la Genética y la Citología es, otra vez, manifiesta y sorprendente.

El primer grupo comprende unos 150 genes de posición bien conocida que, además de estar asociados entre sí, siguen todas las leyes

de la herencia ligada al sexo y pueden considerarse como situados en el cromosoma sexual X.

El segundo grupo abarca a unos 120 genes, entre los cuales no hay ninguno ligado al sexo; probablemente están situados en uno de los cromosomas más largos de *Drosophila*.

En el tercer grupo existen unos 130 genes, independientes también del sexo y localizados probablemente en el otro cromosoma largo.

El cuarto grupo comprende sólo cinco genes, que las investigaciones de Bridges sitúan en el cromosoma puntiforme.

Todas estas teorías están confirmadas por la teoría del entrecruzamiento factorial o cambio de factores entre los cromosomas. En los casos estudiados en *Drosophila* no se encontró una verdadera asociación absoluta, sino una tendencia estadística a la asociación de genes. Morgan lanzó la teoría del *crossing-over* o entrecruzamiento cromosómico, en la cual se sostienen como hipótesis principales las siguientes: 1.^a Los genes tienen una disposición linear en los cromosomas (ya indicada por Roux y Boveri en 1904). 2.^a La rotura de la asociación y el intercambio corresponden a una fragmentación de los cromosomas o a un sucesivo intercambio entre los cromosomas homólogos de los trozos que portan los genes respectivos. Jansens propuso ya en 1909 una teoría sobre el intercambio de cromatina.

En un estadio de la formación de los gametos, muy probablemente durante la sinapsis, sobreviene, según Morgan, un entrecruzamiento que hace posible el cambio de sustancia entre los cromosomas homólogos. Si la rotura sobreviene en un punto cualquiera del cromosoma, la probabilidad de desasociación entre dos genes A y B es tanto mayor cuanto más distantes estén éstos; según la concepción de Morgan, por tanto, la porcentual de recambio mide la distancia de los puntos en donde están situados los genes en el cromosoma, puntos que, en lenguaje genético, se denominan *loci*, plural del latín *locus*, lugar.

Sobre la base de los hechos que hemos resumido brevemente, Morgan enunció, en 1926, la *teoría del gene* del siguiente modo:

“La teoría afirma que los caracteres de los individuos son referibles a elementos pares (genes) en el material germinal, que se reúnen en un número definido de grupos de asociaciones. Los miembros de cada par de genes se separan cuando madura la célula sexual, de acuerdo con las leyes de Mendel, y, por tanto, cada célula germinal viene a contener una sola serie. Los miembros que pertenezcan a diversos grupos de asociación se combinan independientemente, también

de acuerdo con las leyes mendelianas; a veces sobreviene un intercambio ordenado (*crossing-over*) entre los elementos que pertenecen a grupos de asociación correspondientes; finalmente, la frecuencia de este intercambio permite deducir la ordenación lineal de los elementos en cada grupo de asociación y la posición relativa de los elementos unos con respecto de otros." Morgan admite, pues, que los genes están localizados en los cromosomas.

Esta teoría ha encontrado fervientes seguidores y acérrimos opositores. Entre las objeciones, algunas son agudas y bien fundadas. La primera de ellas es la localización de los genes en los cromosomas, derivada del hecho de que éstos no son estructuras permanentes, no pudiéndose observar en la fase de reposo nuclear. No obstante, ha podido ser demostrado que no se trata de artificios debidos a la manipulación histológica, porque se ha visto *in vivo* y extraído del núcleo con el micromanipulador de Cahmbers.

Las preguntas han recaído fundamentalmente sobre las siguientes cuestiones:

1.^a *Constancia del número de cromosomas.*—Es difícil numerar los cromosomas por sus exiguas dimensiones y su difícil visibilidad, especialmente *in vivo*. Ha de recurrirse a fijaciones, coloraciones y secciones microtómicas sutilísimas, y a la pulcritud exigida a la técnica citológica se une la difícil observación de masas cromosómicas, a veces abundantísimas, superiores a cincuenta elementos muchas veces. La forma varía no sólo en cada cromosoma, sino en los diversos estadios de la mitosis, y lo mismo en el estado haploide que en el diploide. Della Valle criticó la constancia del número de cromosomas en los urodelos, que no pudo fijar en una constante, sino dibujar en una curva de variabilidad. No obstante, la mayoría de los autores admiten hoy la constancia en el número de los cromosomas, especialmente en las células germinales; más de mil especies de animales y otras tantas de plantas, representantes de casi todos los grupos de ambos reinos, han sido estudiados por los citólogos, y en la inmensa mayoría el número es característicamente constante. Sin embargo, las células somáticas presentan variaciones a veces, poco importantes para los fenómenos de herencia, y se presentan otras veces aberraciones cromosómicas que, acompañadas de manifestaciones hereditarias manifiestas, confirman, no obstante, la teoría cromosómica.

2.^a *Individualidad y continuidad genética de los cromosomas.*—Se ha podido demostrar en muchas especies, sobre todo en los insectos,

que el surtido cromosómico diploide está constituido por dos series homólogas de cromosomas, mientras que el haploide contiene una sola de estas series. La constancia de la forma y de la estructura de los cromosomas ha sido comprobada por numerosas investigaciones citológicas, por lo cual puede considerarse como plenamente comprobada. Prueba convincente de la individualidad morfológica de los cromosomas la encontramos en las hibridaciones de especies diversas. Muchos casos de esterilidad de híbridos son debidas a imposibilidad de acoplarse los surtidos haploides procedentes de cada padre, y los cuales constan de cromosomas diversos en forma, estructura y número. Otras investigaciones han demostrado la presencia de estructuras bien definidas en el núcleo en la intercinésis (reposo nuclear); Chambers ha podido observar que el núcleo intercinético del ortóptero *Dissosteira carolina* aparece ópticamente vacío aun al ultramicroscopio; pero si se pincha la célula con la aguja microscópica del micromanipulador aparecen filamentos hialinos, en torno a los cuales se disponen granulaciones características hasta que se transforman en verdaderos cromosomas. Lukas y Stark, con rayos ultravioleta, y Ellenhorn, con el reactivo Millon de la sustancia proteica, han puesto en evidencia en el núcleo en reposo filamentos idénticos a los vistos por Chambers, correspondientes numéricamente a los cromosomas, que no dan la reacción de la cromatina, pero que, presumiblemente, revistiéndose de cromatina, constituyen la base de los cromosomas visibles.

Miss Carothers y Wenrich han demostrado que un cierto estadio de la mitosis, cuando los cromosomas son filamentos gráciles provistos de núcleos de dimensiones variables, es posible reconocer la estructura de los diversos puntos (cromómeros) que les integran; en todos los cromosomas análogos (en diversas mitosis, en individuos diversos) la estructura revelada por la forma, dimensiones y disposición de esos puntos es fundamentalmente la misma. También la conservación de mitosis en mitosis de las aberraciones cromosómicas (rotura, transposición, etc.) es un fuerte argumento en favor de la continuidad genética y morfológica de los cromosomas. Puede concluirse que, no obstante la gravedad de las incógnitas aun abiertas, gran número de hechos citológicos hablan en favor de la absoluta constancia e individualidad de los cromosomas; probablemente no es la cromatina parte esencial de la estructura cromosómica, pero existe un filamento más fino, invisible, que conserva la individualidad propia y que en determinado momento de la mitosis se reviste de cromatina.

3.^a *La estructura de los cromosomas.*—Uno de los hallazgos más importantes de los últimos años ha sido el de Painter (1934), relativo a la estructura de los cromosomas gigantes de la glándula salivar de la larva de *Drosophila*. Era el sueño de los genéticos—dice Painter—encontrar cromosomas de tales dimensiones que fuera posible estudiar con seguridad la estructura y descubrir diferencias cualitativas correspondientes a los genes que residen en ellos. Los estudios comenzados en la glándula salivar del díptero *Chironomus* fueron proseguídos por Painter en la larva de *Drosophila*, y condujeron a encontrar en su glándula salivar estructuras cromosómicas gigantescas, en las cuales se distinguen estriás transversales de cromatina, más o menos anchas y distanciadas, que recuerdan lejanamente a las estriás de la banda espectral; reconociendo en ellas los representantes de cada una de las parejas de cromosomas. Painter y sus colaboradores intentaron localizar los genes en estas estructuras relativamente gigantescas, valiéndose de los siguientes medios:

a) Rotura de los cromosomas, obtenida frecuentemente por los rayos X, que cuando sobreviene entre dos *loci* permite situarlos a un lado u otro del punto de rotura.

b) Transposición recíproca e inversión, que consiste, respectivamente, en el cambio de trozos entre cromosomas no homólogos y en la rotación de 180 grados de determinados trozos de cromosomas, que se obtienen también con rayos X.

c) Pérdida (*deletion*), anomalía cromosómica, provocable igualmente por los rayos X, que consiste en la desaparición de un trozo más o menos largo de un cromosoma; en los heterocigotes se observa que la fusión de los cromosomas homólogos es limitada a las partes normales; la región interesada por la desaparición hace defecto en uno de los cromosomas, y la correspondiente (normal) del otro permanece aislada e incluso se mantiene incurvada.

Con este método, en cuyos particulares no es posible entrar, Painter y sus colaboradores encontraron la localización de muchos genes en los cromosomas gigantes, viéndose que la seriación génica es la misma ya establecida sobre cromosomas normales por vía genética y citogénica.

Bridges propuso un sistema racional de nomenclatura de las estriás; puede decirse que los bellos experimentos de Painter, que ofrecen numerosas posibilidades de investigación aun no exploradas, abrieron una nueva era en la Citología y en la Genética.

De acuerdo con la opinión general de los genéticos de que los genes no están distribuidos de una manera uniforme en toda la longitud de los cromosomas (los mapas cromosómicos estadísticos son una prueba de ello), existen en ellos partes genéticamente más activas que otras. Entre las menos activas figuran en *Drosophila* el cromosoma Y entero (un tiempo creído genéticamente) y parte del cromosoma X. Se han encontrado (Heitz) zonas en los cromosomas que colorean más intensamente (eucromáticas), que corresponden a zonas génicamente activas, y regiones que se colorean más débilmente (heterocromáticas), que corresponden a las zonas génicamente vacías o pobres. Hay, pues, concordancia entre estructura genética y estructura citológica. El descubrimiento de la heterocromatina ha permitido, además, distinguir a los cromosomas no sólo por su forma y tamaño, sino también por la alternancia de sus zonas eu- y heterocromáticas.

Parecen coincidir todas las observaciones en que cada cromosoma posee esencialmente un filamento cromático central, enrollado en espiral, llamado cromonema; esta estructura espiral, ya observada por Brunelli en 1911 y confirmada recientemente, debe tener verosíblemente una gran importancia en la dinámica de los fenómenos mitóticos y sinápticos, que consisten fundamentalmente en torsiones y detorsiones del cromonema. Otra sustancia matriz, poco colorable, constituye inverosíblemente un eje interno y una corteza externa a la espiral. El cromonema, a su vez, consta de tantos granos de cromatina alineados (los cromómeros), que son los últimos elementos morfológicos visibles del cromosoma.

En lo que respecta a la posición de los genes en los cromosomas se puede decir que, según los experimentos de transposición, deben estar localizados en los cromómeros, lo cual no quiere decir, evidentemente, que deben identificarse con éstos; quizá, como quieren algunos, la parte cromática no tiene por sí importancia genética, sino solamente como asiento de la materia génicamente activa. Finalmente, la birrefringencia de los cromosomas indica presencia de cadena de moléculas orientadas ópticamente. Las agrupaciones de cromatina nuclear, de composición química muy compleja, estarían formadas por moléculas de ácido nucleico, en el que se formarían sales según el estado de ionización.

La herencia citoplásmica

En la teoría cromosómica se encuentran recogidos todos los hechos que abogan en favor de una preponderancia o acción absoluta

del núcleo celular en los fenómenos de herencia; los experimentos de merogonía de Boveri, encaminados a determinar la posible intervención del citoplasma en estos fenómenos, no fueron tan concluyentes que decidieran si sólo el núcleo o también el citoplasma son vectores de caracteres hereditarios; la hibridación interespecífica, asociada o no a la merogonía, constituye ciertamente uno de los mejores métodos para resolver la cuestión.

Los experimentos de Boveri consistieron fundamentalmente en lo siguiente: trató de fecundar fragmentos desprovistos de núcleos de huevos de erizo de mar con esperma de otra especie para ver si la larva que se desarrollaba poseía los caracteres de la especie materna, de la cual sólo recibía plasma, o si sólo poseía caracteres de la especie paterna, de la cual recibía núcleo. Por diversas dificultades este método no dió resultado seguro.

En los últimos años se han venido citando algunos hechos que hablan en favor de la herencia citoplásmica, esto es, de la capacidad del citoplasma de transmitir caracteres hereditarios independientemente del núcleo. Los hechos son de tres órdenes: hibridación interespecífica, hibridación interracial y merogonía híbrida. Wettstein considera que la influencia materna evidente que se observa en algunos cruces interespecíficos es debida al citoplasma contenido en el gameto femenino, creando el nombre de plasmona para los elementos hereditarios contenidos en el plasma. Goldschmidt ha realizado diversos experimentos sobre la mariposa *Lymantria*, concluyendo que en cruces interraciales se ha podido observar la existencia de una sexualidad más o menos fuerte, creyendo que esta fuerza de la sexualidad se transmite por vía materna puramente, sin influencia nuclear. Finalmente, la dirección de la escuela de Baltzer sigue el proceso de la merogonía híbrida, favoreciendo el desarrollo de los tejidos merogónicos con la transplatación sobre embriones normales; estas investigaciones, aun proseguidas por Hadorn, no han llegado a una conclusión definitiva.

Tales son algunos de los datos experimentales sobre los que se basa la cuestión de la herencia citoplásmica; son insuficientes para sacar conclusiones definitivas. No obstante, se puede establecer que toda disputa sobre la exclusividad del núcleo como vector de los factores hereditarios no puede basarse sobre el hecho de que el citoplasma sea una materia inerte y pasiva, dispuesta a recibir cualquier impulso que el núcleo quiera imprimirla.

Es evidente que el citoplasma es tan específico como el núcleo, lo cual no puede ser sólo efecto de una condición pasiva, sino fundamental para las diferencias interespecíficas. Por otro lado, el dualismo núcleo-citoplasma es sólo un fruto de nuestro análisis, no sustancial y real. El núcleo sólo puede vivir y desarrollar su actividad en su propio citoplasma, funcionando como un sistema de unidad fisiológica indivisible. Que al citoplasma corresponde una función de importancia primaria en el desarrollo y diferenciación embrionales es evidente. Para algunos autores, Brachet entre ellos, debería distinguirse la herencia general, exclusiva o primordialmente de herencia citoplásmica, y la herencia especial, bajo el control del núcleo. La primera se refiere a los caracteres más fundamentales y generales de la organización: un caballo es, por ejemplo, vertebrado, mamífero, perisodáctilo, caballo, antes de ser un caballo determinado. La segunda rige los caracteres raciales o individuales, que hacen a ese caballo ser de raza árabe, con capa torda y calzado de tres, por ejemplo.

Esta opinión ha encontrado mucho éxito; en realidad, sabemos poco para poder adoptar hipótesis sobre la localización del germen; la mayor parte de los caracteres hasta ahora estudiados dependen del núcleo, en el que están localizados genes ciertamente importantes y de estructura general, como los que determinan la ausencia o presencia de ojos, de cola, de alas, sentido de la torsión de la concha en los caracoles, etc. Esto afirma, *a priori*, que no puede admitirse de una manera concluyente la localización de los importantes caracteres generales en el citoplasma.

La dirección de la investigación ha de basarse en la variabilidad; los caracteres generales son los menos variables; si el número de patas en los caballos fuera variable, no deberíamos llamarle cuadrúpedo; si el número o la presencia de mamas fuera un detalle accesorio, no podríamos hablar de mamíferos. Por ello es sobre la variabilidad de los caracteres que debe basarse el análisis genético. Cualquiera que sea la respuesta que el futuro dé a este problema, está fuera de duda que la colaboración núcleo-citoplásmica constituye una condición esencial, y que el citoplasma tiene una especificidad propia y determinada. Puede ser que el citoplasma posea unidades hereditarias, pero lo cierto es que hasta el momento no se ha encontrado ninguna; el término de plasmona aparece, para muchos genéticos, como superfluo.

L a m u t a c i ó n

Darwin ya advirtió que las variaciones transgresivas que existen en las razas y especies no siempre son hereditarias; distinguió perfectamente la existencia de otras variaciones repentinas, aparecidas como a salto, que conocían los criadores de ganados y plantas con el nombre de *sports* o *single variations*, transmisibles a la descendencia, pero excepcionales. Las observaciones posteriores son muy conocidas; la aparición de perro pachones de patas muy cortas, del ganado ovino ancón y otras muy abundantes demostraron las bruscas variaciones que, introducidas de modo repentino, se hacían inmediatamente hereditarias.

El mérito de haber introducido el concepto de mutación para estas variaciones corresponde enteramente a De Vries, a consecuencia de sus observaciones sobre *Oenothera lamarckiana*, en la que reconoció la existencia de variaciones saltuarias e inmediatamente hereditarias, a las que dió el nombre de mutaciones; según la teoría del mutacionismo de dicho autor, las especies son ordinariamente estables y bien distintas unas de otras, sin gradación transicional. En ciertos períodos de la vida de la especie ésta pasa por fases en las que sobrevienen variaciones discontinuas y repentinas, casi explosivas, sin relación evidente con el medio ambiente y absolutamente hereditarias. Estas pueden constituir el punto de partida de razas o especies elementales y sobre ellas actúa después la selección, permitiendo la vida de las que presentan caracteres ventajosos y eliminando a los perjudiciales. De Vries atribuye el calificativo de fluctuaciones a las variaciones transgresivas no hereditarias y observadas continuamente en todos los seres vivos.

Las investigaciones de De Vries sobre *Oenothera* fueron objeto de un amplio trabajo crítico. Las conclusiones de éste parecieron no confirmar la hipótesis de De Vries, porque se demostró que dicha planta debe considerarse como un polihíbrido derivado de la mezcla de varios genotipos, de modo que lo que él interpretó como mutaciones es realmente una recombinación mendeliana de caracteres preexistentes. No obstante, el concepto de mutación introducido por De Vries puede considerarse como una de las adquisiciones más importantes de la Genética, porque se descubrieron en otras especies verdaderas mutaciones por aparición de caracteres nuevos. He aquí un ejemplo de un concepto fundado en una interpretación equivocada, pero que encontró más tarde su aplicación justa.

Morgan y su escuela han aclarado muchos conceptos sobre la mutación, descubriendo las mutaciones verdaderas, especialmente sobre *Drosophila*, en la cual se descubrieron muchas referentes a la forma, desarrollo, nerviatura de las alas; forma, estructura y color de los ojos; forma, disposición y estructura de los pelo sy cerdillas; forma, color y estructura de la cabeza, del tórax, abdomen; pigmentación del cuerpo y factores letales, como tumores malignos en las larvas, debilidad y esterilidad.

En otros animales se encontraron hechos análogos, como el ya citado de la oveja Ancón, el color y longitud del pelo de muchos mamíferos; distribución y color de las plumas en las aves; forma del cráneo, hernia cerebral, cara corta del *bulldog*, cuernos, cresta, ausencia de cuerno en los bovinos, caracteres fisiológicos, como producción cárnea o láctea, etc.

La mayor parte de las mutaciones son recesivas, aunque las hay también dominantes o intermedias; muchas de ellas influyen otros caracteres, como la vitalidad del organismo, generalmente disminuyéndola.

Las investigaciones encaminadas al análisis del proceso de la mutación espontánea reconocieron, ante todo, que la mutación se produce siempre al estado heterozigote, lo que representa un grave obstáculo para reconocerlas pronto, especialmente si son recesivas, pues entonces necesitan reunirse en doble dosis para hacerse aparentes. En cuanto a la frecuencia de las mutaciones, diversos autores, como Muller, Timofeeff-Ressovsky, Demerec, Emerson, etc., creen son del orden del 1 por 100; algunos genes son enormemente estables (0,005 por 100); otros, en cambio, son bastante lábiles, y su porcentaje es mayor del 1. Las condiciones ambientales parecen ejercer gran influencia; la temperatura, por ejemplo, tiene un efecto notable sobre la frecuencia. Según Timofeeff-Ressovsky, "la frecuencia de las mutaciones es la porcentual de las mutaciones que surgen en todos los genómenes haploides estudiados en una especie dada de células durante una determinada unidad de tiempo y a una temperatura dada, permaneciendo normales todas las demás condiciones"; esto demuestra la gran dificultad de parangonar unas frecuencias con otras, dadas las diferentes condiciones en que se verifican los experimentos.

Varios autores han intentado obtener experimentalmente las mutaciones; un colaborador de Morgan, el americano Muller, fué el que publicó primero una notable contribución a este estudio, con sus clá-

sicos experimentos de irradiación con rayos X en *Drosophila*, publicados en 1917. Actualmente estas investigaciones están en pleno desarrollo y constituyen indudablemente uno de los campos más prometedores de la Genética y de la Biología general.

La mutagénesis experimental ha proporcionado a los genéticos un formidable instrumento de trabajo, en el que destacan los nombres de Hanson, Timofeeff-Ressovsky, Patterson, etc. Con el empleo de los rayos X, Timofeeff-Ressovsky y otros han conseguido determinar mutaciones en dos sentidos opuestos, demostrando que la mutación no es un proceso destructivo del gene, sino una alteración reversible. Uno de los fenómenos más notables de estas investigaciones es la proporcionalidad directa entre la frecuencia de la mutación y las dosis de rayos usadas, y la independencia de la longitud de onda y del factor tiempo. La mayor parte de los efectos biológicos que intervienen a continuación de una aplicación de rayos no se suman si las sesiones son administradas a intervalos suficientes; sobreviene una especie de regresión, una restitución a las condiciones primitivas, que elimina, al menos parcialmente, el efecto de cada dosis. Si, por ejemplo, una dosis dada de un veneno, mortal si se administra de una sola vez, pero tolerada si se fracciona en varias dosis pequeñas, por tener tiempo el organismo de eliminar el veneno, en la mutación sobreviene el fenómeno opuesto. La mutación inducida por una dosis pequeña se adquiere definitivamente y no hay proceso de restitución; se suman con los efectos producidos por radiaciones sucesivas, de tal modo que el efecto total es el mismo que se obtendría en una sola sesión con una dosis de rayos igual a la suma de las parciales. Este comportamiento es parangonable con el que sobreviene en algunas reacciones físicas, pero no con el de las biológicas.

Un hecho importantísimo es que la frecuencia de las mutaciones es linealmente proporcional a la capacidad de ionización de las diversas dosis, independientemente de la longitud de onda de los rayos. Las radiaciones de onda corta (rayos X, rayos del radio, etc.) son capaces de desprender un electrón de los átomos con los que chocan. Cada uno de estos electrones (electrones secundarios), dotados de enorme velocidad, pueden a su vez, encontrándose con otros átomos, desprender de ellos un electrón. Este átomo, desprovisto de un electrón (esto es, de una carga negativa), permanece dotado de una carga positiva y se transforma, por tanto, en un ion positivo. Los electrones emigrantes acaban por fijarse en cualquier otro átomo, confiriéndole

una carga negativa y transformándolo, por tanto, en un ion negativo. En esto consiste, en breves palabras, el proceso de la ionización. Por radiaciones de corta longitud de onda (rayos X o γ), el número de iones producidos directamente es mensurable, según el número de iones producidos indirectamente por los electrones secundarios. El efecto físico final de las radiaciones X o γ al atravesar la materia consiste en la formación de parejas de iones: uno por cada choque de un electrón secundario con un átomo. Ahora, los átomos, convertidos en iones, esto es, cargados positiva o negativamente, tienen tendencia a neutralizar la carga respectiva, lo cual sobreviene mediante un cambio de electrones entre los átomos, de modo que éstos vuelven a ser neutros; este proceso se llama recombinación. Si los iones se encuentran al azar existe una cierta probabilidad de que se formen combinaciones distintas de la original mediante el reacoplamiento de los grupos atómicos o moléculas a base de sustancias de diversa naturaleza. El efecto de la ionización es, por último, un cambio en la constitución química.

Después de esta breve incursión en el campo de la Física, entenderemos el efecto biológico en las radiaciones y la teoría de la mutaciones elaborada en los últimos años por físicos y biólogos, especialmente por Timofeeff-Ressovsky, Zimmer y Delbrück. Según experimentos que no podemos analizar aquí, estos autores han ofrecido a la consideración de los investigadores lo que llaman "modelo" del proceso de la mutación, que puede servir de hipótesis de trabajo para ulteriores indagaciones. Un solo choque es suficiente para explicar la aparición de una mutación, entendiéndose por efecto del choque (en una cierta "región sensible" del idioplasma) la producción de un par de iones por cada electrón secundario; es lo que los físicos llaman "un átomo excitado" (átomo en el que no se ha expulsado un electrón, pero en el que un electrón tiene una órbita de rotación distinta a la suya normal). Se podría pensar entonces que "un gene consta de una molécula, o, más generalmente, de un grupo atómico, con los átomos estables ordinariamente en una cierta posición, y que la mutación consiste en un cierto desplazamiento de los átomos, seguido de las modificaciones arriba indicadas, hasta que alcanza un cierto y distinto estado de equilibrio" (Timofeeff).

Según esta teoría, los rayos corpusculares, como los catódicos o los α del radio (electrones) y los β (que son átomos del helio), por ser capaces de determinar la ionización, deben serlo de suscitar la

mutación y con la misma frecuencia, a paridad de ionización, que los X o . Esto se ha demostrado, no obstante, que en los rayos el escasísimo poder de penetración hace difícil la aplicación. La luz tiene un cierto poder ionizante, y en particular los rayos de onda más corta; en efecto, la luz ultravioleta se ha demostrado capaz de determinar mutaciones, no obstante que las dificultades experimentales sean enormes y a veces infranqueables.

La teoría de la mutación, así edificada sobre bases experimentales, es al mismo tiempo que una teoría sobre la estructura de los genes, una tentativa de análisis de la materia viva. Satisface, como todas las demás teorías genéticas, a los requisitos de las teorías físicas y constituye formidable punto de partida para el estudio de la materia viva desde el punto de vista físico.

¿Cómo puede relacionarse esta teoría con la mutación espontánea? Una primera hipótesis es que las mutaciones sean inducidas, en la Naturaleza, por las radiaciones naturales (radiactividad ambiental + rayos cósmicos). Dada la proporcionalidad de la frecuencia de las mutaciones a las dosis de rayos se han realizado cálculos por diversos autores que han demostrado que las radiaciones naturales son muy inferiores (unas mil veces) a la dosis mínima necesaria para provocar al frecuencia normal de las mutaciones.

Estas deben ser inducidas, en la Naturaleza, por otras causas. La temperatura podría aportar la energía necesaria para el desplazamiento del equilibrio de los átomos si ésta fuere la causa directa de las mutaciones. Las investigaciones de Standfuss, Fischer, Tower, Muller, Goldschmidt, Jollos, etc., han demostrado que la temperatura tiene un efecto sensible sobre la frecuencia de las mutaciones, y que al elevarse aumenta notablemente su número, aunque menos que las radiaciones. Los experimentos no se han realizado en este campo sobre material genotípicamente homogéneo y controlado, por lo que, por ahora, sólo se puede adoptar la posición de aceptar sin duda la acción de la temperatura, que ha demostrado seguir las mismas leyes que rigen para la cinética de las reacciones químicas.

Las mutaciones espontáneas podrían ser determinadas sobre todo por fluctuaciones en la energía de los átomos, que dependen ampliamente de la temperatura exterior, cuyas variaciones, al ser suficientemente grandes, pueden determinar el desplazamiento de los átomos hasta alcanzar otro estado de equilibrio. Las investigaciones se encaminan actualmente por este derrotero.

Estas investigaciones, así como las llevadas a cabo mediante el empleo de tóxicos y alcaloides, demuestran que el ambiente externo no es incapaz de actuar sobre el genotipo y de provocar ciertas variaciones hereditarias; se trata siempre de acciones directas sobre elementos germinales y no de acciones que se transmitan a través del soma. Son de reseñar los experimentos realizados actualmente provocando modificaciones patológicas en la división celular (poliploidismo, gigantismo) con el empleo de la colchicina, que en la actualidad se encuentran en su momento candente.

Determinismo sexual

El problema de la determinación del sexo es uno de los más antiguos de la Biología. En el curso de este trabajo hemos visto en Aristóteles, en Paracelso y, en general, en la obra de los biólogos de toda época surgir este problema como uno de los más fundamentales. En cada época de la historia de la Biología fué intentada la solución. No es fácil la definición de sexo y de masculinidad y femineidad. Sabemos que en los animales superiores es necesaria, en general, para la reproducción la presencia de dos células, los gametos, que difieren en muchos caracteres morfológicos y fisiológicos, procedentes de individuos distintos: el macho y la hembra. En los animales inferiores, aunque los sexos puedan no estar separados, sobrevienen en algunos momentos, al menos, de su ciclo vital, fenómenos análogos a los que sobrevienen en los animales superiores.

Aristóteles definía al sexo como sigue: "Decimos macho al animal que genera en otro ser, hembra al que genera en sí mismo." Esto sólo es cierto, al pie de la letra, en un número limitado de casos, pero puede aceptarse como una imagen gráfica de la realidad.

Varios problemas deben considerarse en lo que se refiere al modo de ser de la sexualidad; si la sexualidad se originó de seres primitivamente asexuales; si el hemafroditismo precedió en la evolución al gonocorismo (sexos separados), etc. La investigación se desarrolla hoy en las siguientes direcciones: la determinación del sexo, esto es, la causa de que un individuo pertenezca a uno u otro sexo, y la determinación de los caracteres sexuales secundarios, que determinan el diferenciamiento morfológico de los sexos, que en unión del diferenciamiento fisiológico conduce al dimorfismo sexual.

En los animales superiores, el número de machos es aproximadamente igual al de hembras; el cociente sexual es, por tanto, igual a la unidad. Influyen considerablemente en las pequeñas desviaciones de este cociente las condiciones de vida, pudiéndose establecer tres momentos en ella en los que conviene determinar dicho cociente: la concepción, el nacimiento y la madurez sexual. Se ha podido demostrar experimentalmente (King) la posibilidad de selección estirpes (de ratas) en las que el cociente sexual está muy desviado en los dos sentidos; este hecho demuestra que la constitución genética puede influenciar notablemente la relación sexual, indicio a favor de la determinación genética del sexo.

Las teorías sobre la determinación del sexo son numerosísimas en las diversas épocas. Las más antiguas eran simplistas; admitían, por ejemplo, que el sexo fuera determinado por la proveniencia del semen de la gonada masculina derecha o izquierda, de la inserción del embrión en el cuerno derecho o en el izquierdo, de la "prevalencia" del semen de un genitor con respecto al otro, de la "frigidez" de un sexo, de la edad de los progenitores, del vigor de éstos en el momento de la procreación, etc. Ninguna de ellas ha sido confirmada experimentalmente, por lo que no puede asegurárseles un valor general.

Las teorías de la determinación del sexo pueden clasificarse en tres grandes categorías: la *progámica*, que admite que el sexo está predeterminado en el huevo antes de la fecundación; la *singámica*, que afirma que se determina en el momento mismo de la fecundación; la *epigámica*, que admite que el sexo se determina después de la fecundación, durante la vida embrionaria o más tarde.

Pocos argumentos experimentales pueden citarse en favor de la teoría progámica; no obstante, en el anélido *Dinophilus* existen dos clases de huevos bien reconocibles. Los más grandes originan hembras, y los más pequeños, machos. En algunas otras especies se han podido encontrar diferencias anteriores a la fecundación entre los óvulos que originan más tarde machos o hembras, pero el significado de estos hechos es pequeño desde el punto de vista práctico, porque en la gran mayoría de los casos es imposible reconocer morfológicamente las dos clases de gametos.

En cuanto a la teoría epigámica, tendremos ocasión de hablar más tarde sobre ella.

La teoría de la determinación singámica ha obtenido gran aceptación, sobre todo después de la teoría cromosómica. El gran progreso

alcanzado en la solución del problema de la determinación del sexo ha sido debido a la creencia puesta en que el sexo estuviera determinado por factores análogos a los que determinan los demás caracteres hereditarios. La herencia del sexo se puede considerar, según tales hipótesis, como un caso de monohibridismo, admitiéndose que uno de los progenitores sea homocigótico o, por tanto, monogamético, mientras que el otro es heterocigote y, por tanto, digamético.

Otro paso fué el descubrimiento de los cromosomas sexuales, de los que ya hemos hablado anteriormente; era lógico considerar a los heterocromosomas como los determinantes del sexo a través de un sencillo y perfectamente claro mecanismo. Los experimentos sobre partenogénesis y ginadromorfismo confirmaron favorablemente la teoría cromosómica, y por considerarlos ligados a la Biología general no hacemos más que citarlos aquí. El gran número de hechos recogidos en estos últimos años a favor de la teoría cromosómica, sobre todo por la escuela de Morgan, pero también por otra multitud de investigadores, confirman la suposición de que los cromosomas X e Y (o Z y W) portan, respectivamente, los factores de la masculinidad y de la feminidad, y de que el mecanismo cromosómico resuelve completamente el problema de la determinación del sexo. No obstante, esta confirmación no aparece del todo clara; sobrevienen, como en todo fenómeno biológico, anomalías que ofrecen obstáculos a la experimentación.

La teoría cromosómica, y en particular su aplicación a la determinación del sexo, ha encontrado acérrimos opositores desde su aparición. El mecanismo cromosómico parece pecar de un simplicismo excesivo, y las teorías fisiológicas construídas sobre la teoría cromosómica (como las de Goldschmidt y la de Witschi) parecen comprometer la integridad de la misma. Las críticas no son infundadas, aunque debe reconocerse que hasta la fecha ninguna otra teoría propuesta ha conferido igual impulso a la investigación ni descubierto un número tan elevado de hechos.

Las teorías opuestas a la cromosómica, desde un punto de vista exclusivamente genético, han parti...do casi siempre del campo fisiológico. Una de ellas, la *hormónica*, ha recogido cierto favor durante algún tiempo; admite que la diferencia primordial entre los sexos es la presencia de las hormonas sexuales. Las hormonas tienen hoy día

partidarios entusiastas que propugnan que los genes de la sexualidad actúan produciendo hormonas sexuales que determinan la diferenciación del sexo. Más adelante ahondaremos sobre esta cuestión.

La teoría *metabólica* sostiene que la diferencia principal entre ambos sexos consiste en una diversidad del metabolismo. Este concepto es algo vago, aunque ciertos autores trataron de precisarlo. Geddes y Thompson sostienen que el macho es el resultado de un catabolismo preponderante; es el sexo más activo y móvil y tiende a destruirse rápidamente consumiendo sus reservas. La hembra es el resultado de un anabolismo preponderante! acumula reservas nutritivas, es más pasiva y menos móvil. Russo creyó distinguir en el conejo huevos pobres en lecitina (catabólicos) y ricos (anabólicos); los primeros originarían machos; los segundos, hembras. Inyectando en la coneja soluciones de lecitina, el autor creyó aumentar la proporción de hembras en las proles.

Riddle criticó esta teoría, señalando que la diferencia esencial entre los sexos consiste en la tasa de oxidación, mayor en el macho que en la hembra; sobre este hecho se basa la reacción química de Manoilloff para diagnóstico del sexo.

La teoría *físico-química* de Joyet-Lavergne se basa sobre interesantes experimentos que niegan la parte preponderante jugada por el núcleo en la determinación del sexo, que atribuyen a que el citoplasma aparece precozmente polarizado, poseyendo los caracteres de uno u otro sexo; esta teoría de la sexualización citoplásmica se puede resumir en dos leyes: 1.^a El valor del potencial de óxido-reducción (rH) intracelular; se trata de que en cada especie la célula polarizada en sentido femenino tiene un rH inferior al de la polarizada en sentido masculino. 2.^a La diferencia en la naturaleza y proporción de las reservas lipoideas y grasas constituye un carácter de sexualización citoplásmica; las células polarizadas en sentido femenino adquieren reservas grasas que reducen al ácido ósmico; la reserva lipoidea de las células que originarán gametos masculinos no tienen esta propiedad.

Todas estas teorías han aportado interesantes hechos al problema de la sexualidad; no hay duda de que muchos fenómenos de intersexualidad, de causa fisiológica, se pueden interpretar más fácilmente a la luz de estas teorías que a la de la cromosómica. Pero queda aún insoluble el problema del verdadero origen de las diferencias fisiológicas, y, por tanto, de la sexualidad; una conciliación entre las teorías de base morfológica, como la cromosómica, y las de base fisiológica,

parece no sólo posible, sino augurable a medida que los genes pierden su carácter misterioso y se van explicando a través de propiedades fisiológicas conocidas.

Hemos hablado antes de ginandromorfismo, no haciendo más que apuntar este nombre. Sobre tal fenómeno y, en general, sobre todos los de intersexualidad giran actualmente numerosas investigaciones que marcan otra de las directrices de trabajo en Genética. Se ha convenido, adoptando la clasificación de Goldschmidt, en denominar *ginandromorfo* a los individuos que desde su origen están constituidos por un mosaico de partes masculinas y femeninas, y en reservar el apelativo de *intersexo* a los que, comenzando su desarrollo en un sexo, lo continúan después en un sexo opuesto.

Los experimentos de dicho autor sobre *Lymantria dispar*, pacientemente realizados en diferentes razas europeas y asiáticas, han recogido toda una serie de intersexos femeninos, es decir, individuos de constitución genética femenina, más o menos transformados en machos, hasta convertirse en machos completos funcionales; y una serie de intersexos masculinos en los que sobreviene lo contrario. Deduce que cada sexo posee la potencialidad del otro, de lo que puede derivar la intersexualidad; que la determinación del sexo está ligada al juego de los cromosomas, en los que están localizados los factores determinantes de uno y otro sexo, y que en el desarrollo del huevo, para originar machos o hembras, interviene una cierta relación cuantitativa o de intensidad entre los factores M o F (machos o hembras) que se encuentran en cada individuo. Esto supone la adopción del concepto de acción cuantitativa o "valencia" de los genes sexuales. Explica después la formación de los diferentes grados de intersexualidad con la siguiente hipótesis: los factores M o F, actuando como catalizadores (andrasa y ginasa, según la nomenclatura enzimática), producirían su efecto por una serie de reacciones, cuya velocidad se puede suponer proporcional a su valencia y representar incluso con una curva. En condiciones normales, esto es, cuando el valor M-F supera un cierto límite, las dos series de reacciones no interfieren porque una se completa antes que la otra pueda manifestar su efecto. Cuando la diferencia M-F no es suficiente, la serie de las reacciones del sexo opuesto al primitivo, genético, procediendo con velocidad excesiva respecto a la otra, la alcanza y la sustituye; éste es el momento en que sobreviene la inversión, tanto más precoz cuando mayor es la aceleración de las

reacciones del factor del sexo opuesto al primero con respecto a la de éste.

Todo el razonamiento de Goldschmidt ha sido criticado basándose en que no es más que una descripción de hechos observados, expresada en términos numéricos. Como explicación es puramente teórica. La teoría, aunque en su forma es necesariamente imprecisa e hipotética en muchas de sus partes, es ingeniosa y seductora.

Otro género de causas puede determinar la formación de un inter-sexo o la inversión sexual. Los criadores de bovinos conocen bien que en la preñez gemelar, cuando los dos gemelos son de sexo opuesto, el femenino es estéril. Los ingleses han llamado a este fenómeno "freemartin", y D'Ancona, en 1938, propuso la traducción de este nombre por el de "aura", empleado por los ganaderos del Lazio. Lillier, estudiando con Tandler las condiciones de la circulación fetal en estos gemelos, observó que las membranas fetales se funden precozmente, originándose una anastomosis de sus vasos con comunicación de las circulaciones de ambos individuos. Según dichos autores, hormonas segregadas por la gonada masculina, que se desarrolla más precozmente, pasan a través de esta anastomosis al cuerpo del gemelo femenino e inhiben el diferenciamiento normal de los ovarios, sin poderlos, no obstante, transformar en testículos. En los cerdos y cobayas se han observado hechos parecidos, y también en las parabiosis de embriones de anfibios de sexo distinto que, influenciándose mutuamente, permanecen ambos estériles (Burns y Witschi).

Los recientes experimentos de Mme. Vera Dantchkoff, de Wolff y de Willier, con inyecciones de hormona femenina (Progynon) al embrión del pollo han producido la formación de intersexos o la completa inversión. Generalmente, si se suspende la inyección, el sexo original, genético, prevalece nuevamente. Dantchakoff señala el caso de un pollo, genéticamente macho, cambiado en hembra a consecuencia de la inyección hormonal, y vuelto definitivamente al sexo masculino a los diez meses de edad. Esta autora ha elaborado una técnica adaptada a la inyección de hormonas en el feto de los mamíferos, obteniendo, por acción de la hormona masculina, una parcial masculinización de los embriones femeninos.

Entramos, por tanto, en un campo que nos sitúa en una posición intermedia entre la teoría singámica y la epigámica. Aparece cierto, según la teoría cromosómica, que los gametos llevan factores sexuales que, al conjugarse en el huevo fecundado, determinan de modo geno-

típico la prevalencia de uno u otro sexo (singamia). Pero es también cierto que sobre el sexo predeterminado genotípicamente de esta manera pueden actuar procesos, fisiológicos ahora, que son capaces de determinar una desviación de esta regencia genotípica hacia el sexo opuesto (epigamia). Se ha hablado, admitiendo una fusión entre ambas teorías, de un "primer interruptor del sexo", determinado genotípicamente en los cromosomas, y de un "segundo interruptor", de naturaleza fisiológica y preferentemente endocrina; dichos mecanismos no actuarían sícronicamente, sino uno detrás de otro en el orden que se ha expuesto. Los experimentos parecen confirmar este punto de vista. La inversión del sexo observada natural o experimentalmente en animales adultos, a consecuencia de castraciones, destrucciones de glándulas sexuales, afecciones de las mismas, etc., denotan que el mecanismo íntimo de la sexualidad está aún oscuro. Debe esperarse que podamos conocer de qué modo los genes de la sexualidad desarrollan su acción. Parece verosímil (Padoa, 1938) o casi cierto (Dantchakoff, 1938) que los genes producen hormonas como las que elaboran las gonadas adultas, pero distintas a las de éstas, que serían las diferenciadoras primarias del sexo.

Es interesante, a este respecto, la aportación de Kühn a la fisiología y genética de la sexualidad; sostiene que los procesos de fecundación representan un gran espectáculo compuesto de muchas escenas, en las que actúan los principios activos más diversos: principios de atracción, de movilidad, de copulación, de conjugación, etc. La investigación de estos principios descubren horizontes totalmente nuevos, aunque sólo se hayan podido estudiar hasta ahora en animales inferiores. Atribuye a los gametos isógamos, en las especies que los poseen, reacciones coloreadas diferentes en los dos sexos, que son indicio de diferencias químicas notorias; estudia principios coloreados que atraen a los espermatozoides y son elaborados en los ovarios, relacionados químicamente con la naftalina, y que, por tanto, presentan analogías grandes con la estructura de las hormonas sexuales en los animales superiores. La atracción de los espermatozoides no es sino una parte del proceso de la fecundación. El movimiento de los flagelos gaméticos en diversas algas es debido a la producción de un principio coloreado parecido a la carotina, la crocina, capaz de actuar a diluciones enormes; esta crocina parece que desempeña un papel importante también en las fanerógamas. La copulación de estos gametos no puede realizarse sólo por la crocina, sino después de la activación de

la célula por luces azules o violetas que determinan la producción de determinados principios químicos que se diluyen en la solución ambiental; cuando la iluminación es demasiado prolongada se inactivan los gametos masculinos y femeninos, debido a que se forma el crocetil-dimentil-ester de la crocina; en la activación de los gametos masculinos y femeninos tiene decisiva importancia la proporción numérica entre las formas cis- y trans- del crocetil-dimentilester, comprobándose que en ciertos casos pueden copular gametos masculinos con masculinos y femeninos con femeninos. Se trata, en este caso, del conocido fenómeno de la sexualidad relativa, cuya discusión por Goldschmidt hemos ya descrito más arriba, y en el que las hembras débiles son machos frente a las hembras fuertes y viceversa. La sexualidad está fundada, por tanto, en las diferencias cuantitativas de los factores sexuales. La determinación del sexo, en fin, está ligada al proceso de la transmisión hereditaria genotípica, que en los organismos inferiores puede modificarse fenotípicamente por factores externos. Estos factores se diferencian de las hormonas, porque si éstas producen los caracteres sexuales secundarios, aquéllos determinan los primarios (el sexo básico). Denomina hormonas a los principios sexuales que se producen en las glándulas específicas y que ingresan en la sangre para la formación de las características sexuales y que determinan los caracteres sexuales primarios, y termonas a los que determinan el sexo en los organismos unisexuales, fijando en ellos sus caracteres sexuales primarios.

Citamos esta teoría que, como decimos anteriormente, sólo se basa en hechos observados en animales inferiores o en vegetales, porque es un exponente de las directrices actuales de la investigación, algo desorientada y necesitada de una delimitación urgente de campos.

Volvemos a citar a Dantchakoff y a Wolff como los representantes de la escuela de resultados prácticos más importantes de nuestros días en este terreno. Las investigaciones de Wolff obtuvieron resultados completamente favorables en la inversión sexual de embriones de pollo macho en hembra, mediante inyecciones de hormona masculina (andosterona de Ruzicka); las de Dantchakoff reprodujeron el fenómeno opuesto, así como también, en los mamíferos, cambiar el sexo femenino en masculino (cobaya) mediante inyecciones de androsterona Ruzicka. La semejanza de fórmulas químicas entre las diversas hormonas masculinas (derivados del colano, colesterol; androsterona, dehidroandrosterona, androstenediol; -5-androtenedioma;

-4-androstenediona, testosterona) y las femeninas (grupo de la estrona; estradiol, estriol, equilina, equilenina, abren campos dilatados a la investigación basada en la inducción de desviaciones sexuales mediante la acción de estas hormonas; la existencia de sustancias estrogénicas y la posibilidad de transformaciones intraorgánicas de unas hormonas en otras complica más aún el problema, aunque hace más posible una penetración dentro del mismo por diversos caminos.

De todos los hechos expuestos y de muchos más que no podemos recoger por falta de espacio, se deduce que no es fácil hoy edificar una teoría general sobre la sexualidad. Es ésta una serie muy compleja de fenómenos que encuentra su origen en la fecundación y en la que la investigación de las causas remotas de la diferenciación sexual se confunden con la de la razón de ser de la fecundación, para la cual se proponen muchas hipótesis genéticas y fisiológicas. Entre ellas, la mayor parte de los biólogos aprueban la siguiente: la fecundación es necesaria para que, al encontrarse dos genotipos, aumente la posibilidad de la variación. La sexualidad sería una expresión de tal necesidad. A continuación reproducimos las conclusiones de Hartmann sobre los hechos conocidos hasta ahora:

1.^a Cada individuo sexualmente diferenciado, como cada gameto sexualmente diferenciado, tiene en sí completa la potencialidad del sexo opuesto.

2.^a La determinación del sexo consiste en la inhibición de la realización de un sexo sin suprimir la potencialidad del mismo.

3.^a La determinación del sexo puede sobrevenir por efecto de factores hereditarios, genéticos e incluso mendelianos, o por efecto de causas externas al patrimonio hereditario. Al primer modo de determinación se llama, de acuerdo con la terminología genética, "determinación genotípica" (el primer interruptor de que antes hablábamos); al segundo, "determinación fenotípica" (segundo interruptor). Rara vez la realización del sexo es enteramente fenotípica o exclusivamente genética; generalmente intervienen los dos órdenes de factores, que, según las especies, alcanzan mayor o menor importancia.

4.^a En algunos organismos inferiores la sexualidad no es absoluta, sino relativa, casi como un potencial. Probablemente ésta es la primera etapa en la evolución de la sexualidad.

Genética y embriología

El estudio de los caracteres hereditarios no se agota con la determinación de su transmisión; precisamente la realización de estos

factores es lo que presenta grandes lagunas a nuestro conocimiento, que se refieren a la manera en que la unidad hereditaria, contenida en el cigoto, desarrolla el carácter que observamos en el individuo desarrollado. Existe un desconocimiento absoluto de la serie de reacciones que tienen que desarrollarse en este proceso. La Embriología y la Fisiología trabajan aquí conjuntamente con la Genética; se trata, no obstante, de una verdadera Fisiología del desarrollo, a la cual se ha dado por Haecker el nombre de Fenogenética, y por otros el de Fisiogenética o de Genética fisiológica.

La Embriología, después de una etapa de indecisión en busca de un rumbo, encontró su camino modernamente a través de Roux, Pflüger y Driesch, entre otros. Se propone en la actualidad el descubrimiento y análisis experimental de las causas que determinan la formación de las diferenciaciones orgánicas; el enlace de la Embriología y la Genética es evidente, pues aquélla comienza en donde termina ésta, es decir, en el desarrollo del cigoto. Hemos hablado antes de caracteres generales y de caracteres especiales son aquéllos los que atraen el interés del embriólogo, mientras son éstos los que sugestionan al genético. En los últimos años se señala la afinidad de los problemas de una y otra disciplina y la necesidad de estudiar los fenómenos genéticos por métodos embriológicos; la Genética se incorpora así procedimientos experimentales embriológicos, como veremos a continuación.

El óvulo, antes de la fecundación, se encuentra en un estado de inercia del que le saca el espermatozoide al penetrar en él. Una vez realizada la fecundación, en el huevo se inicia una serie de fenómenos físico y morfológicos que, procediendo sin interrupción, constituyen lo que se denoiman genéricamente con el nombre de desarrollo. Sobrevenida la fusión de los dos pronúcleos (cariogamia) se inicia la primera mitosis del núcleo diploide, originando los dos primeros blastómeros. Las mitosis, seguidas de divisiones celulares, se suceden rápidamente hasta originar cuatro, ocho, dieciséis, treinta y dos, etc., blastómeros, formándose la mórula, en el centro de la cual se delimita bien pronto una cavidad; el germen aparece ahora en el estadio de blástula. Terminado este proceso se inicia la morfogenesis, esto es, el diferenciamiento de las formas. Este proceso se inicia por lo general de modo parecido en todas las especies: con la gastrulación, invaginación de parte de la superficie externa de la blástula, con formación del ecto y endodermo; entre estas dos hojas se interpone ge-

neralmente otra tercera, el mesodermo. Comienza ahora el trabajo de construcción de los diversos órganos. El ectodermo origina en los vertebrados la epidermis y el sistema nervioso; el mesodermo, la musculatura y el esqueleto óseo, el sistema circulatorio y otros órganos internos; el endodermo, al intestino y sus derivados. Esto, en líneas esquemáticas. Los diversos órganos se originan primero como esbozos, que más tarde van adquiriendo la forma definitiva y se subdividen especializándose en sus partes. Análogamente tiene lugar el diferenciamiento histológico; las células de la blástula, casi iguales entre sí (salvo, a veces, por el volumen), van asumiendo los caracteres que distinguen a los diversos tejidos, preparando así las diversas funciones específicas que deban realizar.

El diferenciamiento es un proceso fundamental del desarrollo, y la determinación lo es de la Embriología. ¿Cuál es la fuerza que causa el efecto de que una célula, un grupo de células un área o territorio del embrión, adquiera los caracteres especiales que le hacen evolucionar en una dirección dada? En el huevo, evidentemente, está contenida la potencia de todas las partes del cuerpo. ¿Cómo se distribuyen éstas entre las diversas células, cada una de las cuales va a constituir una parte determinada del organismo?

Hemos hablado de la teoría de Weissmann, en la que intervenían determinantes que, contenidos en el núcleo del cigoto, se reparten entre las células sucesivas de modo que cada una recibía el suyo propio, con exclusión de las demás. Sólo las células de la línea germinal reciben todo el surtido de determinantes. El desarrollo consiste, por tanto, según esta teoría, en una distribución cualitativa bien regulada de los determinantes.

Roux, fundador de la mecánica del desarrollo, concibió al desarrollo como un sistema de mosaico, en el que la evolución independiente de cada fragmento está basada en la insensibilidad de cada uno de ellos al de los demás, ya sea vecino o lejano en el embrión. Esta concepción resultó insostenible, pues los estudios experimentales demostraron en ciertos casos que medio, un cuarto, un octavo de huevo, incluso un dieciseisavo, es capaz de originar en ciertas especies un embrión completo. Los experimentos de Driesch, Herlitzka, Spemann y otros comprobaron que los primeros blastómeros son capaces cada uno de vivir y de desarrollarse por separado. Los conocidos experimentos de Loeb confirmaron este punto de vista.

La teoría del desarrollo en mosaico, ingenua y simplista, ha sido abandonada casi del todo. Pero la diferenciación no es una ilusión; las células van perdiendo el carácter embrionario, no diferenciado, para adquirir paso a paso caracteres cada vez más específicos. No obstante, al mismo tiempo, las células y las áreas embrionarias van perdiendo su original omnipotencia, esto es, la capacidad de originar organismos u órganos completos, y su destino es cada vez más limitado. Por ejemplo, las células que en el desarrollo normal originaron células epidérmicas pueden, hasta un estadio determinado del desarrollo embrionario, ser trasplantadas a zonas destinadas a dar origen al sistema nervioso, y entonces producen células nerviosas. Más tarde de este momento tal desviación no sucede, y las células epidérmicas originarán siempre células epidérmicas. En este momento están determinadas de manera estable e irrevocablemente orientadas.

En algunos casos, ciertos factores localizados en diversas regiones excitan una acción directiva sobre la determinación y diferenciamiento sucesivo de otras partes. El brillante descubrimiento, realizado por Spemann, de los centros organizadores del desarrollo es un ejemplo característico. Según dicho autor, ciertos órganos se desarrollan y diferencian a consecuencia de la *inducción* realizada por otros órganos; por ejemplo, en muchos anfibios el cristalino del ojo se desarrolla a partir de la epidermis, cuando debajo de ésta se ha formado un esbozo ocular nervioso; si éste falta, el cristalino no se forma; si el esbozo se trasplanta a un territorio distinto, el cristalino se forma en la epidermis circundante al injerto, que normalmente no lo habría formado.

Las investigaciones recientes hacen probable que se trata en este caso de sustancias semejantes a las hormonas, al menos en su efecto, las cuales, difundiéndose en un tejido, provocan reacciones típicas en otros. Podemos, por estos datos, imaginarnos la complejidad del proceso del desarrollo y las estrechas relaciones existentes entre las diversas partes de un organismo en formación y cómo bajo estos problemas embriológicos late siempre un problema genético.

Resumiendo todo lo que llevamos dicho, el problema genético se vuelve embriológico y fisiológico cuando inquiere la serie de reacciones fisiológicas a través de las cuales realizan sus actividades los genes en el curso del desarrollo. La Fisiogenética está apenas en su iniciación. Su problema fundamental es éste: ¿la determinación es causada por un reparto progresivo cualitativo de los genes, según el

concepto de Weissmann? Los experimentos demuestran lo contrario; los núcleos de las primeras células embrionales, y verosíblemente de todas, conservan el surtido completo de los genes. El citoplasma tiene probablemente una gran importancia en el proceso de la determinación y diferenciación, y el destino de un blastómetro depende esencialmente de la calidad de su citoplasma; en otros términos, depende del ambiente citoplásmico la manifestación de la potencia nuclear.

Fisiología del gene

Las investigaciones recientes han intentado estudiar la variabilidad de la acción de un mismo gene en diversas condiciones, la influencia que sobre ella pueden ejercer la presencia de otros genes, etcétera, sentando la base de la fisiología del gene y prescindiendo provisionalmente de la que puede existir en los procesos intermedios entre el gene y el carácter. Aunque este campo de la investigación está sólo en sus comienzos, debemos citar algunos de los resultados principales, a modo de ejemplo. Timofeeff-Ressovsky es quien ha realizado el estudio de la mayor parte de estos fenómenos, dando una exposición sintética de los mismos, que resumiremos a continuación.

La dominancia completa de un carácter sobre otro es sólo una apariencia, no una realidad; en la práctica, en los heterozigotes hay siempre una condición intermedia entre el fenotipo dominante y el recesivo, más o menos revelable. No existe por ahora una teoría fisiológica de la dominancia, ni posibilidad de entrever un principio general capaz de prever cuál de los dos caracteres deba dominar.

Se han realizado numerosos experimentos sobre pleiotropía, como propiedad de todos los genes. La pleiotropía es la capacidad de un gene de influenciar a más de un carácter, cosa que se ha comprobado en numerosos casos y que se pretende generalizar ahora. Muchos genes tienen una acción múltiple, y probablemente todos los genes son pleiótropos (Plate) o polífenos (Timofeeff-Ressovsky). También es cierto el hecho de que el mismo fenotipo pueda ser determinado por genes diferentes. Más interesante es el hecho de que un fenotipo pueda ser determinado, además de por genes particulares, por condiciones ambientales (modificaciones), y en este caso no son hereditarios (fenocopia de Goldschmidt). La variabilidad de la manifestación de los genes puede expresarse de diversas maneras. Ante todo, el carácter puede manifestarse, en un genotipo homozigote, en todos

los individuos o en un cierto porcentaje de éstos. Esta diversa probabilidad de manifestaciones se llama "penetración" por Timofeeff-Ressovsky. Un carácter puede ser más o menos intenso; se llama este fenómeno "expresividad" por la misma autora; ésta puede variar para un mismo gene, aun en el mismo ambiente, y su variación es independiente de la variabilidad y de la penetración. También el campo de acción de un gene (o sea el carácter sobre el que ejerce su influencia) puede variar en presencia de otros genes, llamados "modificadores", los cuales pueden producir su efecto sobre la frecuencia de la manifestación (penetración) o sobre su intensidad (expresividad). En estos últimos tiempos se ha demostrado también que la posición de un gene en el genotipo tiene notable influencia sobre su acción exterior; este fenómeno, llamado "efecto de la posición", ha sido estudiado en los últimos tiempos por Dobhanszky. Este autor, así como Sturtevant y Bridges (trabajando sobre genes de *locus* conocido en cromosomas salivares de *Drosophila*), han interpretado que estas manifestaciones alteradas son un sencillo efecto de la posición, por vecindad a otros genes que normalmente no son vecinos. Cuando sobrevienen transposiciones, duplicaciones o aberraciones cromosómicas, un gene puede encontrarse en una posición distinta de la normal, quedando próximo a genes diferentes; esta relación alterada tiene una influencia neta sobre la manifestación del gene. Las investigaciones actuales son insuficientes para permitir ahora una visión general del efecto de la posición. Algunos casos observados pueden ser objeto de interpretaciones distintas, pero se puede decir, en líneas generales, que es muy verosímil que cuando sobrevenga una rotura entre dos genes A y B y otra entre dos genes C y D, de modo que se establezcan las nuevas relaciones AC y BD, los cuatro genes que se encuentran en distinta posición de la originaria adquieren propiedades fisiológicas distintas. Dobhanszky ha demostrado la gran importancia teórica de estos hechos. Ante todo, puede constituir un mecanismo de evolución, tanto como las mutaciones, y no es inverosímil que estos reacomplamientos del genoma constituyan fenómenos naturales más frecuentes de lo que se cree. Son sus palabras: "Sea el gene modificado cada vez que se cambia su posición, o sea solamente cierta transposición la que produce este efecto, lo cierto es que el cromosoma no puede ser considerado como una simple agregación de una multitud de unidades independientes. Los genes, además, no son unidades aisladas reunidas en un saco, el cro-

mosoma. El cromosoma es un sistema armónico, con arquitectura definida y constituido por genes asociados íntimamente. Un cambio de esta arquitectura produce efectos que recuerdan los de las mutaciones."

Récordemos siempre que estas investigaciones son, hasta ahora, muy incompletas y apenas iniciadas. Registrémoslas, no obstante, pues son la última palabra de la investigación más fina sobre la materia.

CONCLUSION

Damos fin con estas palabras a este ensayo, necesario para nosotros, que trata de poner al día las cuestiones relacionadas con la teoría de la herencia biológica; hemos enfocado deliberadamente el trabajo por el lado de la recopilación de hechos e hipótesis, enlazadas todas por la base creadora de la teoría. Nos fué necesario situar antes el ambiente de nuestro trabajo dentro del amplio movimiento que ha ido encauzando hasta nuestros días los conocimientos biológicos. Por ello tuvimos que remontarnos a exponer ideas, teorías y escuelas que aparentemente no tenían relación con el espíritu del trabajo, pero que ciertamente eran el árbol genealógico de una rama joven de la Biología, que hoy día posee un enorme caudal experimental. De acuerdo con la necesidad de que conozcamos los veterinarios y los biólogos en general la plasmación teórica de esta nueva rama, hemos tomado los caminos de la idea antes de que al consultar obras especiales los concreten los estudiosos en el mundo de los hechos. Deliberadamente, por tanto, evitamos la exposición de los hallazgos experimentales y la descripción fenomenológica en tanto nos fué posible, pues en algunos casos el ejemplo material es insustituible a los efectos expositivos. En nuestro archivo poseemos todos esos datos experimentales de que surgieron las hipótesis y que dieron cuerpo a las ideas teóricas. Fué en un culto a la idea y a la espiritualidad humana en el que inspiramos las líneas precedentes; el camino está abierto, pues, a los que, orientados por ese maravilloso hilo que une nuestras inteligencias con las de los biólogos contemporáneos y los que nos precedieron en años o en siglos, deseen avanzar por el campo del experimento abriéndose paso antes con la imaginación creadora.