BOLETIN N.º 12

GENETICA

SU POSICION
ENTRE LAS CIENCIAS BIOLOGICAS

JULIAN RUBIO CARDIEL

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS
ESTACION EXPERIMENTAL DE AULA DEI
ZARAGOZA

Prólogo

Al frente de este trabajo, el autor pone esta frase de RAVIN: «La Genética ha tenido un glorioso pasado, un presente atractivo, y promete tener un futuro estimulante».

Algo parecido, aunque con adjetivos más modestos, podría decirse de las actividades desarrolladas en esta Estación Experimental de Aula Dei en los campos de la Citogenética y Genética, actividades en las que tomó parte, hasta no hace mucho, el P. JULIÁN RUBIO, el autor que ahora se presenta.

El Departamento de Citogenética, y puede decirse que con él nació la Estación de Biología Experimental de Cogullada, ahora Estación Experimental de Aula Dei, surgió hace casi 30 años como un embrión del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que habría de desarrollarse en sinergismo con otras actividades de interés para la Mejora agrícola considerada bajo un amplio punto de vista. Aquellos fueron tiempos de aprendizaje, pobres de medios pero ricos de actividad y fe en el futuro, vivificados por ese espíritu animador que se llama RAMÓN ESTERUELAS, engendrador desde entonces de todos los complejos mecanismos y organizaciones ligadas actualmente con la Estación Experimental de Aula Dei.

Naturalmente, el equipo personal inicial necesitaba una adecuada información para el desarrollo de su labor de aprendizaje. Aquí es de destacar la gran labor del malogrado Prof. A. CÁMARA, de la Estação Agronómica Nacional, entonces en Sacavem (Portugal), quien con una gran visión de altas calidades humanas y amplio espíritu, suprimió cuantas barreras se presentaron para conseguir una verdadera cooperación entre nuestros dos países en el campo científico, especialmente relacionado con la agricultura, y desarrollar los embriones existentes o recién formados en Madrid y Zaragoza, con el firme soporte de ese otro gran hombre que se llamó JOSÉ MARÍA ALBAREDA.

En Sacavem se aprendió bastante de la entonces moderna ciencia Citogenética y otros aspectos científicos por muchos de los miembros de los equipos primitivos de hace 30 años. De Sacavem, a su vez, vinieron para trasvasar sus conocimientos, personas tan cualificadas como AZEVEDO COUTINHO, DUARTE DE CASTRO, A. GARDÉ y otros muchos.

La primera derivación práctica del Departamento de Citogenética de Aula Dei, fue la iniciación de los programas de mejora del maíz, con la base de los híbridos que poseía la Misión Biológica de Galicia, cuya organización práctica corrió a cargo de J. L. BLANCO, formado a su vez directamente por el Prof. CÁMARA en los aspectos de Citogenética y Genética General y por CRUZ GALLÁSTEGUI en los de Mejora y Genética del maíz.

Poco después apareció E. SÁNCHEZ-MONGE con sus cereales, quien luego de sus inicios en Sacavem se formó más profundamente en la escuela escandinava, Suecia concretamente, con MÜNTZING, LEVAN, OESTERGREN *y otros*. De allí trajo a Aula Dei un incansable trabajador de la investigación citogenética, J. H. TJIO, que introdujo profundas modificaciones en las formas de trabajo y dejó honda huella de su paso, como corresponde a un hombre de su minuciosidad, capacidad de trabajo y visión realista de los problemas científicos, todo lo cual le permitió afinar técnicas adecuadas para estudiar cariotipos y así llegar al trascendental análisis del complemento humano cromosómico, que aunque no fue realizado en el Departamento, sí lo fue cuando era jefe del mismo.

Por el Departamento pasaron becarios o investigadores que hoy son Catedráticos de Universidad o Escuela Especial, como ZARAZAGA, SÁNCHEZ-MONGE, RICO, LACADENA y ahora RUBIO. Todos ellos y otros que ocupan diversas posiciones dentro y fuera del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (ZUBELDÍA, GONZALO GIMÉNEZ...), recibieron la influencia del Departamento en mayor o menor grado, según el tiempo de su estancia y condiciones o características de la misma.

Del Departamento han salido Tesis doctorales, monografías, tesinas y artículos de diverso tipo, científico o divulgador, teórico o práctico, unos publicados en los Anales o publicaciones de Aula Dei, y otros en diversas revistas nacionales o extranjeras.

El P. JULIÁN RUBIO, de la Compañía de Jesús, es uno de los últimos que han pasado por el antiguo Departamento de Citogenética, ahora llamado de Genética y Mejora. El vino ya con una sólida preparación y durante su estancia contribuyó a incrementar el nivel científico y el prestigio del Departamento, tanto interior como exteriormente, como lo prueban, entre otras, sus intervenciones en las diversas Jornadas de Genética Luso-Españolas en que tomó parte.

Su estancia coincidió con una segunda de J. L. BLANCO y con la de la doctora ROMMEL, actualmente profesora en Alemania, su país, así como con la de la doctora SACRISTÁN, también en Alemania, con brillante papel científico, y que por entonces terminaba su Tesis doctoral salida de los fondos del Departamento.

Recientemente, J. RUBIO, tras su paso por Madrid para complementar su permanente afán de conocimientos, ha conseguido una cátedra tras brillantes ejercicios, de los que es una muestra la lección magistral que, convenientemente adaptada para su publicación, constituye este nuevo Boletín de la Estación Experimental de Aula Dei.

Aquí se pone de manifiesto la personalísima visión de los problemas genéticos que tiene el autor, debido sin duda a su formación humanística independiente de la genética.

Después de una breve introducción, en la que sitúa a la Biología dentro del complejo interés intelectual que sirve de base para actividades de aplicación práctica, encuadra definitivamente a la Genética dentro de un marco unificador de toda la amplia variedad de temas y fenómenos biológicos, sin que ello signifique negar otras posibilidades de unificación según otras perspectivas.

Desde este puesto central, hace un análisis del concepto formal de la Genética como Ciencia biológica, de la que aclara su misión y objetivos. Afirma que su enfoque específico es el más penetrante entre las ciencias biológicas, porque llega hasta las más básicas cuestiones que atañen a la característica esencial del fenómeno Vida, que es la autoreproducción, cuyo análisis se llega a hacer hoy día hasta nivel molecular, dentro de las limitaciones aún inevitables y del desconocimiento de muchas causas determinantes de fenómenos vitales.

Aparte de ello, pero siempre desde el punto de vista central y unificador, estudia las conexiones de la Genética con otras ciencias biológicas, y comienza por mostrar la perspectiva del desarrollo histórico que llegó a producir el clima adecuado para que se constituyese la Genética como Ciencia, que así puede desarrollarse mediante acción conjunta interdisciplinar. De esta manera se originan ramas o especialidades importantes, como son la Citogenética, la Genética de Poblaciones y las Genéticas Bioquímica y Molecular, a las que dedica amplios espacios, para terminar con el dedicado a la Genética del Desarrollo.

El autor acaba su exposición con un análisis de esa diversificación de campos de actuación de la Genética, diversificación que de ningún modo se opone al criterio de considerar la misma como centro unificador. Es fundamental poseer este criterio para transmitir y difundir los conocimientos genéticos, que en definitiva es la misión y tarea del profesor o educador en el tema.

Al final se da una abundante bibliografía, actualizada hasta el último momento en los aspectos más interesantes.

La lectura de esta exposición abre amplias perspectivas y manifiesta claramente la importancia de la Genética como Ciencia a la vez que incita a su estudio, tanto en su conjunto, como en alguna de sus sugestivas ramificaciones.

La Estación Experimental de Aula Dei, se complace ahora en ofrecer al lector este fruto del trabajo de uno de sus antiguos colaboradores, hoy día Catedrático de Genética en la Universidad de Oviedo.

Aula Dei, enero de 1973.

ANTONIO LORENZO ANDRÉU

Profesor de Investigación
Presidente del Comité de Publicaciones
de la Estación Experimental de Aula Dei

INDICE

	Págs.
INTRODUCCIÓN: Herencia, variación y evolución	7
I. La Genética en el conjunto de las ciencias biológicas	11
I.1. La Genética como ciencia biológica	12
I.2. Relaciones de la Genética con otras ciencias biológicas	18
II. Diversificación y unidad de la Genética	58
Bibliografía	65

Genética

Su posición entre las ciencias biológicas

por JULIAN RUBIO CARDIEL

Departamento de Genética. Facultad de Ciencias
Universidad de Oviedo

«Genetics has had a glorious past, an absorbing present, and promises to enjoy an exciting future».

A. W. RAVIN *(The Evolution of Genetics)*

INTRODUCCION: Herencia, variación y evolución.

Desde siempre el hombre, impresionado por el sorprendente y multiforme espectáculo de la vida, lo ha abordado con la típica doble actitud, raíz de toda ciencia: la curiosidad por desvelar su secreto y el afán de su aprovechamiento en beneficio del hombre. La Genética, como toda la Biología, queda también encuadrada en esas actitudes: es ciencia básica y aplicada.

En la historia de esa actitud humana frente al mundo viviente se observa una progresiva aproximación a los temas que han llegado a ser centrales en la Biología moderna porque nos suministran la comprensión de las características más radicales, y por lo mismo más universales de los seres vivientes. Comenzando en la morfología visible, detrás de cada estructura analizada en los organismos acababa por revelarse una nueva estructura de orden más general, que engloba a la primera y explica sus propiedades: a cada nivel así descubierto ha correspondido una nueva manera de considerar a los seres vivos (JACOB, 1970). El resultado ha sido superar el largo período en que fue la ciencia natural de desarrollo menos brillante precisamente por estar poco relacionadas entre sí sus ramas clásicas. La Biología llegó a ser

reconocida como una ciencia cuando comenzó a verse que los organismos vivientes podrían tener en común una historia, una organización y una capacidad de reproducción; y cuando ha sido capaz de afrontar directamente esas características comunes a todos ellos, la Biología ha adquirido madurez y consistencia interna como ciencia y el papel relevante que hoy tiene en la cultura y el porvenir humano.

Según BRONOWSKI (1956), «la ciencia no es otra cosa que la búsqueda de la unidad oculta en la variedad de la naturaleza, o más exactamente, en la variedad de nuestra experiencia». En Biología la variedad es tan amplia que ha sido lo primero que llamó la atención del hombre, observador primero y científico después; mientras que la unidad interna se le ha resistido durante muchos siglos, pese a los reiterados intentos de descifrar los enigmas centrales: naturaleza y origen de la vida, permanencia (al parecer, estable) de formas vivientes diversas y singularmente semejantes a un tiempo. Las fenecidas interpretaciones pseudocientíficas o paracientíficas fueron resultados de esos intentos. Hoy puede afirmarse que el conocimiento científico de la herencia y la evolución ha proporcionado la clave unificadora de la Biología y ha contribuido a la rápida transformación del naturalista clásico en el biólogo científico moderno.

En Biología la explicación de cualquier estructura o proceso es usualmente de dos tipos. Uno responde a las preguntas ¿cómo funciona?, ¿cuál es su base mecánica, física o química? El otro a ¿por qué surgió y se perpetúa, esto es, cuál es su génesis e historia?, ¿qué ventajas reporta a los organismos el estar dotados de dicha estructura o función? En ambas líneas de ideas, la genética y la evolución han aportado respuestas de validez más universal por haber llegado al nivel más profundo de los seres vivientes en que todos ellos son semejantes: bajo la inmensa diversidad de caracteres morfológicos y funcionales, de métodos reproductivos, de ciclos vitales, la base química y la mecánica de la transmisión hereditaria es común; y todas las formas vivientes han evolucionado según unas leyes reducibles a pocos principios básicos comunes, estando además todas entroncadas en una historia única con origen común. Y hay que subrayar que esta visión unificadora no invalida ni confunde los objetivos de la investigación biológica que incluyen tanto la búsqueda de las generalizaciones como la explicación de la variabilidad; al contrario, les da su genuino sentido al trasladarlos a ese nivel más profundo del organismo. Por eso es lógico que hoy sea normal relacionar estos tres términos: *herencia*,

variación y *evolución*. No estará de más sugerir ya desde ahora el paralelismo existente entre las propiedades de la transmisión hereditaria y el hecho evolutivo; paralelismo que justifica dicha relación.

El nombre de GENÉTICA fue propuesto por BATESON, en 1906, para la rama de la Biología que «trata de explicar las semejanzas y diferencias entre los organismos relacionados en su ascendencia», siendo por tanto sus objetivos la transmisión de propiedades y la variación de los seres vivos; y la evolución tiene su *base* en la simultaneidad de estos fenómenos de herencia y variación.

Se debe a la Genética la demostración definitiva de que la generación de los seres vivos ya no puede entenderse como la producción de un individuo «idéntico al genitor», mera «repetición del tipo parental», sino como la producción de un «semejante»; se trata de una transmisión con cierta variación, aunque lo más aparente y tradicionalmente observado en el fenómeno reproductor hubiera sido la semejanza; son los propios mecanismos hereditarios actuantes en el proceso reproductor los dotados de la peculiar propiedad de combinar constancia y flexibilidad; el mantenimiento simultáneo de semejanzas y diversidades entre los organismos es su consecuencia.

Por su parte, el hecho de la evolución representa a nivel del conjunto de los seres vivientes en el espacio y el tiempo, esa misma combinación de constancia y flexibilidad, aunque a este nivel colectivo sea más patente, y por eso sea lo tradicionalmente observado por la biología clásica, la variedad. De ahí, por un lado la larga tradición de la fijeza de las especies (dependiente de un concepto de herencia fundamentalmente carente de capacidad de flexibilidad) y por otro la esporádica pero reiterada aparición a lo largo de la historia de la «idea» de una posible transformación de las especies, intuida por otros motivos y por ello formulada en teorías más o menos simplistas. LINNEO (1707-1778) nos ofrece curiosamente ambos aspectos, al afirmar al mismo tiempo que «existen tantas especies diferentes como formas distintas fueron creadas en el origen por el Ser Infinito» y que cada especie es intermedia entre otras dos porque, según sus palabras, «la naturaleza no procede por saltos»; frase que, en su intención, niega la evolución entre especies contemporáneas, pero que subraya la gradación de las diferencias entre ellas, con lo que deja abierto el camino a una interpretación evolucionista si se las considera con perspectiva temporal, es decir, con un concepto adecuado de herencia. De ahí también que, en la última gran polémica científica sobre el tema, CUVIER (1769-1832)

mantuviera obstinadamente su posición antievolucionista a pesar de sus propios descubrimientos paleontológicos que ofrecían pruebas abundantes del hecho evolutivo; si bien es muy verosímil que en su actitud influyeran condicionamientos extracientíficos de prestigio en un ambiente social particular que no es el momento de analizar. Tanto LAMARCK en su *Philosophie Zoologique* (1809) como WALLACE y CH. DARWIN en sus comunicaciones a la *Linnaean Society* (1858), derivan sus hipótesis evolucionistas del hecho de la simultánea existencia de semejanzas y diferencias entre especies y de la transmisión hereditaria de las mismas, aunque incluso en la más acertada de las dos teorías la laguna importante siga siendo un adecuado concepto del mecanismo hereditario que cierre el círculo de relaciones que unen la herencia, la variación y la evolución (ZIMMERMANN, 1949; SIRKS y ZIRKLE, 1964).

Desde el enfoque utilitario que impulsa a la ciencia, también aparece la estrecha relación entre Genética —aplicada en este caso— y evolución en el paralelismo reflejado en el siguiente cuadro (LACADENA, 1970):

Mecanismo evolutivo	*Métodos de mejora*
Hibridación espontánea	Cruzamiento artificial
Introgresión	Retrocruzamiento
Mantenimiento de la heterocigosis	Utilización de la heterosis: líneas consanguíneas, variedades sintéticas, híbridos estructurales, selección recurrente.
Adaptación, flexibilidad	Plasticidad: variedades multilíneas
Haploidía	Haploides: inducción y utilización
Autopoliploidía	Inducción artificial de autoploides
Aloploidía	Hibridación interespecífica y duplicación cromosómica
	Extracción y construcción genómicas
	Mejora analítica
Variaciones cromosómicas estructurales	Variaciones estructurales
	Injerto cromosómico
	Recombinación génica extraespecífica
Variaciones cromosómicas numéricas	Aneuploidía
	Adición y sustitución cromosómicas
Mutación	Mutagénesis artificial
Migración	Importación de genes
Selección natural	Selección artificial

I. LA GENETICA EN EL CONJUNTO DE LAS CIENCIAS BIOLOGICAS

En el actual momento de desarrollo explosivo de la Genética es fácil percibir un consenso bastante general sobre el relevante papel que ella tiene en el conjunto de las ciencias biológicas y sus profundas interrelaciones con todas ellas (WRIGHT, 1959; RÜMKE, 1965; LEVINE, 1969, etc.). Las diferencias pueden ser de matiz o de expresión: «papel central y unificador», «la que de modo más eficiente ensambla todo el campo de la biología en una disciplina unificada que puede incluso competir con las ciencias físicas», «se encuentra a todos los niveles de complejidad del estudio de la vida y constituye el principal esqueleto interno de la biología», etc. Al ser expresiones de especialistas en Genética, pueden reflejar el entusiasmo lógico del investigador dedicado con ilusión y satisfecho de las perspectivas ya alcanzadas unas y vislumbradas otras; pero es obvio que en ningún caso se pretende establecer una jerarquía entre las disciplinas biológicas situando a la Genética en cabeza.

Sin embargo esas opiniones atribuyen al puesto de la Genética entre las ciencias biológicas un significado más profundo que el expuesto por BAKER (1965): a pesar de ser cierta su afirmación de que «el enfoque más fructífero, en cuanto a comprensión de los problemas biológicos, no se obtiene a través del punto de vista restringido de una de las muchas disciplinas biológicas, sino a la luz de todas ellas», porque los fenómenos biológicos y los organismos son entidades integradas y la diversidad de enfoques es un artificio impuesto por el modo humano de conocer, no parece correcta su conclusión de que «hemos confundido los campos de investigaciones biológicas con las *técnicas* que empleamos para analizar los problemas biológicos. Considero que «genética» es un grupo de técnicas biológicas que pueden emplearse fructuosamente para suministrar información sobre toda una serie de problemas biológicos» (subrayado del propio BAKER). Parece una excesiva depreciación de los objetivos de cada ciencia, por confusión de objetivos y técnicas.

Aun valorando la importancia de los enfoques interdisciplinares y reconociendo que es artificial (pero necesaria) toda subdivisión, creemos que se puede afirmar que la Genética ocupa hoy, por sus conceptos básicos y sus influencias, un *puesto central y unificador* en el panorama de las disciplinas biológicas tal como se nos presenta actualmente. Sin que esto signifique negar la posibilidad de concebir la bio-

logía moderna unificada desde otra perspectiva, en concreto la molecular; veremos más adelante la profunda interrelación existente entre ella y la Genética. Cabe especular sobre si el futuro nos traerá una biología en que desaparezcan los actuales compartimentos estancos; pero «si la Genética llegase alguna vez a desaparecer como disciplina separada, esto sólo será porque toda la Biología teórica haya sido unificada en un campo único, en gran parte debido a la contribución de la Genética» (WRIGHT, 1959).

Esta opinión de la Genética como centro unificador de las disciplinas biológicas se funda por una parte en el concepto formal de la Genética como ciencia y, por otra, en las conexiones de la misma con otras ciencias biológicas. Cada uno de estos dos puntos será tratado por separado.

I. 1. La Genética como ciencia biológica

Por su objeto material, la Genética no se limita a explorar una parcela, más o menos amplia, del mundo de los seres vivientes; y por su objeto formal intenta llegar a lo más profundo y radical que distingue ese mundo viviente del mundo inorgánico. Lo veremos en su concepción del individuo primero, y luego en la del fenómeno mismo de la vida. El resultado es que los conocimientos genéticos han transformado profundamente nuestra visión de la naturaleza y son, por tanto, imprescindibles y decisivos para comprender la vida en su sentido más amplio y esencial, y para orientar de modo riguroso y eficaz la acción modificadora del hombre sobre la naturaleza.

De acuerdo con la epistemología, en cualquier ciencia se trata de un planteamiento de cuestiones y una obtención de respuestas; siendo el tipo de dichas cuestiones y respuestas lo que especifica cada ciencia. Mientras otras disciplinas biológicas atienden a algunas propiedades que pueden denominarse parciales (porque o son específicas de unos u otros organismos o no abarcan al viviente en todas sus facetas) la Genética, al plantear las cuestiones básicas ha obtenido unas respuestas que por ahora se han demostrado válidas, en sus líneas esenciales, para todos los organismos y que por ello fundamentan una concepción unitaria del viviente en todas sus dimensiones.

Entre las demás ciencias biológicas unas describen el organismo

o sus estructuras, otras su desarrollo, su funcionamiento individual, o sus interacciones con otros organismos y con el medio ambiente. La Genética explica cómo ha llegado a existir ese organismo individual con todas sus peculiares características estructurales, funcionales y de comportamiento, tanto específicas como individuales perfectamente integradas en un todo armónico; cómo, en segundo lugar, llega a diferenciarse de todos los demás, incluso de sus genitores, hermanos y descendientes, adquiriendo una singularidad biológica que es la base de la variación de los organismos en el espacio y en el tiempo, es decir, de la evolución y la especiación. Todo ello queda incluido en los conceptos genéticos del genotipo y fenotipo entendidos como unidades integradas y no como mosaicos. Por otra parte, la correcta comprensión de ese binomio genotipo-fenotipo, unido por el proceso fenogenético, introduce el medio ambiente como elemento modelador del organismo. De este modo el estudio genético da una visión total del organismo, integrado en sí mismo y esencialmente relacionado con otros organismos y con el medio ambiente, en cuanto que un organismo no es sino la realización de una información heredada y su fin es transmitirla a su vez a la generación siguiente.

Se completa esa concepción del organismo individual cuando la Genética lo ve como elemento integrante de una población; aspecto que debía necesariamente surgir de la misma perspectiva genética aunque no hubiera existido en otras ramas de la biología, y cuya importancia se aprecia hoy de modo creciente (MILLER, 1964), a lo cual ha contribuido sin duda la genética de poblaciones. El resultado es un nuevo sentido, más realista, del significado y valor del individuo en biología: valor relativo, pues no es sino una plasmación entre otras muchas, todas ellas concretas y transitorias, del acervo génico de la población (o la raza, especie) que es la entidad unitaria e integrada realmente importante en la moderna biología evolucionista. Prueba de ello, aparte la limitada duración de la existencia individual frente a la permanencia de la población, es que determinados caracteres presentes en los individuos sólo tienen significado y pueden interpretarse correctamente en relación con el destino de la población, no del propio individuo (especialización funcional diversa en unos u otros individuos, la existencia misma de la sexualidad y más en general de la reproducción, los múltiples factores de comportamiento individual que intervienen en la regulación de la densidad de la población, etc.).

Hasta aquí, en nuestro intento de exponer el enfoque específico de la

Genética, hemos atendido sólo a su concepción del individuo como tal. Cabe ampliar este punto atendiendo a su concepción integral del fenómeno que llamamos Vida. Quedará así más patente que ese específico enfoque genético es el más penetrante y radical entre las ciencias biológicas, porque llega al planteamiento de las más básicas cuestiones biológicas.

Es evidente el cambio que en pocos años, muy pocos en relación con la larga historia de la preocupación humana por este problema, ha experimentado el concepto, o si se prefiere la definición (siempre operacional, por supuesto) de vida. Ante el problema de señalar propiedades esenciales y diferenciales del viviente, se ha insistido en varias de ellas según las épocas: metabolismo, crecimiento por asimilación, irritabilidad o respuesta específica, integración de las partes en el todo... Se incluía siempre también como una propiedad más, la capacidad de reproducción, pero al entenderla como mera producción de una copia era obligado precisar que se trataba de «algo» esencialmente diferente a la multiplicación o copia de los cristales. Hoy, no sólo resulta inconcebible la necesidad de tal precisión, sino que la autorreproducción ha pasado a primer plano, como la característica esencial y suficientemente definidora, de la cual derivan las demás. Autorreproducción entendida como la capacidad de autoduplicación, exacta pero con un margen de mutabilidad, de una información que se ha acumulado por selección natural, que se expresa con autodeterminación dentro de unas condiciones ambientales, y que se vuelve a transmitir. Dicha información, dotada de tales propiedades, puede explicar todo cuanto ocurre en los seres vivientes: la notable coordinación del desarrollo ontogénico hasta llegar a la integración anatómica y funcional que es el complejo sistema del organismo individual, su eficiente adaptación al ambiente y la capacidad evolutiva de las formas vivientes; es decir, tanto la estructura de los sistemas hoy vivientes como su historia; «en ambos aspectos es la reproducción el operador principal del mundo viviente: por una parte constituye un objetivo para cada organismo, por otra orienta la historia sin objetivo de los organismos» (JACOB, 1970).

En consecuencia, la autorreproducción ya no es simplemente «otro» fenómeno vital, uno más entre los varios antes citados; es la característica esencial de la vida, en que confluyen el espacio y el tiempo, el individuo y la colectividad, para dar una visión unitaria. Es la base del orden biológico, o en frase, rebuscada pero expresiva, de JACOB: «el orden de todo el orden biológico» (JACOB, 1970; LWOFF, 1962).

En comparación con los enfoques de épocas anteriores, el centro de atención se ha desplazado desde fenómenos particulares observables en cualquier individuo a la vida como fenómeno global y único en el espacio y el tiempo. Y ello se debe a la Genética, que en todas sus especialidades se apoya, como sobre pivote único, en el fenómeno de la reproducción; de ahí que lo haya analizado en profundidad y haya deducido sus consecuencias de gran alcance.

En profundidad, la Genética ha ido llevando el análisis de la reproducción hasta el nivel molecular: desde el más primitivo aforismo «todo ser viviente procede de otro ser viviente», pasando por el de la teoría celular formulado por VIRCHOW «toda célula de otra célula», hoy podríamos decir «todo gen de otro gen» o «toda molécula de ADN de otra molécula de ADN». El ácido nucleico es la verdadera unidad elemental de autoduplicación y de ella depende la reproducción celular y la organísmica. Aunque no conocemos todavía con suficiente precisión la causa última determinante de que las células entren o no en división (causa que es probablemente compleja: LARK, 1966; TEMIN, 1970) sabemos que la replicación del ADN es un prerrequisito de la división celular, es decir, que esa causa determinante última (sea cual sea) lo que induce en primer lugar es la autorreproducción del material hereditario; una vez realizada ésta (juntamente con la de los centriolos en animales o la de su equivalente posible en vegetales, que se desconoce) sabemos que de modo normal seguirá la división celular. Durante mucho tiempo los biólogos pensaron en la célula como unidad elemental de la vida, compuesta a su vez de moléculas ordinarias, no dotadas de «propiedades vivientes», pero organizadas de una manera específica que determina las propiedades que llamamos vitales. La Genética ha encontrado una entidad básica más simple y universal al mostrar que es un determinado tipo de moléculas (los ácidos nucleicos) el que está dotado de autonomía respecto a su propia especificidad y el que regula de nuevo en cada generación la producción y ensamblaje del resto de los materiales y estructura de la célula. Por ser ellos los responsables de la síntesis de proteínas, justamente reconocidas como los elementos esenciales, estructurales y funcionales, de todas las formas de vida, los ácidos nucleicos están en el centro, en los controles por decirlo así, de toda actividad vital; por eso se les puede considerar no sólo como las «unidades» genéticas, sino también como las «unidades» biológicas.

Todo lo que precede no invalida la «teoría celular» entendida co-

rrectamente como expresión de un hecho fundamental: la célula es la unidad básica de estructura y función de los seres vivos. La razón es obvia: el ácido nucleico no existe en un vacío, sino integrado en una estructura de la que depende como condición de posibilidad de realizar sus funciones (el caso extremo de los virus puede ilustrar esta idea). Por consiguiente, la célula sigue siendo la unidad básica de *organización:* pero aquí estamos tratando de la *capacidad autorreproductora,* raíz de todas las demás características vitales, y ésta se encuentra en los ácidos nucleicos; la capacidad reproductora de la célula es su consecuencia, controlada por la información genética. Por otra parte, la teoría celular se refiere a la situación que de hecho existe actualmente; y aquí estamos considerando la concepción global del fenómeno Vida, que no puede prescindir del origen de la misma, en que lo primordial no pudo ser la célula organizada (MULLER, 1926; 1966). Por último, cabe mencionar la unidad estructural de las mitocondrias, con sus estructuras internas, tales como los ribosomas y el filamento circular de ADN equivalente al de las bacterias; aunque todavía no se posee un cuerpo de doctrina suficiente sobre esos y otros orgánulos subcelulares que invalide la teoría celular como explicación de la situación de hecho existente ahora, no cabe duda que esos hallazgos dan pie a una actitud abierta a posible superación de la teoría de la célula como unidad mínima de organización vital (POLLOCK, 1969).

Al analizar el fenómeno reproducción en amplitud y alcance, la Genética ha logrado fundamentar una visión unitaria de todas las manifestaciones concretas de la vida. Por un lado, mediante su demostración de que los procesos hereditarios son, en su esencia, los mismos en todos los organismos, e interpretando las variantes que aparecen en ellos como resultado de la evolución que, desde situaciones organísmicas distintas, ha encontrado respuestas diferentes a condiciones ambientales heterogéneas; aspecto que ha dado origen a los actuales estudios sobre evolución de los sistemas genéticos (WHITE, 1954; BRYSON y VOGEL, 1965; OHNO, 1967, 1969, 1970). Por otro lado, mediante su decisiva aportación que completó la hipótesis evolucionista de DARWIN, necesitada de un concepto de herencia estabilizadora y fuente de variabilidad a la vez, que fructificó en la teoría sintética o neodarwinista de la evolución, ya firmemente establecida hoy y que ofrece la visión más unificada del mundo viviente (DOBZHANSKY, 1951 y 1970; HUXLEY, 1942; HUXLEY, HARDY y FORD, 1954; JEPSEN, MAYR y SIMPSON, 1949; MAYR,

1963; etc.). Actualmente ya no puede hablarse de teorías evolutivas sino de mecanismos genéticos del hecho evolutivo.

Otro aspecto parcial pero significativo de la influencia de la Genética en la interpretación del fenómeno vida, a través de su valoración de la autorreproducción, es el concepto actual de especie, fundamental en biología. Si revisamos definiciones de especie de autores de muy variada especialización en diferentes disciplinas biológicas veremos que coinciden en hacer hincapié en el aspecto genético (CAIN, 1954; COON, 1962; LE GROS CLARK, 1959; MAYR, 1957; SIMPSON, 1961).

Finalmente, quizás el resultado de más largo alcance de esta moderna concepción global del fenómeno vida sea el que al haberla reducido al nivel molecular ha dado fundamento científico serio a la ya antigua intuición de la unidad del mundo viviente con el inanimado. En frase de WRIGHT (1958), «al relacionar el tema antes misterioso, casi mágico, de la herencia con la química de una clase particular de macromoléculas, la Genética ha jugado también un papel importante en unificar toda la ciencia en un conjunto coherente» (ver también SCHRÖDINGER, 1944). Una consecuencia apasionante ha sido el posibilitar un replanteamiento menos especulativo y más prometedor del problema del origen de la vida, que está dando ya sus primeros frutos (EHRENSVÄRD, 1962; FLORKIN, 1960, 1966; KEOSIAN, 1965; OPARIN, 1959, 1968; SCHOFFENIELS, 1971).

La conclusión es que la vida tal como la conocemos y su evolución, no son sino las consecuencias de las propiedades del material portador de información hereditaria.

Podemos cerrar esta exposición de cómo la Genética, al analizar la característica fundamental de los organismos, ha establecido un concepto unitario de vida, con una interesante frase contenida en el artículo clásico de MENDEL. Deja éste bien claro que está por decidir «experimentalmente» si sus conclusiones son válidas para otros organismos; pero es evidente que él pensaba que lo son, pues añadía: «Entretanto podemos suponer que difícilmente puede darse una diferencia esencial, puesto que está fuera de toda duda la unidad de plan de desarrollo de la vida orgánica». Comenta DUNN (1969): «Es ésta una afirmación audaz y profética, para estar hecha en 1865. El hoy bien demostrado carácter universal de la organización de la materia viviente, basada en elementos autorreplicativos, al modo de las unidades de MENDEL, es su mejor justificación».

I. 2. Relaciones de la Genética con otras ciencias biológicas

Para el fin aquí pretendido, estas relaciones se patentizan con mayor relieve y realismo en una perspectiva histórica, que por la mera indicación de puntos o niveles de coincidencia, como ya hizo WRIGHT (1959).

La historia de la Genética, todavía relativamente corta, muestra un crecimiento notablemente rápido de esta ciencia, una de cuyas causas ha sido, sin duda, ese enfocar como objetivos propios los caracteres básicos del ser viviente; pero no lo es menos el haber nacido como ciencia en un momento en que podía plantearse esos objetivos de modo adecuado, aprovechando los frutos de otras ciencias biológicas; porque el interés humano por esos problemas es de siempre. Hay que subrayar con JACOB (1970) que lo decisivo en la historia de una ciencia no es el apercibimiento o revelación de un hecho como problema, sino el que tal hecho llegue a ser «accesible al análisis científico»; lo cual supone que existe un clima de pensamiento y conocimientos concretos presto a acoger ese hecho, enfocarlo correctamente y hacerle las oportunas preguntas. Este «modo nuevo de mirar» los hechos, que en un principio sólo excitaban sorpresa y curiosidad pero seguían inexplorados, determina que se conviertan en objeto de nuevas ciencias.

Para demostrarlo bastará exponer sólo los componentes más relevantes de ese *clima en que la genética se constituyó en ciencia,* para pasar luego a mostrar que también la perspectiva de su desarrollo histórico revela su puesto central relacionado con las demás ciencias biológicas.

La teoría sobre la «continuidad del plasma germinal» de WEISSMANN y las hipótesis sobre la herencia de H. SPENCER («unidades fisiológicas», 1863), CH. DARWIN («gémmulas», 1868), F. GALTON («estirpe», 1869) y C. VON NÄGELI («idioplasma», 1884), todas ellas incapaces de localizar esos supuestos materiales hereditarios en la célula, son muestras del interés reinante por concretar el mecanismo de la herencia, ya que sus autores procedían de los más diversos campos de la biología e incluso otras ciencias (SPENCER era un filósofo naturalista y GALTON un matemático interesado sobre todo en el estudio de las genealogías humanas).

El propio DARWIN reconoció que a su teoría le faltaba como elemento esencial un concepto adecuado de herencia y le dedicó no poco

tiempo. Por eso la teoría evolucionista y la polémica que causó, son otro factor de ese clima de interés por la herencia. Así lo revela el siguiente texto de HAECKEL «Si consideramos, como se mostrará más adelante, que la forma de cada organismo es el producto de dos diferentes factores, a saber, de las características heredadas en su propia sustancia y de su adaptación a su ambiente externo, entonces éstos se hallan distribuidos, en las células nucleadas, entre las dos diferentes sustancias de las células, de tal manera que el núcleo interior está encargado de la transmisión de los caracteres hereditarios, mientras que el plasma exterior se encarga de la conformidad, acomodación o adaptación al ambiente externo (...). Y así podemos considerar justamente al núcleo de la célula como el agente principal de la herencia, al plasma como el principio de adaptación» (SIRKS y ZIRKLE, 1964).

Esta afirmación, de 1866, contrasta además de modo claro con las otras teorías sobre la herencia, especulativas y más bien vagas, de aquellos años, y señala un camino que habían de seguir eminentes figuras.

Durante las décadas de 1870 y 1880 se acumularon datos sobre la estructura del núcleo y la división celular: en 1873, A. SCHNEIDER observa «estructuras filamentosas» durante la división del núcleo, y describe su división longitudinal, confirmada en 1880 por W. FLEMING y en 1883 por E. VAN BENEDEN; en 1885 se llega a la «*Zahlengesetz*» de C. RABL y TH. BOVERI sobre el número fijo y característico para cada especie de los que W. WALDEYER denominó en 1888 «cromosomas»; en 1883 E. VAN BENEDEN descubrió de hecho la meiosis, al notar que las células germinales de *Ascaris* contenían exactamente la mitad del número de cromosomas que las células somáticas, aunque fue WEISSMANN quien, en 1887, predijo cómo debía funcionar este mecanismo, empleando incluso los términos de división «igual» y división «reduccional»; en 1888 E. STRASBURGER comprobó el fenómeno de reducción del número de cromosomas en las plantas. Entretanto O. HERTWIG, en 1875, había demostrado la fusión de los núcleos de origen paterno y materno como proceso esencial de la fecundación, y STRASBURGER lo confirmó para las plantas en 1877. Todavía llegó más lejos esta línea de investigación citológica antes de ser redescubierto el trabajo de MENDEL: H. VON HENKIN, en 1891 y J. RÜCKERT, en 1891-1892, describieron que los cromosomas dobles de la primera de las «divisiones reduccionales» eran en realidad pares de cromosomas, sugiriendo incluso RÜCKERT, aunque dubitativamente, que cada uno de los cromosomas

que formaban el par procedía de distinto genitor, y que quizás se producía algún intercambio de material entre estos cromosomas; en 1896 escribía WILSON que «los cromómeros visibles sobre los cromosomas eran probablemente mayores que las 'unidades últimas de división', y que estas unidades deberían ser capaces de asimilación, crecimiento y división sin perder su carácter específico».

Es interesante que, a pesar de esa vigorosa corriente citológica contemporánea, el impulso al que suele atribuirse el origen de la Genética viniera desde otro punto de vista: el aportado por MENDEL. Interesante porque es fenómeno que se repite en la historia de la Genética: ésta se desarrolla y amplía sus cauces no siempre por crecimiento interno, sino a menudo por aportaciones de muy diversos orígenes, determinadas por la aparición en otras ramas de la biología de nuevas técnicas o nuevos problemas, o bien del mejor conocimiento de determinados organismos o procesos. Una consecuencia de este fenómeno es que resulte imposible (o arbitrario) el señalar un momento histórico o una personalidad concretos como «origen» de esta ciencia. Otra, más importante, es que a lo largo de toda su historia se observan no sólo cambios de énfasis en unos u otros aspectos, sino verdaderos modos nuevos y profundamente diferentes de considerar los problemas; aunque ciertamente siempre integrándose los unos en los otros de modo coherente.

Los trabajos de G. MENDEL hay que situarlos en otra línea de investigaciones sobre la herencia: la de la hibridación de vegetales, establecida como método experimental desde 1716 por C. MATHER. Los casos de segregaciones, de efectos de dominancia y recesividad, de «reaparición repentina» de caracteres hereditarios, publicados antes de 1865, son muy numerosos, aunque siempre descritos de manera rutinaria y sin atender al recuento de cada tipo segregante o sus proporciones relativas. Los nombres de T. A. KNIGHT, A. SETON, J. GOSS, A. SAGERET, C. NAUDIN y B. VERLOT merecen ser citados como los más inmediatos precursores de MENDEL. Según SIRKS y ZIRKLE (1964), la única proporción exacta de segregantes publicada antes de las de MENDEL fue la observada por J. DZIERZON en 1856, en la descendencia de abejas reinas híbridas.

Es casi seguro que MENDEL conocía el trabajo de DZIERZON, pues sabemos que él mismo realizó estudios (no publicados) sobre herencia en abejas. Se sabe también que sus experimentos con guisantes fueron comenzados en 1854, y los que presentó en su célebre comunicación

del 8 de febrero de 1865 (publicados en 1866) no son sino una parte de los mismos. Todo hace pensar que MENDEL, a lo largo de esos años, había ido madurando su teoría, por el estudio de los trabajos de sus antecesores y el análisis de sus propios resultados, hasta tener una idea clara de lo que podía esperarse en la F_1, F_2, retrocruzamientos y pruebas de segregación independiente, siempre que se escogieran e identificaran adecuadamente los caracteres y se atendiera a sus proporciones numéricas (STERN y SHERWOOD, 1966; DUNN, 1969). Sus experimentos definitivos fueron planeados y realizados expresamente para probar su teoría.

El mérito de MENDEL consistió no sólo en su poder de síntesis, al combinar los elementos particulares (ya descubiertos y descritos por sus predecesores, en parte) para establecer una teoría coherente que revelara el valor de dichos elementos cuando se les organizaba y relacionaba, sino sobre todo en su rigor científico-experimental que le llevó a aplicar métodos de probabilidades y analizar la herencia en términos cuantitativos. Mediante esa síntesis teórica de observaciones experimentales y ese tratamiento matemático, MENDEL fue el primero en proponer una explicación generalizada de la herencia en términos abstractos pero comprobable experimentalmente. Su punto esencial es concebir la herencia como transmisión de elementos o partículas que pueden adoptar formas alternativas (alelos) sin mezclarse unas con otras. Puesto que la existencia de las partículas se deducía de las relaciones numéricas entre los descendientes de híbridos, tales partículas eran en realidad símbolos o conceptos estadísticos, y las leyes que gobiernan su comportamiento eran leyes de naturaleza estadística; esto mismo les confería un carácter generalizable en principio. Este concepto estadístico de gen y no el de las presuntas unidades materiales de herencia que le precedieron (gémmulas, bióforos, etc.) es el que había de mostrarse eficaz para desarrollar la Genética.

Por otro lado, la demostración de la repartición o recombinación en los descendientes de los elementos segregantes, había de tener como consecuencia inmediata iluminar el problma de las fuentes de variabilidad necesaria para que la selección natural o artificial actúen formando nuevas variedades, razas o especies.

También DARWIN había insistido, antes que lo practicara MENDEL, en que el método correcto es el que une a la cuidadosa observación el empleo de la matemática en forma de recuento y medida de las observaciones. F. GALTON, estimulado por DARWIN, puso los fundamen-

tos de este tipo de análisis cuantitativo aplicado a la herencia y la variación en su obra de 1869, *Hereditary Genius*, y luego en forma definitiva en la de 1889, *Natural Inheritance*. Pero al centrar su interés en el hombre, esta elección del material de estudio dificultaba el establecer sobre su trabajo una doctrina general sobre la herencia o comprobar sus conclusiones mediante la experimentación. No obstante, sus obras son el primer estudio serio de la herencia en el hombre, y su método había de tener enorme influencia en el desarrollo de la escuela biométrica inglesa de investigación genética mediante métodos estadísticos.

El hecho del redescubrimiento de la obra de MENDEL en 1900, 34 años después de su publicación, por tres botánicos, el holandés DE VRIES, el alemán CORRENS y el austríaco VON TSCHERMAK, es de sobras conocido y comentado en todas las historias de la Genética (CREW, 1966; STURTEVANT, 1965; OLBY, 1965). BEADLE (1969) apunta que en lugar de redescubrimiento «*deberíamos* decir *apreciación* de su significado, pues hoy sabemos que era conocida por muchos que deberían haberla valorado correctamente, y no lo hicieron». Para nuestro intento, basta indicar por una parte, que durante el último tercio del siglo XIX, la atención de la mayoría de los biólogos estaba acaparada por la teoría evolucionista de DARWIN; y, por otra, que los elementos antes mencionados del clima científico apto para valorar en su importancia los resultados de MENDEL fueron los que en realidad determinaron la época del redescubrimiento. Al comenzar el siglo XX los progresos de la citología ya ofrecían un conocimiento sólido de los procesos de división celular y fecundación, del que se carecía en 1865; GALTON y sus discípulos (en particular K. PEARSON con su *Grammar of Science*, 1892) habían logrado demostrar la posibilidad y la utilidad de aplicar métodos matemáticos también en biología, como ya era norma en los demás campos de la ciencia; los mejoradores de plantas habían continuado experimentando en busca de una explicación de los mecanismos hereditarios, y, sobre todo, la teoría evolucionista, superada en buena parte su fase de polémica violenta y a menudo extracientífica, había logrado penetrar en el mundo científico naturalista ofreciendo una síntesis de los conocimientos biológicos ciertamente atractiva pero todavía vulnerable en el problema del origen de la variabilidad. Esa constelación de circunstancias explican que el redescubrimiento de la obra de MENDEL tuviera una resonancia espectacular, no exenta de contro-

versia, y estimulara un notable número de investigaciones que constituyen a la Genética como ciencia biológica claramente delimitada.

Como resultado de los trabajos publicados entre 1900-1903 por BATESON, BOVERI, CASTLE, CORRENS, CUENOT, DE VRIES, TSCHERMAK y otros, no sólo quedó demostrada la validez de las leyes de MENDEL en muchas especies de plantas y animales, sino que se completaron con nuevos fenómenos compatibles con ellas, como los de no-dominancia, ligamiento, interacción entre distintos pares de alelos, desviación de la segregación esperada por fecundación preferencial debida a alelos de incompatibilidad, etc. Toda la historia posterior de la Genética formal no es sino una reiterada confirmación de los principios de MENDEL por superación de aparentes excepciones que han quedado integradas en lo que hoy llamamos mendelismo, enriqueciéndolo siempre en su contenido conceptual.

Queda, pues, claro, que ya en sus orígenes la Genética es punto de confluencia de diversas ciencias biológicas. Su *desarrollo posterior* sólo interesa aquí desde ese mismo punto de vista para mostrar que ha seguido dándose ese influjo mutuo, de manera que la biología en sus diferentes ramas ha experimentado cambios de énfasis u orientación por impacto de la Genética y ésta ha venido ser un punto de referencia obligado para todas ellas; y al mismo tiempo, la Genética no puede dejar de lado prácticamente ninguna disciplina biológica, y de todas ha recibido impulso y ayudas importantes.

Para lograr esa visión parece más conveniente, para la claridad, ordenar la exposición por ciencias biológicas y especialidades de la Genética, que por estricta cronología histórica. Aun así no se puede evitar a veces el incluir aspectos de algunas ciencias cuando se está tratando de otras; ésta es la razón de que no aparezcan todas las ciencias biológicas en los epígrafes de este apartado, sino únicamente las que en su conjunción con la Genética han llegado a constituir las principales especialidades de la misma.

Citogenética

Con el redescubrimiento de las leyes de MENDEL, la *Citología* fue la primera ciencia biológica que recibió impulso en una nueva fase experimental, fruto de su unión con la Genética: la Citogenética, «ciencia híbrida que heredaba, por un lado, el punto de vista cuantitativo y

fisiológico de la Genética, y por otro el cualitativo, físico y descriptivo de la Citología» (SWANSON, 1960). Hacia 1900 se conocía la meiosis, pero se ignoraba aún su pleno sentido; aunque la predicción de WEISSMANN ya contiene la idea correcta de que el sentido del peculiar comportamiento de los cromosomas había que buscarlo en su contenido hereditario, fueron W. S. SUTTON (1903) y TH. BOVERI (1904) quienes aportaron la demostración citológica convincente de la meiosis como segregación y recombinación de pares de cromosomas homólogos, cada uno procedente de un genitor; SUTTON, basándose en datos descriptivos de la meiosis, fue el primero en notar ciertas semejanzas entre el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis, y el que se atribuía a los factores postulados por MENDEL para explicar los resultados del análisis genético. BOVERI llegó a su idea de las diferencias individuales entre cromosomas por observaciones de mitosis multipolares. La hipótesis que lleva el nombre de ambos, fue la base de la «teoría cromosómica de la herencia» que había de formular definitivamente MORGAN. En 1915, las pruebas obtenidas en cruzamientos experimentales y en estudios citológicos en *Drosophila* eran ya tales que el grupo de MORGAN, STURTEVANT, MULLER y BRIDGES escogieron como título del libro que publicaron aquel año «*The Mechanism of Mendelian Heredity*».

La teoría de MORGAN fue designada corrientemente como «teoría cromosómica de la herencia», aunque la de SUTTON y BOVERI, e incluso las más imperfectas de WEISSMANN y otros percursores merecerían igualmente esa designación tan genérica. De hecho MORGAN y su grupo, en 1915, afirman en el prólogo del mencionado libro: «No hemos hecho ninguna suposición referente a la herencia que no pueda hacerse de modo abstracto, sin que sea necesario pensar en los cromosomas como portadores de los factores mendelianos». Si aluden a ellos es porque consideran sería absurdo ignorar el evidente paralelismo y los abundantes datos que señalan a los cromosomas como portadores de dichos factores, y porque, «además como biólogos, nos interesa la herencia no primariamente como una formulación matemática, sino más bien como un problema referente a la célula, el óvulo y el espermatozoide». Sin embargo, como comenta DUNN (1969), «el interés principal de MORGAN era construir un sistema lógico coherente en sí mismo y capaz de prueba o justificación mediante análisis puramente genético». Por eso su exposición definitiva en el libro de 1926 lleva por título «*The Theory of the Gene*», y en la reformulación sumaria que hace de los

principios genéticos mendelianos ni siquiera menciona la localización de los genes en los cromosomas; su teoría se refiere a genes que pueden ser tratados como unidades abstractas igual que lo hiciera MENDEL; las observaciones citológicas siempre le parecieron sólo ayudas auxiliares, aunque necesarias para completar la descripción del sistema en que están organizados los genes, pero que no dan nueva luz sobre la naturaleza esencial del gen (DUNN, 1969). Admitiendo todas estas precisiones sobre el interés primario de las formulaciones teóricas de MORGAN, no cabe duda de que sus brillantes trabajos y los de su grupo fueron los que consolidaron la teoría cromosómica. BRIDGES pudo publicar en 1916 su artículo definitivo y titularlo sin exageración «*Proof of the Chromosome Theory of Heredity*». STURTEVANT publicó entre 1913 y 1914 los primeros mapas genéticos (los de los cuatro cromosomas de *Drosophila melanogaster)* que eran la mejor prueba de la correspondencia entre cromosomas y los grupos de ligamiento deducidos del análisis genético. MORGAN mismo propuso, como hipótesis de trabajo, para explicar la recombinación, el mecanismo de intercambio de material entre cromátidas de cromosomas homólogos, inspirándose en rudimentarias observaciones citológicas de la sinapsis hechas por JANSSENS en 1909. Esta hipótesis se mostró muy fecunda para planear experimentos y desarrollar la teoría, pues los resultados de los cruzamientos resultaron concordantes con ella, aunque su demostración citológica definitiva no podía obtenerse hasta que se lograra identificar algún par de cromosomas homólogos, distinguibles al microscopio por algún detalle estructural (CREIGHTON y MCCLINTOCK, 1931; STERN, 1931). Una vez que PAINTER mostró en 1933 que en *Drosophila melanogaster,* la secuencia de bandas observables en los cromosomas gigantes se corresponde con la secuencia de genes determinada por el método de cruzamientos, no tardaron en publicarse mapas cromosómicos, comenzando por los de BRIDGES (1935), que fueron ganando continuamente en precisión de detalles, hasta concretar la identificación de loci particulares.

Todo el desarrollo posterior de la Genética no es sino confirmación de la teoría cromosómica de la herencia. Indiquemos aquí sólo dos tipos de datos que, junto con el estudio de los cromosomas gigantes, han servido además para abrir nuevos caminos a la Citogenética. Uno es el empleo del maíz en investigaciones citogenéticas. En 1935 ya se habían identificado más de 400 loci y se había determinado en cuál de los diez cromosomas estaban localizados la mayoría de ellos (EMERSON, BEADLE y FRASER, 1935; RHOADES y MCCLINTOCK, 1935). Otro el reconocimiento

de la importancia intrínseca y posibilidades técnicas de la relación entre anomalías cromosómicas y el comportamiento genético de los grupos de ligamiento. No sólo en *Drosophila,* gracias a la fácil observación de sus cromosomas gigantes, pudieron detectarse anomalías estructurales, inversiones, translocaciones, duplicaciones y deficiencias; lo mismo pudo lograrse en el maíz, una vez que se descubrió que cada uno de sus diez cromosomas era identificable, durante el estadio paquitena, por una serie de detalles morfológicos (nudos, sucesión de cromómeros, etc.). En cuanto a anomalías numéricas, después de las hembras XXY de *Drosophila* estudiadas por BRIDGES, merecen citarse, por limitarnos a los primeros casos más clásicos, los de *Datura,* analizados por BLAKESLEE y BELLING (revisión en AVERY et alii, 1959; BURNHAM, 1962) y *Oenothera,* descubierto por DE VRIES y correctamente reinterpretado más tarde por RENNER, CLELAND y BELLING (CLELAND, 1962).

Todas esas y otras comprobaciones de la teoría cromosómica impulsaron un variado interés por los estudios citológicos; no siempre con un enfoque formal genético, pero sí suministrando técnicas y resultados muy útiles a la Genética, e incluso a veces no distinguiéndose fácilmente de los citogenéticos. Con técnicas cada vez más variadas y refinadas ha seguido contribuyendo a esclarecer la naturaleza de los cromosomas (estructura física y química) y las relaciones de esa estructura con su función y su comportamiento en la división celular (duplicación, movimientos, formación del complejo sináptico, mecanismo del sobrecruzamiento), de manera que la regularidad exacta de la mitosis y meiosis se muestra cada día más compleja y con más pleno sentido desde la perspectiva genética (trabajos recientes de BAJER, BEERMANN, BURNHAM, CALLAN, CATCHESIDE, DUPRAW, GILES, GIMÉNEZ-MARTÍN, GALL, LIMA-DE-FARIA, MAZIA, MOENS, PAINTER, RIS, RILEY, WOLFE, entre otros muchos; ver, por ejemplo, EMERSON, 1969; JOHN y LEWIS, 1965; MOSES, 1968; RIS y KUBAI, 1970; TAYLOR, 1969).

Con esa misma perspectiva ha llevado también el análisis a otros orgánulos del citoplasma, de modo que la estructura y la dinámica de los componentes celulares han ido adquiriendo relaciones con la transmisión de la información génica; en unos casos por su papel activo en la división celular, en otros por su participación en la realización de la información génica, y finalmente en algunos por su capacidad de ser portadores de información hereditaria, más o menos autónoma de la nuclear según los casos (detalladas revisiones en LIMA-DE-FARIA, 1969; MILLER, 1970; SAGER, 1972).

Esta interacción «cito-genética» ha sido además fecunda en repercusiones en otras disciplinas biológicas, como la filogenia y sistemática, la mejora genética y la medicina.

La Genética ha dado a la Citología una nueva proyección y trascendencia al relacionar las características morfológicas y funcionales de los componentes celulares, en particular los cromosomas, con los conceptos evolutivos de variabilidad, valor adaptativo, aislamiento, especiación, etc. Los trabajos abarcan desde los fenómenos de polimorfismo cromosómico (estudios de DOBZHANSKY y colaboradores, DA CUNHA, LEWONTIN, PREVOSTI, SPIESS, WALLACE, etc.; ver CARSON, 1966, 1967; DOBZHANSKY, 1970; MEYLAN, 1970) hasta los de variaciones numéricas, por aneuploidía o poliploidía, o por reorganizaciones estructurales del cariotipo (ASTAUROV, 1969; BENIRSCHKE, 1969; BUNGENBERG DE JONG, 1957; MATTHEY, 1954; KIMBER y RILEY, 1963; MÜNTZING, 1935; RAVEN y THOMPSON, 1964; TODD, 1970), todos ellos con repercusión tanto en la interpretación general de los mecanismos de la evolución como en el establecimiento de la filogenia de diversos grupos sobre datos de la cariosistemática (GRANT, 1956; JONES, 1970; WHITE, 1954, 1969; KHOSHOO, 1963; MÜNTZING, 1956; OHNO, 1969, 1970; SACHS, 1952; STEBBINS, 1950, 1966, 1970). El cariotipo ha demostrado ser un carácter diferenciador muy importante, capaz de detectar diferencias entre-poblaciones e incluso interespecíficas, siendo los fenotipos muy similares; permite establecer las relaciones entre poblaciones, especies emparentadas, o entre formas domésticas y sus formas afines naturales; en otros casos se encuentra en el cariotipo la explicación del aislamiento reproductor; o bien la clave para situar formas de dudosa o desconocida clasificación sistemática. Por todo ello los métodos cariológicos han abierto enormes posibilidades al estudio de la microevolución, al valorar el papel de los reajustes cromosómicos en las varias etapas del proceso evolutivo; aunque es cierto que no toda diferencia cromosómica entre formas puede ser tomada como prueba definitiva de novedad específica: así lo muestran las revisiones de alteraciones cromosómicas en animales domésticos y de laboratorio, y la fertilidad de híbridos entre formas que difieren en su complemento cromosómico; las diferencias deben llegar a un cierto grado, evidentemente.

Otra línea, todavía incipiente, de resultados de la interacción entre Citología y Genética es la concepción sobre el origen simbiótico de determinados orgánulos celulares, por ejemplo los cloroplastos y mitocondrias (ELLIS, 1970; SAGAN, 1967; TAYLOR, 1970).

Consecuencia paralela a esta dimensión evolutiva de la Citogenética es su importancia en la mejora, especialmente vegetal, mediante la obtención artificial de poliploides, los métodos de adición y sustitución cromosómica para introducir variación genética extra-específica, etc. (LACADENA, 1970).

En Medicina ha sido sin duda la Citogenética la especialidad genética que más pronto y más ampliamente ha influido: aunque sólo en los últimos quince años. Hasta 1956 no sólo los libros de texto, sino también los investigadores (ANDRES y VOGEL, BEAMS, KING, KEMP, KOLLER, SACHS...) aceptan y repiten la conclusión a que PAINTER, descubridor del cromosoma Y, llegó en 1923 de que los cromosomas del hombre son 48 (23 parejas autosómicas y una sexual), siguiendo a WINIWATER con la sola adición del cromosoma Y. Empleando nuevas técnicas de cultivo de tejidos y choque hipotónico, TJIO y LEVAN (1956) observan 265 mitosis en cultivo de células de pulmón de embrión y establecen el número cromosómico en $2n = 46$, confirmado definitivamente pocos meses más tarde por FORD y HAMERTON (1956) en observaciones de células germinales (espermatocitos I) obtenidas directamente de túbulos recién seccionados. Es instructivo reflexionar que los trabajos anteriores parecen haber estado influenciados por el deseo de armonizar las propias observaciones de sus autores con las publicaciones precedentes, y que este sacrificio al principio de autoridad permitió que un error perdurase durante más de treinta años; esta actitud pudo darse en PAINTER, que reconoce que «en las placas ecuatoriales más claras estudiadas hasta ahora solamente se encuentran 46 cromosomas», y es la que indican TJIO y LEVAN al referirse a las observaciones de MELANDER, MELANDER y KULLANER: éstos, al estudiar, en 1956, mitosis de células hepáticas de embriones humanos y encontrar en ellas con gran regularidad sólo 46 cromosomas, abandonaron temporalmente sus investigaciones porque no conseguían encontrar en su material de estudio los 48 cromosomas generalmente admitidos. Por la notable constancia del cariotipo humano y la relativa facilidad de individualizar sus parejas, pronto aparecieron diferentes clasificaciones empleadas en diversos laboratorios; hasta que en junio de 1960 el grupo de especialistas reunidos en Denver llegaba a la clasificación internacional que, sin ser perfecta, es la hoy universalmente admitida. Pero ni la reunión de Denver ni la de Londres en 1963 lograron establecer el criterio morfológico capaz de identificar uno a uno todos los cromosomas. AL-AISH (1969, 1970) ha propuesto una nueva clasificación, basada en varios cri-

terios, que podría facilitar la caracterización individual de los cromosomas de los grupos III y IV de Denver. Las más recientes técnicas, de fluorescencia secundaria por quinacrinas y de bandeo de cromosomas, también han dado ya resultados positivos en la identificación de algunos cromosomas o segmentos de los mismos; pero todavía no es posible diferenciar individualmente con certeza todos los componentes del cariotipo humano.

El estudio sistemático del cariotipo humano, además de confirmar el descubrimiento de TJIO y LEVAN, condujo al hallazgo de las anomalías cromosómicas; la primera bien establecida fue la trisomía 21 (LEJEUNE *et alii*, 1959) y a pocos días de diferencia el determinismo XXY del síndrome de Klinefelter (JACOBS y STRONG, 1959). Mencionemos de paso que el proceso del descubrimiento de la trisomía 21 es un modelo de progreso en el conocimiento científico: partiendo de un síndrome clínico y analizando la frecuencia de su aparición se llegó a la hipótesis de que se trataba de una anomalía cromosómica, hipótesis inspirada en casos de anomalías conocidos en otros organismos, y confirmada por la observación del cromosoma supernumerario y su identificación (TURPIN y LEJEUNE, 1965).

El desarrollo de la patología cromosómica en el hombre se inició a un ritmo espectacular, pues en menos de un año ya se habían descubierto también los otros dos tipos más frecuentes junto con los ya citados: la haploidía X del síndrome de Turner (FORD *et alii*, 1959), y el síndrome triplo-X (JACOBS *et alii*, 1959); así como el primer caso de translocación (TURPIN *et alii*, 1959). En los dos años siguientes se identificaron las trisomías 13 y 18, las diversas combinaciones de cromosomas sexuales (desde XY hasta XXXXY y desde XX hasta XXXX), así como numerosos casos de translocaciones, deleciones, etc. En total, en diez años, se han descrito más de 100 tipos diferentes de anomalías cromosómicas; y merece subrayarse que si los primeros correspondían a síndromes ya bien conocidos clínicamente, la investigación citogenética ha dado a conocer luego muchas anomalías asociadas con síndromes previamente ignorados (por ejemplo, las de las trisomías 13-15 y 18) (TURPIN y LEJEUNE, 1965).

En opinión de CARR (1969), el caos de la citogenética clínica, debido a una incesante aparición de artículos a menudo dedicados a un solo caso, parece haberse disipado lo suficiente para permitir una prognosis de los individuos posibles pacientes, para relacionar unas anomalías con otras y para predecir efectos generales de un particular desorden.

Parece improbable que en el futuro se descubran muchos síndromes nuevos, claramente definidos; los nuevos síndromes estarán basados, verosímilmente, en una constelación de signos de creciente sutilidad, ya que los que tienen rasgos llamativos probablemente han sido ya reconocidos.

Por todo ello la citogenética humana orienta actualmente sus investigaciones en otras direcciones: las relaciones entre anomalías cromosómicas y abortos espontáneos (CARR, 1969; WALKER, 1969; FREIRE-MAIA, 1970); las consecuencias para la descendencia de las translocaciones equilibradas, de las cuales sólo se conocen las de mayor tamaño; las relaciones con problemas de comportamiento como es el caso hoy en boga del síndrome XYY y la criminalidad de los afectados (HELLER, 1969; VALENTINE, 1969). Otras direcciones importantes, apenas iniciadas, son el estudio de la variabilidad del cariotipo en muestras de individuos normales (KJESSLER, 1966), los intentos de localización de genes específicos en determinados cromosomas, bien mediante el estudio de las anomalías cromosómicas (BENDER *et alii*, 1967; BENDER y BURCKHARDT, 1970), bien mediante métodos de hibridación y fusión celular por la particularidad, observada en heterocariontes específicos en que entran células humanas, de irse perdiendo paulatinamente los cromosomas humanos en sucesivas divisiones mitóticas (HARRIS, 1970).

Genética de poblaciones

También en el desarrollo de la *Genética de poblaciones* encontramos la confluencia de diversas disciplinas biológicas; las consecuencias son la variedad de enfoques de esta especialidad genética y su contribución a la actual situación de dichas ciencias.

La introducción de la perspectiva de población en Genética tuvo lugar realmente cuando de modo independiente HARDY y WEINBERG, en 1908, formularon la ley que lleva su nombre, resolviendo un problema planteado por K. PEARSON en 1904. Resulta sorprendente que esto no ocurriera inmediatamente después del redescubrimiento de las leyes de MENDEL, pues dicha ley no es sino un corolario del álgebra simple de la segregación mendeliana; pero todavía lo es más que se tardara aún bastantes años en valorar el significado biológico de esa nueva perspectiva (WALLACE, 1968). La Genética siguió ampliando sus conocimientos analíticos y sus conceptos biológicos empleando las que LI (1961) ha

llamado «leyes familiares», sin pasar a las «leyes populacionales», pese a la trascendencia de estas últimas para la teoría evolutiva sometida en aquel momento a fuertes discusiones. Quizás, como se ha sugerido, fuera la oposición entre los llamados mendelianos (genetistas experimentales) y los darwinistas (naturalistas evolucionistas) durante los primeros lustros del siglo lo que retrasó la elaboración de una Genética de poblaciones teórico-experimental.

Aunque el empleo en Biología de métodos matemáticos, de probabilidad y estadística, es anterior, como ya se ha indicado, al redescubrimiento de las leyes de MENDEL, fue en una serie de trabajos de R. A. FISHER, J. B. S. HALDANE y S. WRIGHT, entre los años 1918 y 1926, donde se dio la orientación y se concretaron los principales problemas genéticos a nivel de población; trabajos que culminaron en las tres obras fundamentales y clásicas de carácter sistemático: FISHER (1930), WRIGHT (1931) y HALDANE (1932). Puede parecer que los inicios de la Genética de poblaciones contrastan notablemente con los de otras especialidades de Genética por deberse a la formulación de principios teóricos fundamentales, más que a observaciones experimentales. Pero en realidad lo que impulsó a los mencionados autores a ese planteamiento teórico fue el considerar esencial para la teoría evolucionista el tratamiento genético de sus problemas, para lo cual combinaron las ideas de Darwin sobre selección natural con los conceptos genéticos de segregación, mutación, hibridación, y con las consecuencias del azar en poblaciones finitas. También el trabajo empírico de mejoradores de animales y plantas les sugirió el generalizar los conceptos genéticos a poblaciones de genotipos (SPIESS, 1968).

Ahora bien, en las tres obras citadas, se trata de una teoría matemática centrada sobre todo en las frecuencias de genes individuales y el ritmo de su sustitución por otros. En ella las poblaciones son consideradas meramente como sistemas de genes sujetos a ciertas presiones y condiciones que representan los factores evolutivos, pero definidos más conceptual que biológicamente; de ahí el predominio de modelos matemáticos, obligadamente simplificados respecto a la realidad biológica que son las poblaciones. Todo lo cual no resta valor, en modo alguno, a las múltiples e importantes aportaciones positivas que ese enfoque supuso, de las cuales no fue la menor el «cambiar de manera sutil el modo de pensar acerca de los factores genéticos mismos y de los procesos genéticos en la evolución» (MAYR, 1963). Pero no cabe duda de que, como conjunto, la teoría presentaba limitaciones y deficiencias

que pronto habían de quedar patentes por el trabajo de los genetistas experimentales de poblaciones y los sistemáticos de poblaciones.

Los estudios de CHETVERIKOV, DUBININ y TIMOFEEFF-RESSOVSKY, a partir de 1925, sobre poblaciones naturales, inician una nueva etapa en la Genética de poblaciones; etapa descriptiva y experimental, basada en estudios de campo y laboratorio, y hoy muy ampliada gracias a numerosos investigadores.

Desde el principio de esta nueva etapa la Genética de poblaciones enlazó de modo más realista y cooperativo con otras ciencias cuyo objeto son también las poblaciones (Sistemática, Filogenia e incluso Paleontología), produciendo las primeras interpretaciones sintéticas de la evolución, en que se evidencia el mutuo influjo entre la Genética y esas otras ciencias (DOBZHANSKY, 1951; HUXLEY, 1942; HUXLEY, HARDY y FORD, 1954; JEPSEN, MAYR y SIMPSON, 1949). Por ejemplo la «nueva sistemática» no consiste sino en replantearla sobre bases genéticas, sobre todo a nivel de especie y categorías inferiores: desde las diferencias cariotípicas hasta los criterios de aislamiento que favorecen la diferenciación, o los mecanismos genéticos de superación de las barreras interespecíficas. La repercusión alcanzó al concepto mismo de especie, al demostrarse que las diferencias entre especies no son esencialmente distintas de las intraespecíficas, y son de origen genético.

Simultáneamente, el volumen adquirido por los trabajos experimentales ha servido para acumular datos sobre la estructura y dinámica reales de las poblaciones (polimorfismos morfológicos, bioquímicos o cromosómicos, sus causas y sus relaciones con el valor adaptativo; consecuencias de los varios tipos de selección, ya que «selección natural» ha resultado un término genérico para procesos de diverso significado biológico; efectos de la migración o la deriva genética; análisis de los componentes del valor adaptativo; origen experimental de aislamiento reproductor, etc.); datos que permiten comprobar la idoneidad de la teoría matemática o precisarla. Además ha descubierto fenómenos nuevos no previstos que han estimulado la búsqueda de los correspondientes modelos teóricos. De este modo ambas facetas de la Genética de poblaciones han progresado con resultados no despreciables (revisión en LEWONTIN, 1967; SPIESS, 1968).

Es cierto, sin embargo, hablando en general, que la teoría ha progresado más y de modo más coherente llegando a constituir un cuerpo de conceptos, leyes, modelos y métodos bien definidos (CROW y KIMURA, 1970; KOJIMA, 1970, donde están tratados los principales temas en cola-

boraciones de casi todos los autores más representativos: WRIGHT, CROW, LI, KIMURA, LEWONTIN, COCKERMANN, A. ROBERTSON, KOJIMA, SVED, etcétera). En cambio, la rama experimental todavía da la impresión de dispersión y falta de síntesis de una ciencia incipiente, en el sentido de que las poblaciones han revelado situaciones específicas rara vez asimilables exactamente unas a otras, y en general bastante más complejas que las previstas en teoría; como muestra de esta complejidad y sutileza puede servir la dificultad de estimar con precisión en las poblaciones los equivalentes reales de los parámetros empleados en los modelos teóricos: «casi nunca han sido medidos todos los factores pertinentes con el grado de certeza necesario para explicar una situación natural» (LEWONTIN, 1967; ver también BROWER *et alii*, 1967).

Hay que notar, sin embargo, un resultado positivo y prometedor de este reconocimiento de la amplia «zona en blanco» existente entre la teoría y la abundante información acumulada mediante la observación y el experimento: la aparición de la «*Genética Ecológica*». LERNER podía afirmar, en el XI Congreso Internacional de La Haya, que el término estaba «in statu nascendi» y que habían sido inútiles sus intentos de establecer el momento en que apareció en la literatura genética. Asimismo que, en esta orientación moderna de la Genética de poblaciones, no se trata solamente de que ésta comparte con la *Ecología*, como objetos materiales, por ejemplo el hecho de la adaptación organismo-ambiente o el considerar a los organismos como integrantes de la unidad superior que es la población. Ni tampoco de realizar una combinación de datos de ambas ciencias: la Genética de poblaciones siempre necesita hechos descritos por la Ecología, unas veces para interpretarlos, otras para basar en ellos la comprobación de la efectividad de los modelos sobre la acción de los mecanismos genéticos (por ejemplo, el dato del tamaño de las poblaciones y sus variaciones, periódicas o no, es imprescindible para valorar la importancia relativa de la deriva genética en la evolución de las poblaciones). Se trata de una síntesis que posea una metodología específica y afronte cuestiones nuevas, al menos en el sentido de que es a la luz de ambas ciencias cuando adquiren su propio sentido y son susceptibles de planteamiento correcto y solución.

Ya WRIGHT (1958) había aludido a la necesidad de atender a los niveles fisiológico y de desarrollo y a las implicaciones de las estructuras populacionales y las relaciones ecológicas. ROBERTSON (1960), empleando ya el término, al estudiar interacciones genotipo-ambiente en

un experimento típico de selección en diferentes ambientes, llega a la conclusión de que hay que relacionar la variación a nivel fenotípico y la respuesta a la selección con las características fisiológicas.

SHEPPARD (1958) emplea también el término como título de un capítulo del libro en que se refiere a los factores genéticos que afectan a la densidad, tamaño, dispersión, etc., de la población. Y FORD (1964) sintetiza bajo ese título sus amplios estudios y los de sus colaboradores sobre poblaciones naturales; aunque puede discutirse si todo el libro responde a la significación actual del término. Lo mismo puede decirse del reciente volumen-homenaje a FORD (CREED, 1971).

Es cierto que el término «Genética Ecológica» no está definido con precisión (ni quizás sea demasiado importante el lograrlo) y que cubre aspectos muy diversos. Entre otros, además de los mencionados, los de migración, masiva o individual, genéticamente controlada y su relación con la densidad (SAKAI *et alii*, 1958; NARISE, 1962, 1966, 1968); regulación del tamaño de las poblaciones por factores genéticos o de otro tipo y sus consecuencias (HALDANE, 1956; CHITTY, 1957; MILNE, 1957, y otros); variaciones de la eficacia biológica o el coeficiente de selección de un genotipo en función de su frecuencia relativa (SOKAL y KARTEN, 1964; y los numerosos trabajos de EHRMAN, PETIT, los SPIESS y otros en *Drosophila*: referencias en SPIESS y SPIESS, 1969; DOBZHANSKY, 1970), y en relación con los fenómenos del ciclo vital de los organismos (COLE, 1954; MURDOCH, 1966; MURPHY, 1968; ANDERSON y KING, 1970; GADGIL y BOSSERT, 1970, etc.); las relaciones de la variabilidad genética de las poblaciones no con una característica particular del ambiente físico, sino más bien con éste como un conjunto tipificable (HOENISBERG *et alii*, 1969; PRESSICK, 1968), y finalmente todos los referentes a interacciones (sobre todo interespecíficas) entre componentes de un ecosistema, bien se trate de competencia, facilitación, interferencia o co-adaptación (MATHER, 1961; PIMENTEL, 1965; LERNER y HO, 1961; DAWSON y LERNER, 1962; HARPER, 1965; AYALA, 1970; DARNELL, 1970).

Pero no es menos cierto que en este encuentro de la Genética de poblaciones y la Ecología están surgiendo elementos conceptuales y metodológicos no discernibles claramente en ninguna de ellas por separado (LERNER, 1965), y que este tipo de estudios está recibiendo creciente atención, como demuestran los recientes simposios editados por BAKER y STEBBINS (1965) y LEWONTIN (1968), así como varias de las contribuciones a los tres volúmenes de *Evolutionary Biology* (DOBZHANSKY, HECHT y STEERE, 1967-1969) y al suplemento editado por HECHT y STEERE

(1970). Por parte de los ecólogos, ANDREWARTHA y BIRCH (1954), BIRCH (1960), EHRLICH y HOLM (1962), CONNELL, MERTZ y MURDOCH (1970) han insistido en la necesidad de llegar a una «biología de poblaciones» unificada por la compenetración de estas dos ciencias.

Es obvio que si la larga tradición de mejora animal y vegetal, basada en observaciones empíricas, dio pie al planteamiento científico de la Genética de poblaciones, este último haya repercutido beneficiosamente en la mejora, convirtiéndola de arte práctica en ciencia. Los problemas con que se enfrenta la mejora son siempre a nivel de poblaciones: tanto si se trata de asegurar caracteres útiles controlados por uno o pocos genes mendelianos, o del aprovechamiento de mutaciones inducidas, como especialmente en el caso más frecuente de los caracteres poligénicos como son la mayoría de los importantes desde el punto de vista económico.

Como ya queda indicado, la mejora genética imita los procesos evolutivos naturales, aprovechando la variabilidad para sus fines, que de modo general son «la adaptación genética a los componentes físicos, biológicos, técnicos, económicos y sociales del ambiente en cada caso» (FRANKEL, 1969). Algunos ejemplos de esa gama de objetivos son: la adaptación de variedades o especies a nuevas áreas de cultivo (trigo en los países nórdicos, algodón en España); mejorar características agronómicas o zootécnicas que permitan el empleo de técnicas especializadas asequibles (variedades enanas de sorgo o de remolacha monogermen, o razas de vaca lecheras con buena conformación de pezones, que permitan la mecanización de los trabajos de explotación); control de las consecuencias que los sistemas de mejora tienen en el ambiente y en el conjunto del ecosistema (en los actuales niveles altos de densidad del trigo, un áfido, antes insignificante, ha encontrado un nicho ecológico favorable que ha exigido el empleo de pesticidas (BORLAUG, 1965).

Según se trate de mejora vegetal o animal, pueden ser más útiles unos u otros temas de Genética de poblaciones. Baste indicar que la selección, con sus múltiples refinamientos actuales en cuanto a tipos, intensidad, relación del tamaño de la población y la intensidad de la selección con el ritmo y duración de la respuesta, elaboración de índices de selección para selección simultánea de varios caracteres, etc., es hoy de aplicación continua en la mejora. Con ella se combinan los conocimientos sobre efectos peculiares de los diversos sistemas de cruzamiento, análisis de los componentes de la varianza y de la heredabilidad, obtención de híbridos y de líneas con heterosis, incremento de la varia-

bilidad aprovechable mediante cruzamientos entre tipos o variedades diferentes, etc. Dar una idea de la amplitud alcanzada por el desarrollo teórico y práctico de esta especialidad citando los nombres de investigadores que han contribuido al mismo, sería interminable. Quizás sea igualmente significativo en ese sentido, y mucho más en otros sentidos de trascendencia humana de la Genética y sus logros, el que N. E. BORLAUG haya recibido en 1970 el Premio Nobel de la Paz. Su conferencia en el III Simposio Internacional de Genética del Trigo (Canberra, 1968) es de antología y lectura obligada para todo genetista; junto a los éxitos obtenidos en Méjico, Pakistán e India, impresionan también su análisis realista del conjunto de factores implicados en esa revolución agrícola y las repercusiones que ésta tiene en las actitudes psicológicas tanto de los campesinos como de los políticos, sus ideas concretas sobre una planificación eficaz que gane la carrera al tiempo frente a la amenaza del hambre por crecimiento de la población, y sus convicciones sobre la actitud necesaria en el científico que quiera cumplir su tarea en el mundo moderno (BORLAUG, 1968).

Merece destacarse, por último, la repercusión de la Genética de poblaciones en la Antropología (CAVALLI-SFORZA y BODMER, 1971). Aunque es claro que el estudio de las poblaciones humanas presenta peculiares obstáculos (que la teoría ha tratado de salvar mediante métodos matemáticos especiales), también lo es que en ningún otro organismo se realizan de continuo tan cuidadosas observaciones por expertos de muy diversas disciplinas interesadas en el hombre, ni se conservan registros históricos tan exactos. Por ello, además de numerosas investigaciones sobre los temas usuales en Genética de poblaciones que han convertido la Antropología, en buena parte, en «estudio de la variación humana», desde hace algunos años abundan los estudios sobre estructura de las poblaciones humanas (como lo muestra, por ejemplo, su número en el último Congreso Internacional de Genética, Tokio); tema por otra parte que interesa a las ciencias sociales. En dichos trabajos se analizan factores como proporción de endogamia y sus causas (geográficas, culturales o incluso genéticas), intensidad y selectividad de la migración, variaciones en las tasas de mortalidad y fertilidad, etc., y sus consecuencias en términos de frecuencias génicas y genotípicas (YASUDA y MORTON, 1967; SCHULL y MACCLUER, 1968; MORTON, 1969). Revisten especial interés las investigaciones de comunidades más o menos aisladas, bien naturales, bien formadas como subgrupos en las grandes aglomeraciones, así como los efectos de mezclas raciales (GOLDSCHMIDT, 1963;

NEEL *et alii*, 1964; KRIEGER *et alii*, 1965; MORTON, CHUNG y MI, 1966; STEINBERG *et alii*, 1967; CAVALLI-SFORZA, 1969; REED, 1969).

Es obvia la importancia de todos estos trabajos, no sólo para el conocimiento de la actual humanidad, sino también para intentar reconstruir el pasado (CAVALLI-SFORZA y EDWARDS, 1964; CAVALLI-SFORZA *et alii*, 1964; DOBZHANSKY, 1969, y otros) y para hacer predicciones sobre el futuro biológico de la especie humana. Aunque ciertamente el primero de estos tres objetivos es, con mucha diferencia, el más asequible por ahora, hay que destacar la trascendencia del tercero y la urgencia de plantearlo en términos correctos, teniendo en cuenta otros criterios además del biológico al señalar los objetivos y los medios de lograrlos (HUXLEY, 1963; MULLER, 1963, 1967; HALDANE, 1965; SONNEBORN, 1965, 1969; PFÄNDLER, 1969, entre otros muchos), así como de intensificar las investigaciones sobre el mismo.

En esta línea se orientan, por ejemplo, estudios particulares sobre efectos de radiaciones y otros agentes mutagénicos presentes en el moderno ambiente humano (FISHBEIN, FLAMM y FALK, 1970; VOGEL y RÖHRBORN, 1970; SUTTON y HARRIS, 1972), sobre cambios ambientales de todo tipo, incluidos los culturales, o cambios de costumbres que afectan al sistema reproductor en todos sus aspectos y a la estructura genética de la población (MATSUNAGA, 1966; KIRK, 1968; NEEL, 1969; y citados en párrafos anteriores).

Genética y Bioquímica

Las relaciones entre ambas ciencias se han producido sobre todo a dos niveles suficientemente distinguibles: fenogenética por un lado, y estructura y funciones primarias del material genético por otro.

Teniendo en cuenta que la moderna *Fisiología*, en muchos aspectos, es bioquímica, no parece necesario para nuestro intento tratar por separado de sus relaciones con la Genética; quizás sólo añadir aquí, a modo de inciso, el relieve adquirido por la Fisiología comparada por influencia de la Genética evolutiva, y las posibilidades que le ofrece la Genética para una interpretación causal e integrativa de los procesos metabólicos que tienen lugar en el individuo.

Es obligado mencionar que los primeros pasos en interpretación química de la acción de los genes se deben a los trabajos de A. E. GARROD sobre alteraciones congénitas del metabolismo en el hombre, a los que

también W. BATESON aportó su sugerencia de relacionarlas con las leyes mendelianas. Ya en 1908, en sus *Croonian Lectures,* explicaba GARROD la alcaptonuria como deficiencia de una enzima (DUNN, 1969).

BEADLE ha calificado a GARROD de «padre de la Genética química», pero su obra no fue muy conocida entre los genetistas contemporáneos (BEADLE, 1963); éstos estaban entonces ocupados en establecer la que podríamos llamar «genética de la transmisión», es decir, los mecanismos subyacentes a la mera transmisión de diferencias fenotípicas a los descendientes; para lo cual bastaban caracteres morfológicos de fácil diagnóstico, en organismos suficientemente manejables (*Drosophila,* maíz). Este objetivo estaba prácticamente conseguido en los años treinta.

Fue entonces cuando la atención se dirigió hacia el problema de cómo actúan los genes; el mecanismo de la acción génica pasó a ser uno de los temas centrales. La bioquímica había ya aclarado la función de las enzimas, posibilitando encauzar el análisis de la acción génica hacia relaciones entre determinadas diferencias fenotípicas y reacciones químicas controladas por enzimas específicas. Un grupo de investigadores ingleses (ONSLOW, BASSET, SCOTT-MONCRIEFF, etc.), lograron establecer con precisión las relaciones entre algunos mutantes que afectan al color de las flores de *Streptocarpus* y cambios en determinados momentos de la síntesis bioquímica de pigmentos.

Sin embargo, la Genética bioquímica se puso en marcha por los trabajos de CASPARI, en *Ephestia,* y sobre todo los de BEADLE y EPHRUSSI (1937), en *Drosophila,* ambos sobre mutantes que interfieren en la formación de pigmentos. Pronto se evidenció que el estudio de correspondencias entre cambios genéticos y cambios bioquímicos se haría más fácil y preciso empleando organismos más simples. La complejidad morfológica y fisiológica de *Drosophila* supone un largo desarrollo entre la acción a nivel génico y el fenotipo morfológico final; descifrar todos los procesos bioquímicos intermedios resultaba demasiado complejo para la intención del genetista bioquímico que, en cualquier variante genética, ve ante todo su potencial utilidad para dilucidar los mecanismos de acción de los genes. BEADLE, en colaboración con TATUM (bioquímico por formación) dieron en 1941 el paso audaz de invertir el ataque experimental del problema: en lugar de esperar la acumulación de información necesaria para comprender la base bioquímica de los mutantes morfológicos de organismos superiores, dirigieron la investigación a un material en que la relación del fenotipo a la base bio-

química fuese más accesible. Escogieron el ascomiceto *Neurospora*, cuyo ciclo vital y características genéticas básicas eran conocidas, y en el que C. C. LINDEGREN había estudiado con detalle diversos mutantes. Una vez encontrado el modo de cultivarlo en medio sintético mínimo y bien definido, obtuvieron, mediante inducción por rayos X, mutantes bioquímicos de requisitos nutritivos. El éxito no se hizo esperar, y BEADLE y TATUM (1941) propusieron un importante concepto, que había de provocar numerosas investigaciones: la hipótesis «un gen-una enzima». La idea central de la hipótesis (posteriormente más elaborada, hasta el nivel de cistrón y polipéptido) era que cada gen controla la producción, función y especificidad de una enzima responsable de una particular reacción química dentro de una secuencia metabólica (TATUM, 1959). Pronto ellos mismos y otros encontraron en bacterias, levaduras, algas y otros hongos el mismo tipo de mutantes que afectan síntesis esenciales, y los resultados confirmaron la hipótesis.

Esto estimuló a superar las dificultades de análisis que presentan los organismos superiores, y también en ellos se hicieron importantes progresos. Quizás ha sido en el hombre donde este progreso ha sido más llamativo (HARRIS, 1970), debido sin duda al interés clínico que representa cualquier avance en genética bioquímica humana. Así encontramos una nueva e importante relación de la Genética con la Medicina, que merece destacarse. MCKUSICK (1970) presenta una lista de 92 enfermedades en que se ha demostrado actividad deficiente de una enzima específica. Incluso en el difícil campo de las múltiples variantes genéticas existentes en los antígenos celulares se han logrado resultados positivos sobre la regulación genética de la biosíntesis de sustancias antigénicas (WATKINS, 1967), o de las enfermedades por deficiencias inmunológicas (FUDENBERG, 1967; SELIGMANN *et alii*, 1968). La trascendencia clínica de estos conocimientos de Genética bioquímica humana puede ejemplificarse de modo particularmente llamativo por la prevención de la sensibilización de madres Rh negativas mediante la administración de globulinas gamma anti-D (ZIPURSKI *et alii*, 1966; CLARKE, 1967 y 1969). En otros muchos casos, o está ya en uso o se estudia la terapéutica adecuada a nivel de acción génica, inmediata o remota, o influyendo en el fenotipo durante su desarrollo («eufenesia», LEDERBERG, 1962), para suplir deficiencias enzimáticas hereditarias (TATUM, 1965; SCRIVER, 1967).

Las consecuencias más trascendentes de la aportación, conceptual y metodológica, de BEADLE y TATUM habían de madurar algo más tarde en

nuevas direcciones. Por un lado, la relación gen-enzima se convirtió en la cuestión clave de cómo funcionan los genes, orientando las investigaciones hacia un análisis más profundo de dicha relación. Aparte añadir nuevos aspectos dinámicos sobre el gen como agente de síntesis, la convergencia de nuevos métodos suministrados por la bioquímica para analizar las funciones del gen en términos moleculares, con ese interés por la relación gen-enzima, llevó la atención hacia los aspectos estructurales de los elementos mismos y sus actividades: la relación del gen con la enzima, ¿consiste sólo en determinar que ésta se forme o no, o también en suministrar información sobre su constitución? Por otro lado, al intentar extender a las bacterias los análisis hechos en *Neurospora* (GRAY y TATUM, 1944) se obtuvieron los necesarios marcadores que hicieron posible el descubrimiento de la recombinación (LEDERBERG y TATUM, 1946), «uno de los más fundamentales avances en toda la historia de la bacteriología» (LURIA, 1947).

De este modo la *Genética bioquímica* abrió el camino a la *Genética molecular* y a la *Genética de microorganismos,* relación con otra ciencia biológica que no habíamos encontrado hasta ahora. Aunque los logros de estas dos especialidades pueden agruparse en varias líneas básicas, para mayor claridad en la exposición, es necesario para nuestro intento subrayar desde ahora que ambas (y por tanto también en buena parte las correspondientes ciencias biológicas) avanzan tan unidas e interdependientes que no se pueden entender la una sin la otra. Este es, pues, el momento de indicar también que no fue sólo la Genética la beneficiaria de esta unión con la *Bioquímica* y la *Microbiología.*

Estas dos últimas recibieron incentivos nuevos para investigar temas específicos y de horizontes más amplios. Por ejemplo, la bioquímica anterior a 1940 no había percibido las conexiones entre estructura a nivel molecular y las causas de la evolución y las de la diferenciación de un organismo; y esas conexiones de la bioquímica con los problemas fundamentales de la vida pasan necesariamente por la visión genética de la continuidad y el cambio; en este sentido la Genética era la guía, tanto conceptualmente como en los métodos operacionales, para los nuevos descubrimientos. El mencionado trabajo de BEADLE y TATUM es sólo el primero de una larga serie en que el estudio de procesos metabólicos determinados surge de un concepto y se resuelve por unos métodos, todos ellos inspirados directamente por la Genética; por eso precisamente resulta una comprensión de tales procesos, que ya no

es meramente descriptiva sino causal, en cuanto relacionada con la acción de los genes que los regulan.

Todo lo que precede puede aplicarse, en su esencia, a la Microbiología. Bastará añadir dos testimonios. S. WAKSMAN, en un simposio celebrado en su honor, señala como defecto importante de los microbiólogos anteriores el no haber estudiado su material de trabajo como botánicos interesados en problemas biológicos generales, y admite que los enfoques genéticos «han transformado completamente nuestra comprensión de la vida microbiana» (DUNN, 1969). Concretando esa observación, LURIA (1947) destaca la falta de conocimiento y falta de acuerdo sobre los hechos más elementales de la reproducción en las bacterias; en los tratados de bacteriología anteriores rara vez aparece como título de tema «la reproducción», indicio de que, al parecer, no era un campo importante o activo de la investigación bacteriológica (DUNN, 1969). No necesita comentario el drástico cambio producido desde que LEDERBERG y TATUM (1946) aportaron la primera prueba de la existencia de un proceso sexual en las bacterias, primer paso hacia la comprobación de que no es menos típico de las bacterias que de la mayoría de los demás organismos el tipo mendeliano de herencia, base de una concepción unitaria de las formas vivientes.

Genética molecular

La Genética bioquímica llegó a transformarse en Genética molecular cuando se aceptó la idea de que los genes están relacionados *informacionalmente* con sus productos por la correspondencia colineal de sus respectivas estructuras moleculares («hipótesis de la secuencia» CRICK, 1958). Para llegar a esta formulación de la relación gen-enzima, fue necesario antes identificar el material hereditario, conocer su estructura y relacionarla con la de las proteínas.

Los conocimientos sobre los ácidos nucleicos progresaron, desde su descubrimiento por F. MISCHER hacia 1868, gracias sobre todo a los trabajos de P. A. LEVENE, que identificó su composición química y la agrupación de sus componentes en nucleótidos como unidades estructurales, así como las diferencias entre el ácido ribonucleico y el desoxiribonucleico; de FEULGEN y ROSSENBECK, que localizaron el ADN en el núcleo mediante tinción específica; de BRACHET, CASPERSSON, SCHULTZ y otros que precisaron que el ADN se encuentra en los cromosomas, el ARN

principalmente en el citoplasma y, dentro del núcleo, sobre todo en el nucleolo; BOIVIN y VENDRELY, que demostraron la constancia del contenido en ADN para cada dotación haploide de cromosomas en núcleos animales, constancia que más tarde confirmaría SWIFT en vegetales para una amplia gama de niveles de ploidía (MIRSKY, 1951; DUNN, 1969).

De enorme importancia fue la demostración de CHARGAFF (1950) de que las diferentes bases no se encuentran en la misma cantidad, y que su proporción relativa varía según las especies, pero que, como regla general, se cumple la relación $T/A = C/G = 1$. Aparte refutar la hipótesis del tetranucleótido de LEVENE, estas aportaciones de CHARGAFF, en concreto las equivalencias indicadas, sugirieron la idea de pares de bases que sería decisiva en el modelo propuesto más tarde por WATSON y CRICK (1953, a). El modelo de la doble hélice tuvo amplia aceptación; satisfacía los requisitos estereoquímicos, interpretaba la imagen de difracción de rayos X recién obtenida por WILKINS, y era capaz de explicar con facilidad cómo la molécula de ADN puede formar copias de sí misma como molde (WATSON y CRICK, 1953, b).

Entretanto se había identificado al ADN como el material hereditario. Hasta 1944, aunque no faltaban datos que cualificasen como tal al ADN nuclear, seguía en duda su función. Incluso cuando AVERY, MACLEOD y MCCARTHY (1944) publicaron su experimento de transformación *in vitro*, que explica los resultados de GRIFFITH en 1928, demostrando que el «principio transformador» era el ADN que pasaba de una variedad o tipo de bacterias a otra, no se disiparon todas las dudas. Pero numerosas experiencias de transformación realizadas después con diferentes especies de bacterias y diversos mutantes (MCCARTHY y AVERY, EPHRUSSI y TAYLOR, HOTCHKISS, etc.), y sobre todo el crucial experimento de HERSHEY y CHASE (1952) que señala al ADN del fago T2 como portador de la información hereditaria, establecieron la función biológica y genética del ADN. Poco después GIERER y SCHRAMM (1956) y FRAENKEL-CONRAT y SINGER (1957) la establecieron para el ARN del virus del mosaico del tabaco.

En cuanto a la estructura de las proteínas, su conocimiento avanzó de modo paralelo, pero sólo en 1949 entró en relación con la Genética. PAULING, y sus colaboradores (1949), detectaron una diferencia en movilidad electroforética entre la hemoglobina normal y la formada bajo el control del alelo mutante de la anemia falciforme. Casi al mismo tiempo, el análisis químico (SANGER, 1955) lograba describir la estructura completa de la insulina, demostrando que las proteínas tienen una se-

cuencia de aminoácidos perfectamente definida; lo cual sugería de modo independiente que las diferencias encontradas por el grupo de PAULING podían deberse a diferencias en la secuencia de aminoácidos; V. INGRAM (1957) consiguió demostrar efectivamente que la diferencia debida al gen falciforme consistía en la sustitución de un solo aminoácido en un punto determinado de la cadena polipeptídica (ulteriores descubrimientos de variantes de hemoglobinas, en HARRIS, 1970). La conclusión importante en aquel momento era que un gen puede determinar la estructura específica de la proteína hasta el punto de que cada aminoácido tiene su propia representación genética, y que su acción no se limita a la mera presencia o ausencia de una proteína.

De este conjunto de conocimientos partió la ya mencionada hipótesis central de la biología molecular (CRICK, 1958), aunque la demostración estricta de que existe colinealidad entre la estructura lineal de los genes y la de las proteínas había de obtenerse más tarde (YANOFSKY *et alii*, 1964; SARABAI *et alii*, 1964).

La formulación de la hipótesis planteó dos preguntas fundamentales: una, si existe una «clave o diccionario» de equivalencias que relacionan las estructuras lineales de ambos tipos de moléculas y cuál es esa clave o código; otra, por qué medios llega a traducirse a estructuras proteicas la información contenida en las estructuras de ácidos nucleicos, ya que la especificidad de aquéllas parecía requerir mecanismos que comporten, como elementos esenciales, «moldes portadores de instrucciones» específicas.

Estas dos preguntas, aunque claramente relacionadas, originan dos grandes líneas de investigación que podemos distinguir en Genética Molecular hasta la actualidad: descifrar el código genético y aclarar los procesos de síntesis que regula (o más en general, procesos de «lectura» del código). La respuesta a la primera pregunta arranca de una sugerencia de GAMOW (1954) cuya importancia no está en el tipo de código (incorrecto) que propone, sino en plantear la cuestión como un problema formal de traducir un texto («escrito en números de cuatro dígitos») en otro («palabras basadas en un alfabeto de veinte letras»). Este enfoque formal hizo posible la discusión de una serie de aspectos, aun cuando no se conocía el mecanismo de la síntesis de proteínas, y dio origen a varios modelos de código; ninguno de ellos enteramente satisfactorio, pero cuya discusión fue fructuosa para precisar las ideas sobre las propiedades formales del código y orientar la investigación experimental.

Los primeros resultados experimentales no llegaron hasta 1961: CRICK *et alii* (1961) en experimentos *in vivo*, con el fago T4, obtuvieron pruebas sobre la longitud del codón, la ausencia de solape, la degeneración (o sinonimia, como algunos prefieren llamarla) del código y sobre su lectura en forma secuencial sin comas. NIRENBERG y MATTHEI (1961), en sistema acelular *in vitro* de *E. coli*, identificaron por primera vez el significado de un codón (UUU, para fenilalanina).

Desde ese momento no ha cesado el progreso por obra de numerosos investigadores como BRENNER, CRICK, EHRENSTEIN, FRAENKEL-CONRAT, KHORANA, LEDER, LIPMANN, MATTHEI, NIRENBERG, OCHOA, TSUGITA, WEIGERT, WITTMANN, YANOFSKY, por citar sólo algunos más relevantes.

Merece destacarse la variedad de métodos experimentales empleados, muchos de gran refinamiento. Por ejemplo, los más usados han sido los sistemas acelulares, preparados a partir de *E. coli* la mayoría, en que los moldes han sido homopolímeros, copolímeros de diferentes bases ordenadas al azar y polímeros de secuencia conocida: y en este último caso la comprobación se realiza bien por el tipo de t-ARN que se une al ribosoma, bien por los polipéptidos sintetizados. En este sistema acelular es donde se han logrado descifrar las equivalencias con aminoácidos de los codones, quedando UAG, UAA y UGA como «sin sentido»; su significado como terminadores de lectura se obtuvo al relacionar los dos primeros con las mutaciones amber y ochre, y más tarde, el tercero, UGA, con otra mutación también polar, NG 813 (SAMBROOK *et alii*, 1967; ZIPSER, 1967).

El diccionario así establecido corrobora las propiedades generales del código deducidas de experiencias *in vivo*. Pero al observarse que modificando algunas condiciones del experimento (temperatura, adición de estreptomicina, etc.), se podían observar cambios en el significado atribuido a un codón, se planteó la cuestión de hasta qué punto las equivalencias obtenidas en sistemas acelulares reflejan con exactitud las de los codones *in vivo*, y por lo tanto la necesidad de pruebas demostrativas en sistemas *in vivo*. Tal confirmación se ha obtenido desde diferentes enfoques y datos, unos decisivos por sí mismos, los demás convergentes en el mismo sentido; por ejemplo, las sustituciones de aminoácidos bien conocidas en TMV, en la cadena de triptófano-sintetasa de *E. coli*, y en hemoglobinas humanas; los cambios de secuencias de aminoácidos producidas por mutaciones desplazadoras de la pauta de lectura; la lectura *in vitro* de m-ARN naturales; la comparación de proteínas sintetizadas *in vivo* e *in vitro* por ARN de los fagos f2 y R17,

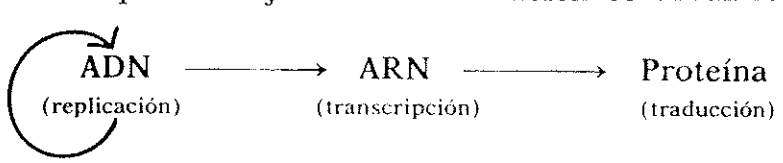
complementada en este segundo caso por el análisis directo de secuencias de nucleótidos del gen para la proteína de envoltura. Todos son coherentes con el diccionario aceptado; con todo, éste sigue siendo todavía un campo de investigación activa (YANOFSKY, BERGER y BRAMMAR, 1969).

La universalidad del código, hoy admitida y tan significativa para la visión unitaria de la Biología aportada por la Genética, se apoya en varios tipos de datos: las mencionadas sustituciones de aminoácidos en organismos tan diferentes como el TMV, *E. coli* y el hombre; la incorporación *in vitro* de los mismos aminoácidos (en sistemas acelulares de organismos diferentes, no sólo de *E. coli*) estimulada por polinucleótidos sintéticos; la síntesis de proteínas inducidas por ADN introducido en organismos huéspedes extraños. Sin embargo «todas esas pruebas todavía no han demostrado que el código es exactamente el mismo en todos los detalles para todos los sistemas biológicos», porque harían falta análisis directos de suficiente proteína, de un determinado organismo, sintetizada usando como mensajero ARN de otro (MELCHERS, 1965); análisis ya iniciados pero aún incipientes: tal la síntesis de globina normal, bajo la dirección de m-ARN de reticulocito de conejo, en sistema acelular de *E. coli* (LAYLCOCK y HUNT, 1969).

Relacionado con la universalidad está el tema de la evolución del código genético, del que apenas se pueden hacer sino hipótesis teóricas (WOESE, 1965, 1967; YCAS, 1969; JUKES, 1971).

La segunda pregunta es mucho más amplia, ya que una vez probado que los ácidos nucleicos son un texto portador de información, queda todo el problema de su «*lectura*»; término general para cualquier proceso que usa la información secuencial contenida en un polímero para producir una secuencia específica en otro (YCAS, 1969). Hay, pues, tres tipos de lectura: *replicación, transcripción* y *traducción.*

Para el esclarecimiento de los procesos de lectura fueron elementos esenciales: la predicción de la replicación semiconservativa del ADN (WATSON y CRICK, 1953, b) y su demostración experimental, primero como deducción de sus resultados, por MESELSON y STAHL (1958), que luego habría de comprobar de modo más directo CAIRNS (1963); la hipótesis de CRICK (1958) sobre el ARN adaptador o transferente y la de JACOB y MONOD (1961) sobre el ARN mensajero, que ya había insinuado CRICK. Con estos elementos quedó formulado el llamado «dogma central», en el que se especifica que el flujo de la información es unidireccional:



El descubrimiento de los virus cuya información genética va codificada en ARN apareció como una violación del dogma, pero resultó una precisión del mismo al demostrarse la capacidad de autoreplicación de dicho ARN.

Los nombres de GRUNBERG-MANAGO, GOULIAN, HURWITZ, KORNBERG, OCHOA, SPIEGELMANN, STEVENS, SUEOKA, VOLKIN, WEISS, WEISSMANN, YCAS, entre otros muchos, han quedado asociados al esclarecimiento de los dos primeros procesos, por sus descubrimientos de las correspondientes enzimas, la demostración de la replicación del ARN en los virus que lo poseen como portador de información, la verificación de correspondencia de secuencias entre el ADN-molde y el ARN-transcrito, el análisis (por comparación de bases o por hibridación molecuclar) del ARN sintetizado *in vivo* a partir de ADN, el éxito de la síntesis *in vitro* de ARN como copia de ADN, o la obtención *in vitro* de ácidos nucleicos biológicamente activos (ARN copia del ARN del fago Qβ, y ADN copia del ADN del fago ϕX174). No se ha logrado, sin embargo, síntesis *in vitro* de ADN doble biológicamente activo, quizás porque la polimerasa controla sólo parte de las funciones necesarias para la duplicación del ADN (se sabe, por ejemplo, que algunas no realizan la separación de las cadenas); de hecho no se tiene aún certeza sobre cómo se separan las cadenas para la replicación. Este y otros puntos, todavía poco claros, referentes también a los mecanismos de replicación y transcripción (iniciación, su control y localización, direcciones de replicación, funciones reales *in vivo* de las ADN polimerasa I y II, orden de transcripción y número de copias, etc.), revelan que una cosa es conocer las sustancias que intervienen en un proceso y sus productos, y otra el desarrollo del mismo; en lo segundo queda todavía mucho por aclarar (BONHOEFFER y MESSER, 1969; HARRIS, 1970).

Gran importancia ha tenido para matizar el dogma central el llamado «teminismo», referente a la dirección en que se transmite la información. TEMIN (1964), estudiando células de embrión de pollo infectadas por virus de sarcoma Rous (cuyo material genético es ARN), encontró un ADN «nuevo» que hibridaba con el ARN del virus, y sugirió que tenía lugar una transcripción del ARN viral a ADN como primer paso para la multiplicación del virus. En el X Congreso Internacional del Cáncer (1970) anunció la detección de una enzima, en virus ARN de tipo cancerígeno (oncornavirus), específica para la síntesis de ADN so-

bre molde de ARN. En los meses siguientes, BALTIMORE y SPIEGELMAN presentaban resultados semejantes en varios otros virus ARN cancerígenos. La enzima, «transcriptasa inversa», ha sido luego encontrada en todos los oncornavirus estudiados que no han perdido su capacidad infecciosa, y se ha comprobado incluso que puede sintetizar ADN empleando como molde determinados poliribonucleótidos sintéticos (GALLO, 1971; SPIEGELMAN y SCHLOM, 1972). Al invadir una célula estos virus controlan primero la síntesis de ADN, tal como sugiriera TEMIN, y este ADN copia del ARN viral es el responsable de la síntesis de nuevos virus mediante m-ARN al modo normal. Parece además que las transcriptasas inversas pueden estar implicadas en el proceso de integración del genomio de dichos virus en el genomio de la célula huésped para producir transformación genética de la misma (TING, YANG y GALLO, 1972). La idea de transcripción inversa ha entrado ya en el acervo conceptual de la biología molecular; no sólo se acepta su importancia e implicaciones para la virología de tumores, sino hasta para la biología celular en general, ahora que parece ser un proceso que puede tener lugar en células normales (*Nature New Biology*, 24-III-1971: News).

La etapa final de la lectura es la traducción o síntesis de proteínas. Este proceso es más complicado que los dos anteriores, requiere más elementos activos y supone, al menos, tres niveles de especificidad: la secuencia de bases en el ADN y el m-ARN, la de la acción enzimática que reconoce qué aminoácido se ha de unir a cada t-ARN y la de cada t-ARN con el correspondiente codón del m-ARN (y es probable que también los ribosomas toman parte decisiva en el mecanismo de reconocimiento: GORINI, 1971; BISWAS y GORINI, 1972). Es interesante añadir que, aunque estos tres niveles son conceptualmente distintos, en definitiva es el mismo ADN el que lleva no sólo la información cifrada para la secuencia estructural de las proteínas, sino también instrucciones para que la célula descifre esa información; porque tanto las enzimas necesarias para la formación del complejo específico aminoácido-t-ARN como la estructura del t-ARN y de los ribosomas están especificadas por el ADN (YCAS, 1969). Esta exposición esquemática quizás es suficiente para mostrar la complejidad del proceso, que explica el volumen de trabajo experimental y la sutileza de los planteamientos y deducciones necesarios para esclarecerlo incluso en un grado todavía limitado como es el conseguido hasta hoy.

Y sin embargo hay un progreso increíble, por ejemplo desde el tri-

nucleótido adaptador propuesto por CRICK (1958) hasta el t-ARN con su estructura secundaria, en hoja de trébol, y terciaria (CRAMER *et alii*, 1968; ARNOTT, 1971), y con otras peculiaridades, como la abundancia de bases «especiales», que lo diferencian del resto de especies de ARN y ADN; el propio CRICK (1966) ha comentado que «casi parece como si el t-ARN fuese el intento de la naturaleza de hacer que una molécula de ARN haga el papel de una proteína. Mirándolo así, tienen un sentido las muchas bases no corrientes que contiene el t-ARN. Sería muy difícil estabilizar una molécula plegada de modo intrincado empleando sólo las cuatro bases típicas, que son todo lo que se puede incorporar por el proceso normal de replicación». El desarrollo evolutivo de esta molécula ha producido una estructura con suficiente especificidad para relacionarse tanto con codones específicos del m-ARN como con varios componentes proteicos del sistema sintetizador de proteínas. Pueden citarse otros progresos, aunque en ciertos aspectos son todavía objeto de investigación: el conocimiento de la secuencia completa de t-ARN específicos para diversos aminoácidos en diferentes organismos, en número creciente cada día, y las relaciones de equivalencia funcional entre ellos; la química de la actividad de aminoácidos y «preparación» del t-ARN para su esterificación por la correspondiente aminoacilsintetasa, y el mecanismo de reconocimiento específico en relación con la estructura secundaria y terciaria del t-ARN.

No menos revelador del progreso conseguido es el tema de los ribosomas; desde la primera separación y detección de la «fracción microsomal», que contenía la mayor parte del ARN citoplásmico, hasta la identificación de los ribosomas como sitio de la síntesis de proteínas; desde la primitiva hipótesis de que éstos fueran el ARN (copia del ADN nuclear) portador de la información, condensado en forma de orgánulos para actuar como regulador de la síntesis, hasta el análisis del r-ARN y su origen, de las subunidades componentes del ribosoma, de su participación específica en el proceso de síntesis, tanto en la fase de iniciación como en la de elongación y la de terminación (ZAMECNIK, 1969; LENGYEL, 1969). Bastaría hojear las 850 apretadas páginas del volumen 34 de *Cold Spring Harbor Symposia* para ver la amplitud adquirida por la investigación de la síntesis de proteínas y la variedad de enfoques y técnicas aplicadas en sistemas acelulares, que desde su descubrimiento han sido el instrumento esencial en este campo. Como éxitos recientes merecen citarse, por ejemplo, la síntesis de enzimas biológicamente activas, en sistemas acelulares (GOLD y SCHWEIGER, 1969, a : β-glucosil-

transferasa; 1969, b: lisozima de T4) o proteínas estructurales (BRYAN, GELFAND y HAYASHI, 1969: las dos proteínas capsulares del virus animal SV-40, en sistema acelular de *E. coli*).

En esta misma línea de fecunda colaboración entre Genética, Bioquímica y Microbiología se ha llegado también a que la relación de los genes con la estructura proteica y la especificidad de las enzimas se uniera al problema del control de la acción de los genes: problema que en su prolongación natural lleva al planteamiento genético moderno de la diferenciación y del desarrollo, donde la Genética entra en contacto con la Embriología. Se tratará luego aparte, pues ahora conviene indicar todavía otros tipos de resultados importantes de esa colaboración.

El análisis genético, método y enfoque peculiar y específico de esta ciencia consiste en subdividir el material hereditario que se transmite en la reproducción, en las unidades mínimas que sea posible donde todavía se manifieste su significación genética. Su técnica estriba en la comparación de las características genéticas de genitores y descendientes; sus resultados han sido, a lo largo de la historia de la Genética, las sucesivas precisiones del concepto de gen, unidad hereditaria discreta, deducido de las experiencias de MENDEL, primer caso de análisis genético; por estar basada en pruebas estadísticas bastante simples, dicha unidad hereditaria era en realidad una abstracción, sin base física material, y un concepto global.

En años todavía recientes han coincidido, por un lado, rápidos y variados avances en técnicas biofísicas y bioquímicas, y por otro el empleo de microorganismos, con las ventajas de un ciclo vital más corto y poblaciones más numerosas, de un material hereditario más directamente asequible por su más simple organización, y en los que se han descubierto ciertos fenómenos específicos de transmisión de información (HAYES, 1964; OZEKI e IKEDA, 1968; HOTCHKISS y GABOR, 1970). Como consecuencia ha aumentado tan considerablemente el poder resolutivo del análisis genético, que al hablar hoy de la naturaleza del material hereditario hay que referirse a «estructura fina» (o ultraestructura), para expresar que los genes son estructuralmente complejos en comparación con la idea de gen de la llamada época clásica. Las sugerencias de los pioneros (DUBININ, OLIVER, los GREEN, LEWIS, en estudios con *Drosophila*) de que el gen podía no ser la unidad última de recombinación (pseudoalelismo), se habían de confirmar en 1951 con los de BONNER y los de GILES en *Neurospora*, y recibir la prueba definitiva en

1955 con las investigaciones de BENZER en fagos y del grupo de DEMEREC en *Salmonella* (BENZER, 1957; DEMEREC y HARTMAN, 1959).

Es obvio que esto haya afectado a la interpretación de la función, recombinación y mutabilidad (incluida la reparación) del gen, y a las relaciones mutuas entre estas tres propiedades: pero el grado en que esto ha ocurrido también ha dependido no poco del hecho de poderse relacionar los nuevos conceptos obtenidos a ese nivel por el análisis genético, con los datos de la estructura química y síntesis de los ácidos nucleicos (FREESE, 1963; HOTCHKISS, 1965; WHITEHOUSE, 1965; HOWARD-FLANDERS, 1968; BODMER y DARLINGTON, 1969; WITKIN, 1969; DRAKE, 1970). El locus génico, la antigua unidad indivisible, abarca hoy una cierta zona del cromosoma o genóforo, dentro de la cual cambios (mutaciones) en posiciones («sedes») diferentes originan distintos alelos, capaces de recombinación. El número de sedes identificadas genéticamente por BENZER (1961) en la región rII del fago T4 justifica la conclusión de que una sede corresponde a un par de nucleótidos de la molécula de ADN (PONTECORVO, 1958; BAKER, 1965; DEMEREC, 1965).

Las investigaciones de BENZER, CASE, CATCHESIDE, DEMEREC, EDGAR, EPSTEIN, FINCHAM, GILES, GREEN, GUTZ, LEWIS, PONTECORVO y otros han establecido de modo definitivo la complejidad del gen en microorganismos y en algunos organismos superiores (hongos, maíz, *Drosophila*), por lo que parece razonable suponer que se trata de una característica general de los organismos, confirmándose la semejanza básica del material hereditario en todo el mundo viviente. Con todo, los análisis de la estructura compleja hoy conocidos en genes de diferentes organismos indican que lo probable es que se encuentren considerables variantes en cuanto a composición, y que la complejidad sea mayor en organismos superiores (DEMEREC, 1965). Por ello, sigue siendo éste un tema abierto de investigación, en sí mismo y en los fenómenos relacionados (complementación, conversión, etc.), así como para establecer sus repercusiones en el mecanismo de recombinación clásico, en la interpretación de la mutación a nivel molecular y en las consecuencias evolutivas que indudablemente tiene la posibilidad de que haya homología entre loci en cuanto a función sin que la haya necesariamente en cuanto a estructura fina. Esta divergencia en homología puede originarse por cambios dentro de codones que, debido a la degeneración del código, no afecten a la transcripción; o por cambios que modifiquen la transcripción de aminoácidos en puntos de la molécula proteica no esenciales para su funcionalidad específica, o por combinación de ambos.

Esta última observación ya es un índice de la repercusión de la Genética molecular en todos los temas y especialidades de la Genética, pues llega incluso a la que se mueve en el nivel más alejado del molecular, como es la Genética de poblaciones (ANFINSEN, 1959; JUKES, 1966; PREVOSTI 1969, 1970; FEENEY y ALLISON, 1969; CROW, 1969; DOBZHANSKY, 1970).

La Genética Molecular ha dado nuevo estímulo a esa rama de la Genética, porque ha mejorado el conocimiento del origen de la variabilidad, ha ampliado las posibilidades de la Genética de poblaciones descriptiva, y está aportando nueva luz sobre la dinámica de las poblaciones y por tanto sobre el mismo proceso evolutivo. Y todo ello por haber ofrecido la posibilidad de aplicar el enfoque y métodos específicos de la Genética de poblaciones no sólo a marcadores genéticos moleculares, más próximos al nivel génico que los morfológicos y más fácilmente comparables en diversos grupos taxonómicos entre los que es imposible el cruzamiento, sino incluso al material hereditario mismo.

Los resultados son, en unos casos, la obtención de nuevos datos concretos de interés para la evolución y la filogenia: por ejemplo, diferencias y semejanzas interespecíficas en secuencias de aminoácidos en proteínas (hemoglobinas, citocromos c, transferrinas, etc.); significado evolutivo del notable aumento de ADN con la creciente complejidad y tamaño del organismo, y de la existencia en el ADN nuclear de muchos mamíferos de un alto grado de repetividad en las secuencias de nucleótidos con diferencias entre especies próximas (INGRAM, 1963; BRYSON y VOGEL, 1965; DAYHOFF, 1969; BUETTNER-JANUSCH, 1970; BOYER *et alii*, 1969; FLORKIN y SCHOFFENIELS, 1970). En otros casos, al alterar de modo radical el enfoque teórico: así las antiguas ideas simples de mutación y retromutación tendrán que ser reemplazadas por un concepto de mutación como proceso con diversas fases y reparable, que suministra nuevas alternativas en secuencia casi ininterrumpida y posibilidad de cambio virtualmente continuo, por sustitución, adición o reordenación de una o más bases, lo cual permite reajustes inmensamente sutiles (CROW, 1969; ROBERTSON, 1970); o el abordar el viejo e intrigante problema del origen del polimorfismo y el nivel del mismo existente y soportable por las poblaciones desde la nueva comprobación experimental (primero por LEWONTIN y HUBBY, 1966, y luego por otros) de que el «tipo salvaje» o normal puede no ser una entidad única sino una población de isoalelos que sólo conseguimos diferenciar mediante técnicas especiales; o el tema, relacionado con el anterior, de las mutaciones selectivamente

neutras, su elevada frecuencia y su destino evolutivo (SUEOKA, 1962; FREESE, 1962; COX y YANOFSKY, 1967; KIMURA, 1968; BOYER *et alii*, 1969; KING y JUKES, 1969).

Finalmente la posibilidad de «estudiar genética de poblaciones *in vitro*» (CROW, 1969) abierta por los experimentos del grupo de SPIEGELMAN sobre evolución de moléculas autoreplicantes de ARN fuera de una célula viva, en que estudian selección y formación de clones de moléculas mutantes de ARN, distinguibles fenotípicamente y con ventajas competitivas sobre la molécula de ARN viral de la que derivan; situación que mimetiza hechos evolutivos precelulares, cuando la selección ambiental se puede presumir que operaba directamente sobre el material genético (SPIEGELMAN *et alii*, 1969; LEVISOHN y SPIEGELMAN, 1969).

Queda por mencionar la vertiente aplicada de la Genética molecular y de microorganismos. Hace ya algunos años que se especula sobre la posible aplicación al hombre de una terapéutica a nivel del material hereditario mismo, es decir, manipulando («ingeniería genética») directamente el sistema genético. Dos caminos se han iniciado: uno la inducción o represión de síntesis de enzimas por acción sobre los genes o sistemas reguladores (SCRIVER, 1967, interpreta como datos positivos en este sentido los casos de tres enfermedades); otro la modificación del genomio mediante introducción de ADN por procesos similares a los de transformación y transducción en microorganismos. Desde los experimentos de SZYBALSKA y SZYBALSKY (1962), cuya interpretación no es clara, se ha llegado ya a comprobar que ADN extraño penetra en las células fibroblastos cultivadas *in vitro* y, por su comportamiento, se supone que se integra en el genomio huésped (HILL y HILLOVA, 1971, 1972). Se han publicado resultados positivos en sistemas celulares animales encontrándose marcadores del donante (resistencia a drogas, producción de melanina) en células tratadas con ADN (FOX *et al.*, 1969; OTTOLENGHI-NIGHTINGALE, 1969). FOX y YOON (1970) y LEDOUX *et alii* (1971) presentan pruebas de transformación inducida por ADN en *Drosophila* y *Arabidopsis thaliana* respectivamente. Pero desde luego la aplicabilidad de esas técnicas al organismo humano como tratamiento de enfermedades parece aún muy remota (DEMARS, 1965; LURIA, 1965; SCRIVER, 1967).

Los conocimientos de la Genética de microorganismos están siendo aplicados industrialmente, aprovechando mutantes útiles en fermentaciones industriales, mutantes bioquímicos que por bloquear determinados procesos biosintéticos acumulan productos de aplicación farma-

cológica, etc. El empleo de los métodos de inducción de mutaciones y de selección de cepas de mayor productividad ha hecho económicamente rentables esas aplicaciones, de manera que se han desarrollado ramas enteramente nuevas de industria biosintética microbiológica (SERMONTI, 1969). Dato significativo es que en el último Congreso Internacional de Genética se dedicara a este tema uno de los simposios especializados. Nuevas contribuciones podrán ser: la obtención de grandes cantidades de aminoácidos esenciales para suplementar dietas de proteínas; transformación utilitaria de residuos industriales; lucha contra la polución ambiental.

Genética del desarrollo y Embriología

Es evidente que, aun cuando la *Embriología* poseyera una descripción definitiva del proceso ontogénico, ésta no sería plenamente satisfactoria mientras no se descifraran sus componentes causales; y en ello siempre tendría un papel trascendental la *Genética del desarrollo.*

Como precursora de esta especialidad podemos señalar la que se llamó «*Genética Fisiológica*», cuyo principal exponente fue GOLDSCHMIDT (1938), y que aportó considerable cantidad de datos sobre la relación de los principios genéticos con los procesos de desarrollo e inventó ingeniosos esquemas para explicar una serie de fenómenos en términos de «umbrales químicos», «velocidades de reacción», etc. Es innegable que no poco de este trabajo es todavía de gran interés. Pero adolecía de una limitación esencial: no logró identificar las reacciones químicas postuladas en esos modelos teóricos; se les atribuía de modo vago a hormonas, sustancias morfogenéticas y enzimas, sin indicacr ni los momentos exactos ni los tipos concretos de la acción de los genes. Esta limitación era tan obvia que suscitó la nueva orientación de la fenogenética hacia los precisos análisis, ya mencionados, que iniciaron la Genética Bioquímica.

La siguiente etapa, con características bien definidas, podría tipificarse por monografías como las clásicas de GRUENEBERG (1952), HADORN (1955, traducción inglesa 1961), WADDINGTON (1957). En esa época el objetivo de la investigación era primariamente la comprensión de los pasos que van desde el gen mutante al fenotipo mutante. En cambio, en los últimos años se ha producido un desplazamiento de enfoque al concentrarse el interés en la descripción de la acción de los genes en el

curso de la diferenciación celular normal. Mientras en la etapa anterior sólo se contaba con los mutantes como indicadores de la implicación de un gen en un proceso particular de desarrollo, hoy se puede partir del conocimiento de que la acción génica *in vivo* consiste en la síntesis de ARN y de proteínas, y se cuenta con más posibilidades técnicas de analizar esos procesos a lo largo del desarrollo. Además, ante el éxito de la Biología molecular ha surgido una Embriología química más vinculada a la Genética del desarrollo que la descriptivo-experimental tradicional; el objetivo común más inmediato ha pasado a ser la descripción del desarrollo en términos macromoleculares como acción directa de los genes. Se sigue intentando establecer «pedigrees de causas» (GRUENEBERG, 1952), pero en el curso de la diferenciación normal e invirtiendo la dirección del análisis conducente a tales pedigrees, es decir, yendo desde el gen al fen más bien que del fen al gen (URSPRUNG, 1967). Los brillantes avances de la Biología molecular permiten afirmar que este enfoque ha dejado de ser utópico.

Así, los problemas generales de la Biología del desarrollo (genético-embriológica) resultan bastante bien definidos: cómo llegan a ser funcionalmente distintas células genéticamente idénticas; cómo se regula el tamaño y forma de células, tejidos y organismos; cómo se integran, en el espacio y el tiempo, actividades y estructuras variadas para dar origen a un todo unitario, etc. Pero al mismo tiempo eso da una idea de la pluralidad de temas que abarca; idea que de hecho se comprueba al revisar la bibliografía (BROWN y DAWID, 1969, citan las recientes revisiones de una larga serie de temas particulares no incluidos en la suya propia). Y no es esta amplitud la dificultad más grave: el panorama de la situación actual de los conocimientos es además muy fragmentario, en función de las técnicas disponibles y los organismos que mejor se prestan a su empleo; no se ha llegado a formular conceptos generales y unificadores que den razón de toda la variedad de diferenciaciones que constituyen el desarrollo de un huevo en embrión o de una célula en tejido.

Esta orientación moderna a describir y explicar a nivel molecular la expresión génica en fenotipos normales, analiza a menudo el embrión como conjunto (en sus primeras fases de desarrollo) obteniendo información global sobre la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas en un estadio determinado de dicho desarrollo. En concreto se ha hecho así de modo particularmente intensivo en erizos de mar y anfibios, comprobándose (por métodos directos e indirectos) que el óvulo no fecun-

dado posee en reserva tanto ARN informativo como las enzimas y la maquinaria precisa para su traducción (amplificación de los genes para r-ARN), aunque en forma enmascarada, puesto que sólo después de la fecundación tiene lugar, y a ritmo notable, la correspondiente síntesis de proteínas; que sólo en estadios posteriores ocurre síntesis, al menos en cantidad importante, de nuevos ARN funcionales, etc. (BROWN, GLISIN, KING, MAGGIO, etc., revisión: URSPRUNG, 1967; GROSS, 1968; BROWN y DAWID, 1969).

Pero es obvio que este tipo de análisis no detecta la biosíntesis diferencial que tiene lugar en líneas celulares particulares, y no puede, por consiguiente, en su forma actual, suministrar información directa sobre los fenómenos de diferenciación y especialización celular, que es el aspecto más interesante del desarrollo y uno de los temas cruciales en la moderna Biología.

Existe con todo abundante documentación sobre especificidad de la actividad génica en diferentes células, tejidos o fases del desarrollo, deducida del análisis de los productos de dicha actividad: por ejemplo, las variantes de distribución de las cinco formas moleculares de lactatodehidrogenasa según los tejidos o momentos del desarrollo analizados (MARKERT y URSPRUNG, 1962), o los abundantes estudios sobre puffs en cromosomas gigantes de dípteros (CLEVER, 1965; PAVAN, 1965). Toda esa documentación, aun siendo fragmentaria, ofrece una sólida base a la idea genérica (inspirada en la teoría de JACOB y MONOD, 1961) de que la diferenciación celular resulta en definitiva de actividad diferencial de unos u otros genes; pero al mismo tiempo revela que hay al menos tres vías que conducen a esas diferencias: síntesis diferencial de moldes de ADN, ritmo diferente de transcripción y ritmo diferente de traducción. Abundan cada día más las pruebas de que efectivamente la regulación génica opera a esos varios niveles, pero es muy escasa la información sobre los mecanismos mismos.

Todavía falta por encontrar, además, los denominadores comunes que relacionen esas observaciones moleculares con lo mucho que la Embriología ha descrito sobre tipos de división de huevos, gradientes, zonas de determinación, procesos morfogenéticos, etc.; denominadores que nos darían el significado biológico de esos hechos moleculares de los comienzos de la ontogenia. Esto se debe a que en realidad el anterior esquema de regulación a nivel molecular de la diferenciación es demasiado simple y tiene el peligro de minusvalorar otros mecanismos, importantes en organismos pluricelulares, reguladores del nivel de efec-

tividad de las enzimas, que es el decisivo a fin de cuentas. Entre esos mecanismos se cuentan los factores que influyen en la estabilidad, acumulación, transporte y actividad de las enzimas; y está claro que esos factores no son solamente intracelulares (el metabolismo celular es un entramado de reacciones tan sensible que la alteración de un eslabón produce a menudo una compleja serie de reajustes en otros), sino que se dan influencias de muy variado tipo entre células (además de las más obvias de intercambio de sustancias, están los interesantes fenómenos de reconocimiento, migración y asociación de células). Resulta, pues, evidente que muchos detalles de la diferenciación no dependen del control de la síntesis de enzimas, sino del de la actividad de las enzimas existentes; y que la diferenciación es el resultado de la interacción dinámica existente entre tres variables, núcleo, citoplasma y medio ambiente que rodea a la célula, no siendo suficiente el examinar cada una de ellas por separado (EBERT y SUSSEX, 1965; MOSCONA y MONROY, 1966; LOCKE, 1967).

Ante esa complejidad no extraña la dificultad con que se tropieza para comprobar en organismos superiores la validez de la teoría de operadores y represores específicos elaborada por JACOB y MONOD (1961) a partir del descubrimiento de los genes reguladores en la región *lac* de *E. coli*. Con todo, la brillante comprobación y progresivo refinamiento posterior de la teoría en microorganismos, así como algunos trabajos en células eucarióticas (LOOMIS, 1970), han servido de apoyo a la generalización del modelo, en espera de pruebas genéticas concretas. Se pensaba, sin embargo, que en organismos superiores no podía presentarse en forma tan simple ni quizás como sistema regulador exclusivo; así parecía exigirlo tanto la complejidad y precisión de los procesos de diferenciación y actividad celular, como la mayor cantidad de material hereditario y su organización, combinado con otros elementos, en cromosomas. Precisamente esta asociación del material hereditario con las proteínas cromosómicas resultó importante al irse substanciando la idea de que las histonas son componentes del sistema regulador de la actividad génica, ya que actúan como represoras de la transcripción del ADN (GEORGIEV, 1969). Por otro lado, iban acumulándose datos sobre la influencia de las hormonas para estimular actividad diferencial de los genes (BERENDES y BEERMANN, 1969; TOMKINS y MARTIN, 1970). Siendo rasgo típico de la acción hormonal la diversidad de respuestas que una misma hormona provoca en sus diversas células-objetivo, varios investigadores han propuesto modelos en que, combinando ese papel in-

termediario de las hormonas con el modelo básico de JACOB y MONOD, evitan la presunta complicación requerida en organismos superiores. A nivel teórico BRITTEN y DAVIDSON (1969) sugieren un modelo de regulación de la transcripción, en el que pretenden al mismo tiempo dar un significado biológico de la abundante repetición de secuencias existentes en el ADN de organismos superiores. TOMKINS *et alii* (1969) en cambio proponen un modelo en que el represor lábil, sensible a las hormonas (o al metabolito celular, objetivo directo de las mismas), sería inhibidor específico de la traducción del m-ARN para la aminotransferasa que estudian en células de rata. Por último, OHNO y colaboradores han logrado resultados experimentales claros sobre la inducción hormonal de enzimas específicas por inhibición de un represor citoplásmico de la traducción del m-ARN: el síndrome de feminización testicular del ratón se debería a un mutante del gen regulador cuyo producto represor (proteína que parecen haber identificado ya) no tiene afinidad por la testosterona y determina el estado no-inducible; también han encontrado un mutante del operador (OHNO, 1971; DOFUKU *et alii*, 1971, a, b). El propio OHNO subraya la importancia de su hallazgo teniendo en cuenta que dicho síndrome se da también en otros mamíferos, entre ellos el hombre.

En un aspecto particular las recientes investigaciones a nivel molecular han corroborado una idea de la primera época de la biología del desarrollo. Dada la complejidad de la célula huevo de muchos organismos, con partículas y sustancias químicas distribuidas espacialmente, no al azar en su citoplasma, las células formadas en las primeras divisiones deben ser «citoplasmáticamente» diferentes; era lógico postular que la actividad nuclear en esas células estuviera influida por esas diferencias en el citoplasma. Este principio de la interacción núcleo-citoplásmica, demostrado por primera vez por BOVERI en sus estudios de la reducción de cromosomas en *Ascaris*, se ha visto confirmado por análisis de actividad génica primaria en experiencias de trasplante nuclear y de fusión celular (PRESCOTT y GOLDSTEIN, 1967; GOLDSTEIN, 1963; GURDON y WOODLAND, 1968; GURDON, 1968; HARRIS, 1970 a, 1970 b). En ellos se comprueba una activación del núcleo como respuesta a «señales» emanadas del citoplasma (incluso en heterocariontes interespecíficos), es decir, un flujo de información y control en esa dirección, aunque se desconoce la base molecular del fenómeno. La aloplasmia en vegetales corrobora la importancia de dicha interacción (aunque en ellos se ha estudiado más a nivel citogenético), no sólo para la persistencia y el comportamiento del genomio, sino también para su expresión fenotípica

en la androesterilidad y otros efectos morfológicos y fisiológicos (KIHARA, 1968; LACADENA y SENDINO, 1970; SÁNCHEZ-MONGE, 1971).

Todavía podrían señalarse otros ejemplos de temas fronterizos entre la Genética y la Embriología actualmente objeto de activa investigación, como el fenómeno celular que los embriólogos llaman «determinación», previa a la diferenciación y notablemente estable durante muchas divisiones celulares; BROWN y DAWID (1969) presentan una revisión de los datos para su interpretación genética: la reducción o eliminación de cromosomas (en ciertos gusanos, insectos y crustáceos), la heterocromatinización e inactivación (la bien conocida del cromosoma X y la posible de autosomas o loci autosómicos), el estudio de líneas celulares en ratones «aloténicos» obtenidos por fusión de células embrionarias de dos o más individuos, o en diversos tipos de implantes *in vivo* de células tanto diferenciadas como indiferenciadas, etc.

Para cerrar este punto puede citarse la provocativa pregunta lanzada recientemente en *Nature New Biology* (24-III-1971): «¿implica el desarrollo de un oocito el empleo de información genética no derivada de secuencias de nucleótidos, sino mantenida en alguna otra forma auto-perpetuante?». La pregunta está motivada tanto por la idea general de que el control específico de la acción génica es necesario pero no suficiente para explicar el desarrollo con diferenciación celular propio de organismos superiores, como por sugerencias de algunos investigadores de que los gradientes pudieran contener información transmisible entre proteínas o que pudiera haber información posicional localizada en la estructura de las membranas porque éstas actuasen como moldes autorreplicantes. En opinión del editorialista, hay necesidad de abrir nuevas sendas de acceso al intrincado problema del desarrollo, si se quiere que esta especialidad de la Genética tenga su época de esplendor semejante y consecuente con la de la Genética molecular en la pasada década.

II. DIVERSIFICACION Y UNIDAD DE LA GENETICA

La precedente panorámica de las relaciones de la Genética con otras ciencias biológicas nos lleva a la conclusión de que realmente la Genética ocupa un puesto central, porque con todas tiene conexión (en contenido y en desarrollo histórico) y ofrece un punto de vista

que aglutina el pensamiento biológico actual. Es como un relieve orográfico en una llanura, observatorio desde el cual se consigue una visión nueva de todo el paisaje circundante, pero siendo al mismo tiempo desde diversos puntos de la llanura desde donde se logra precisar el perfil característico de ese relieve.

No puede negarse que esa panorámica produce también la impresión de una fragmentación de la propia Genética y cierta aparente falta de unidad formal; o si se prefiere, de una diversificación tan especializada que hace hoy más difícil que hace no muchos años definirla en sus límites y objetivos. LERNER (1965) hablaría de peligro de concebir esas ramificaciones como «especies» del «género Genética». Esta misma preocupación se puede percibir en los últimos Congresos Internacionales donde se han multiplicado los simposios especializados, en las voces de alerta de distinguidos genetistas, en la aparición de publicaciones que intentan facilitar la intercomunicación que asegure el reconocimiento de las fronteras comunes de la Genética y detenga esa desintegración y distanciamiento de temática y de lenguaje (HADORN, 1965; RÜMKE, 1965; CASPARI y RAVIN, 1969).

Felizmente la historia muestra también casos en que a la dispersión de una ciencia hacia nuevos campos, siguen intentos o principios de reunificación; la dispersión aparece entonces como superficial, ya que al avanzar en esas diversas direcciones de hecho se reencuentran a nivel profundo. Un ejemplo en nuestro caso sería el acercamiento progresivo observado entre la Genética bioquímica, la del desarrollo y la molecular, con la aparición también de nuevos vínculos con la Citogenética y la Genética de poblaciones. Esto justifica una convicción razonable sobre la unidad profunda que de hecho realmente existe, y a la que se puede aspirar como ideal de la ciencia.

La cuestión que aquí se plantea no es, por tanto, esa unidad profunda. Ni se refiere tampoco primariamente al problema que la mencionada dispersión de la Genética puede crear al investigador. Aunque un investigador especialista puede lograr a veces estimables resultados siguiendo su estrecho sendero, lo normal será que si posee suficiente personalidad e imaginación, más pronto o más tarde su propia especialización le obligue a ver, o al menos sospechar, las implicaciones y derivaciones de su especialidad con las otras. Así llegará a una posesión como espontánea o inconsciente de un concepto unitario de la Genética, aunque esté matizado por su propia especialidad.

La cuestión aquí planteada surge por referencia a la tarea hoy tan

urgente de transmitir y divulgar la ciencia. Lo que es (o debe ser) obvio para quien conoce con cierta profundidad una ciencia, no lo es para el principiante; y el poseer de modo espontáneo e inconsciente una visión a la vez amplia y orgánica de esa ciencia no se refleja necesariamente, por desgracia, en la exposición de la misma. Esta exposición exige sistematización y detalle; y a ese nivel puede acentuarse la impresión de fragmentación ya manifiesta en la consideración histórica, obligadamente esquemática y limitada, que hemos hecho.

Aunque los principios básicos de la Genética sorprenden por su nitidez y universalidad, nos encontramos con una enorme expansión (en amplitud y en profundidad de penetración) de la gama de fenómenos estudiados con enfoque genético. De esa expansión han resultado las especialidades, por las peculiaridades encontradas en diferentes organismos («genética de virus», «genética de hongos», «genética humana» ...), diversos niveles de organización (molecular, organísmica, de poblaciones), o distintos procesos (funciones primarias génicas, desarrollo individual, evolución). Si a ello se añade la pluralidad de técnicas y métodos requeridos, a veces muy sofisticados y privativos de una u otra especialidad, parece innegable que resulta difícil evitar la impresión de falta de unidad entre todos esos elementos.

Es imprescindible, por consiguiente, un positivo intento para *concretar los términos* de una visión o *concepto unitario* de la Genética, que pueda dirigir su exposición y ser el hilo conductor percibido desde un principio por el no especialista. Sólo si se posee de modo consciente y reflejo podrá ese concepto influir en la difusión de los conocimientos genéticos.

Se ha citado a menudo esta frase de MULLER (1922): «Los genetistas, ¿tenemos que llegar a ser bacteriólogos, fisiólogos, químicos y físicos, al mismo tiempo que ser zoólogos y botánicos? Confiemos que sea así». Intuición profética del futuro despliegue de la Genética, que lejos de asustar al eminente genetista, le parecía deseable. La razón es obvia en el contexto en que se encuentra la frase: MULLER estaba persuadido en aquel momento de la necesidad del «ataque químico y físico» al problema de la mutación como medio de penetrar en la naturaleza material del gen y sus propiedades. Esta actitud de MULLER es representativa, ya que la diversificación de la Genética ha ocurrido como consecuencia de una obstinada e imaginativa búsqueda y análisis del material genético (de los «factores» que nos legó MENDEL); y en esa búsqueda se han aprovechado las ayudas y enfoques de todo

tipo y origen y no se ha dudado en explorar nuevos campos allá donde la investigación misma del material hereditario planteaba nuevos interrogantes. El gen ha sido siempre el objeto-centro alrededor del cual se han ido situando los especialistas intentando descubrir, desde nuevos ángulos, toda su riqueza interna y sus proyecciones. De ahí la sucesión histórica de maneras fundamentalmente nuevas y originales de abordar ese único objetivo, y el conjunto actual de la Genética que reúne las múltiples dimensiones del mismo. Aunque lo esencial de esta idea es común sin duda a todos los genetistas, probablemente ha sido MULLER quien con más continuidad se ha referido a la unidad de la Genética (y de la Biología) alrededor del gen, incorporando los nuevos conocimientos a medida que éstos llegaban. En siete artículos, desde 1921 a 1966 (MULLER, 1962 y 1966) fue analizando desde las propiedades del material hereditario como iniciador y organizador de la vida hasta las últimas consecuencias que puede tener el conocimiento de esas propiedades, como son las trascendentales preguntas sobre el futuro del hombre y el posible autocontrol de su evolución (ver PONTECORVO, 1968, para un interesante resumen lleno de sugerencias).

La visión lógica unitaria de la Genética puede enmarcarse en tres dimensiones genéricas del material hereditario: dimensión analítico-estructural (el material hereditario en sí mismo), dimensión dinámica (propiedades y funciones del mismo y su realización en el organismo) y dimensión espacio-temporal (el destino del material hereditario en conjuntos de organismos). Las tres dimensiones tienen su vertiente de ciencia básica y la de ciencia aplicada como es evidente.

Desde luego se trata de una visión lógica en que puedan incluirse de modo ordenado y coherente todos los conocimientos genéticos, pero es claro que las tres dimensiones están relacionadas y ninguna puede comprenderse por separado. El orden en que se han indicado quiere reflejar una relación de dependencia por cuanto la primera es la base de la segunda y ésta a su vez de la tercera; pero al mismo tiempo, por ejemplo, el sentido biológico de la primera (estructura) se manifiesta en la segunda (función). Como consecuencia de esta interdependencia, los avances históricos del conocimiento en las tres dimensiones se han influido mutuamente, dando por resultado la que suele llamarse «evolución del concepto de gen», que ha tenido lugar por sucesivos énfasis en uno u otro aspecto.

En la dimensión analítica se encuentran todos los conocimientos referentes a la naturaleza del material hereditario, desde su primera

identificación que en realidad se limitó a una afirmación de su existencia como conjunto de entidades discretas. Incluye por tanto la localización material de los genes nucleares en los cromosomas y de los plasmagenes en el citoplasma, plastos y mitocondrias; localización que ya es un primer dato de que el material hereditario no es un sistema disperso sino organizado, dotado de estabilidad, y asociado a otros materiales estructurales. Aunque en este sentido de agrupamiento físico, los episomas han revelado una situación intermedia interesante, por su capacidad de integrarse o no en el cromosoma bacteriano; lo cual revela que el sistema genético bacteriano es un sistema dinámico, con transición entre elementos de diferentes tamaños y con diferentes grados de independencia (LURIA, 1969; HAYES, 1969). Está por ver la trascendencia de este hecho para la interpretación del origen y evolución de esta característica (organización física) del material hereditario a que nos estamos refiriendo.

Una ampliación en esa dimensión representa el conocimiento de la integración del material hereditario, en unidad superior, como cariotipo y como genotipo; de ella deriva la importancia de la integridad del mismo, las consecuencias de la reagrupación del mismo material hereditario en distinto número o tipo de cromosomas, y de la proximidad física de determinados genes o de la variación de ordenaciones.

La última profundización en esa dimensión es la estructura molecular del material hereditario; nivel que permite, por un lado, comprender cómo contiene la información hereditaria, y por otro, afinar el concepto de gen en cuanto entidad física hasta concebirlo hoy como una estructura compleja que abarca una cierta región del cromosoma, dotado por tanto de ultraestructura y divisible por métodos de análisis con suficiente poder resolutivo.

En la dimensión funcional los conocimientos se pueden agrupar alrededor de las tres propiedades básicas del material hereditario: su capacidad de autoduplicación, su mutabilidad y su acción reguladora de los procesos celulares como expresión de la información que contiene.

La actividad autorreplicativa, «capacidad de convertir algunos de los materiales comunes del medio en un producto final idéntico al gen mismo» (MULLER, 1922), es la propiedad más distintiva del material hereditario y cuya prolongación es, como ya queda expuesto, la reproducción o multiplicación celular y la reproducción de los organismos. Inseparable de ella es la mutabilidad; primero, porque las ul-

teriores consecuencias de esta última son función de que el material hereditario mutado conserve su capacidad autorreplicativa y perpetúe el cambio; pero además por los actuales conocimientos sobre los mecanismos de reparación de mutaciones asociados al proceso de replicación reparativa (HOWARD-FLANDERS, 1968; WITKIN, 1969) y los análisis de las fases del proceso mutacional, iniciado como perturbación molecular que puede durar como alteración pre-mutacional hasta su fijación como estado molecular mutado estable (DUBININ, 1969).

En la acción del material hereditario sobre otros materiales para organizarlos de acuerdo con su información genética, quedan integrados todos los procesos e interacciones con el medio que culminan en la expresión fenotípica. En esta dimensión funcional es donde puede hacerse más evidente la integración del genotipo y su importancia, porque es en la coordenada temporal del desarrollo donde es más fácil analizarla positivamente y observar que su falta produce la anormalidad o la inviabilidad. Así, partiendo de los mecanismos de traducción primaria en proteínas, habría que llegar hasta la interpretación genética del organismo en sus características, tanto específicas como individuales, desde las morfológicas hasta las de comportamiento. Por eso, por ejemplo, el objetivo actual de la Genética del comportamiento ya no se satisface comprobando que existe una base genética de los rasgos psicológicos o de comportamiento, sino que aspira a describir lo más completamente posible la secuencia causal desde el gen hasta la actitud o conducta, a través de mecanismos metabólicos, anatómicos y fisiológicos (MCCLEARN, 1970); se ha citado este ejemplo, por el creciente interés del tema y porque quizás en esos «fenotipos del individuo como unidad» puede ponerse más de relieve la interdependencia de componentes del genotipo que, por necesidad del análisis, separamos. Es fácil de ver que es a este nivel donde la Genética da su visión peculiar del individuo, presentada en las primeras páginas.

Por último, en la dimensión espacio-temporal se recogen los resultados de las propiedades básicas del material hereditario en interacción con el medio ambiente. Es decir, tanto las características observables en las poblaciones y ecosistemas en un momento dado, como sus cambios en el tiempo directamente observables o constatados por los registros fósiles, pueden interpretarse en función de esas propiedades.

Como esta dimensión se corresponde adecuadamente con la Genética de Poblaciones y la relación esencial de la Genética con la Evolución, ya expuestas, no precisa ulterior exposición en este momento.

Es, sin embargo, oportuno subrayar las consecuencias del hecho de que no sólo otros caracteres de los organismos, sino incluso sus propios sistemas genéticos han evolucionado. El que la misma diversidad estructural y funcional con que el material hereditario existe en diferentes organismos sea también resultado de sus mismas propiedades, viene a cerrar el círculo lográndose así integrar todos los temas de la Genética. Esta visión es la base de la influencia que la Genética ha tenido para configurar la moderna concepción unitaria del fenómeno vida, y es la que creemos ver en el fondo de la definición de ser viviente empleada por MULLER (1966): «lo que posee la potencialidad de evolucionar por selección natural».

BIBLIOGRAFIA

AL-AISH, M. S.
1969 Human chromosome morphology. I. Studies on normal chromosome characterization, classification and karyotyping. *Can. J. Genet. Cytol.* **11**: 370-381.
1970 Human chromosome morphology. II. Studies on the satellites and identification of the large acrocentric chromosomes. *Can. J. Genet. Cytol.*, **12**: 160-163.

ANDERSON, W. W. y C. E. KING.
1970 Age-Specific selection. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **66**: 780-786.

ANDREWARTHA, H. G. y L. C. BIRCH.
1954 The distribution and abundance of animals. Univ. Press. Chicago.

ANFINSEN, C. B.
1959 The molecular basis of evolution. Wiley. New York.

ARNOTT, S.
1971 The structure of transfer RNA. *Progr. Bioph. Mol. Biol.*, **22**: 181-213.

ASTAUROV, B. L.
1969 Experimental polyploidy in animals. *Ann. Rev. Genet.*, **3**: 99-126.

AVERY, A. G.; S. SATINA y J. RIETSEMA.
1959 Blakeslee: the genus *Datura*. Ronald Press. New York.

AVERY, D. T.; C. M. MACLEOD y M. MCCARTHY.
1944 Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *Jour. Exper. Med.*, **79**: 137-158.

BAKER, W. K.
1965 Genetic analysis. Houghton Mifflin. Boston.

BEADLE, G. W.
1963 Genetics and Modern Biology. *Mem. Amer. Phil. Soc.* Philadelphia.
1969 Genetics in 1968. Introductory remarks. *Proc. XII Intern. Cong. Gen.*, **3**: 73-76.

BEADLE, G. W. y B. EPHRUSSI.
1937 Development of eye color in *Drosophila*: diffusable substances and their interrelation. *Genetics*, **22**: 76-86.

BEADLE, G. W. y E. L. TATUM.
1941 Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **27**: 499-506.

BENDER, K. et alii.
1967 Zur Frage der Zuordnung von Genen zu Bestimmten Autosomen der Menschen mit Hilfe von Chromosomenaberrationen. *Humangenetik*, **4**: 85-103.

BENIRSCHKE, K. (edit).
1969 Comparative mammalian cytogenetics. Springer. Berlin.

BERNER, K. y K. BURCKHARDT.
1970 On the localization of genes on certain autosomes of Man through chromosome aberrations. *Humangenetik*, **9**: 75-85.

BENZER, S.
1957 The elementary units of heredity. En: The chemical Basis of Heredity. Edit. W. D. McElroy y B. Glass. Johns Hopkins. Baltimore.
1961 On the topography of the genetic fine structure. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **47**: 403-415.

BERENDES, H. D. y W. BEERMANN
1969 Biochemical activity of interphase chromosomes (polytene chromosomes). En: Handbook of molecular cytology. Edit. A. Lima-de-Faria. 500-519. North-Holland. Amsterdam.

BIRCH, L. C.
1960 The genetic factor in population ecology. *Amer. Nat.*, **94**: 5-24.

BODMER, W. F. y A. J. DARLINGTON.
1969 Linkage and recombination at the molecular level. En: Genetic Organization. Edit. W. E. Caspari y A. W. Ravin. Academic Press. New York.

BONHOEFFER, F. y W. MESSER.
1969 Replication of the bacterial chromosome. *Ann. Rev. Genet.* **3**: 233-246.

BORLAUG, N. E.
1965 Wheat, rust and people. *Phytopathology*, **55**: 1.088-1.098.
1968 Wheat breeding and its impact on world food supply. *Proc. Third Internat. Wheat Gen. Symp.* Edit. K. W. Finlay y K. M. Shepherd. Australian Acad. of Sci. Canberra.

BOYER, S. H. et alii.
1969 Hemoglobin A and A_2 in New World primates: comparative variation and its evolutionary implications. *Science*, **166**: 1.428-1.431.

BRITTEN, R. J. y E. H. DAVIDSON.
1969 Gene regulation for higher cells: a theory. *Science*, **165**: 349-357.

BRONOWSKI, J.
1956 Science and human values. Hutchinson. London.

BROVER, L. P.; L. M. COOK y H. J. CROZE.
1967 Predator responses to artificial Batesian mimics released in a neotropical environment. *Evolution*, **21**: 11-23.

BROWN, D. D. y I. B. DAWID.
1969 Developmental Genetics. *Ann. Rev. Genet.*, **3**: 127-154.

BRYAN, R. N.; D. H. GELFAND y M. HAYASHI.
1969 Initiation of SV40 DNA-directed protein synthesis with N-formylethionine *in vitro*. *Nature*, **224**: 1.019-1.021.

BRYSON, V. y H. J. VOGEL (edit.).
1965 Evolving genes and proteins. Academic Press. New York.

BUETTNER-JANUSCH, J.
1970 Evolution of serum protein polymorphisms. *Ann. Rev. Gen.*, **4**: 47-68.

BUNGENBERG DE JONG, C. M.
1957 Polyploidy in animals. *Bibliog. Genetica*, **17**: 111-228.

BURNHAM, C. R.
1962 Discussions in Cytogenetics. Burgess. Minneapolis.

CAIN, A. J.
1954 Animal Species and their Evolution. Harper and Row. New York.

CAIRNS, H. J.
1963 The bacterial chromosome and its manner of replication as seen by autoradiography. *J. Mol. Biol.*, **6**: 208-213.

CARR, D. H.
1969 Chromosome abnormalities in clinical medicine. *Progr. Medic. Genet.* **6**: 1-61.

CARSON, H. L.
1965 Chromosomal morphism in geographically widespread species of *Drosophila*. En: The Genetics of Colonizing Species. Edit. H. G. Baker y G. L. Stebbins. Academic Press. New York. 508-531.
1967 Permanent heterozygosity. En: Evolutionary Biology. Edit. Th. Dobzhansky, M. K. Hecht y W. C. Steere, vol. I. North-Holland. Amsterdam.

CASPARI, E. W. y A. W. RAVIN.
1965 Genetic Organization. Academic Press. New York.

CAVALLI-SFORZA, L. L. y W. F. BODMER.
1971 The genetics of human populations. Freeman and Co. San Francisco.

CHARGAFF, E.
1950 Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation. *Experientia*, **6**: 201-209.

CHITTY, D.
1957 Self-regulation of numbers through changes in viability. *Cold Spring Harb. Symp.* **22**: 277-288.

CLARKE, C. A.
1967 The prevention of Rh-immunization. *Proc. Third Int. Cong. Human Genet.* 83-91.

CLARKE, C. A. (edit.)
1969 Selected Topics in Medical Genetics. Oxford Univ. Press. London.

CLELAND, R. E.
1962 The Cytogentics of *Oenothera*. *Adv. Genet.* **11**: 147-237.

CLEVER, U.
1965 Chromosomal changes associated with differentiation. *Brookhaven Symp. Biol.* **18**: 242-253.

COLE, L. C.
1954 The population consequences of life history phenomena. *Quart. Rev. Biol.*, **29**: 103-137.

COLLEN, J. H.; D. B. MERTZ y W. W. MURDOCH (edit.).
1970 Readings in Ecology and Ecological Genetics. Harper and Row. New York.

COON, C. S.
1962 The origin of races. Knopf. New York.

COX, E. C. y C. YANOFSKI.
1967 Altered base ratios in the DNA of an *E. coli* mutator strain. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **58**: 1.895-1.902.

CREED, R. (edit.).
1971 Ecological Genetics and Evolution. Blackwell. Oxford.

CREIGHTON, H. B. y B. MCCLINTOCK.
1931 A correlation of cytological and genetical crossing-over in *Zea mays*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **17**: 492-497.

CREW, F. A. E.
1966 The Foundations of Genetics. Pergamon Press. Oxford.

CRICK, F. H. C.
1958 On protein synthesis. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **12**: 138-163.
1966 The genetic code— yesterday, today and tomorrow. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **31**: 3-9.

CRICK, F. H. C. et alii
1961 General nature of the genetic code for proteins. *Nature*, **192**: 1.227-1.232.

CROW, J. F.
1969 Molecular Genetics and Population Genetics. *Proc. XII Int. Congr. Genet.*, **3**: 105-113.

CROW, J. F. y M. KIMURA.
1970 An Introduction to Population Genetics Theory. Harper and Row. New York.

DARNELL, R. M.
1970 Evolution and the Ecosystem. *Amer. Zoologist*, **10**: 9-15.

DAWSON, P. S. y I. M. LERNER.
1962 Genetic variation and indeterminism in interespecific competition. *Amer. Nat.* **96**: 379-380.

DAYHOFF, M. O. (edit.).
1969 Atlas of protein sequence and structure 1969. Biom. Res. Found. Silver Spring.

DEMARS, R.
1965 Investigations in Human Genetics with cultivated human cells: A summary of present knowledge. En: The control of Human Heredity and Evolution. Edit. T. M. Sonneborn. MacMillan. New York.

DEMEREC, M.
1965 Problems of present-day genetics. En: Genetics Today, vol. 2, LVIII.

DEMEREC, M. y P. E. HARTMAN.
1959 Complex loci in microorganisms. *Ann. Rev. Microb.* **13**: 377-406.

DOBZHANSKY, Th.
1951 Genetics and the origin of species. Columbia Univ. Press. New York.
1970 Genetics of the Evolutionary Process. Columbia Univ. Press. New York.

DOBZHANSKY, Th.; M. K. HECHT y W. C. STEERE (edit.).
1967-1969 Evolutionary Biology (3 vols.). Appleton-Centry-Crofts. New York.

DOFUKU, R.; U. TETTENBORN y S. OHNO.
1971 A Testosterone-«Regulon» in the mouse kidney. *Nature New Biology*,**232**: 5-7.
1971 Further characterization of O^s mutation of mouse β-glucuronidase locus. *Nature New Biology*, **234**: 259-261.

DRAKE, J. W.
1970 The molecular basis of mutation. Holden-Day. San Francisco.

DUBININ, N. P.
1969 Classification of chromosome premutational damage. *Proc. XII Intern. Congr. Genet.* Vol. **3**: 79-92.

DUNN, L. C.
1969 Genetics in historical perspective. En: Genetic Organization. Edit. W. E. Caspari y A. W. Ravin. Academic Press. New York.

EBERT, J. D. y J. M. SUSSEX.
1965 Interacting systems in development (2.ª edic.). Holt, Rinehart and Winston. New York.

EHRENSVÄRD, G.
1962 Life. Origin and Development. University of Chicago Press. Chicago.

EHRLICH, P. R. y R. W. HOLM.
1962 Patterns and populations. *Science*, **137**: 652-657.

ELLIS, R. J.
1970 Further similarities between chloroplasts and bacterial ribosomes. *Planta* (Berl.) **91**: 329-335.

EMERSON, S.
1969 Linkage and recombination at the chromosome level. En: Genetic Organization. Edit. E. W. Caspari y A. W. Ravin, vol. I, 267-360. Academic Press. New York.

EMERSON, R. A. G.; W. BEADLE y A. C. FRASER.
1935 *Cornell Univ. Agr. Expt. Sta. Mem.*, **80**: 1-83 (citado por DUNN, 1969).

FORD, E. B.
1964 Ecological Genetics. Methuen. London.

FENNEY, R. E. y R. G. ALLISON.
1969 Evolutionary Biochemistry of Proteins. Wiley. New York.

FISHER, R. A.
1930 The genetical theory of natural selection. Clarendon Press. Oxford.

FLORKIN, M. (edit.).
1960 Aspects of the origin of life. Pergamon Press. Oxford.
1966 Aspects moléculaires de l'adaptation et de la phylogénie. Masson. Paris.

FLORKIN, M. y E. SCHOFFENIELS.
1970 Adapted Molecules. En: Essays in Evolution and Genetics. Edit. M. K. Hecht y W. C. Steere. North Holland. Amsterdam.

FORD, C. E. et alii.
1959 A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet, i,* 711-713.

FORD, C. E. y J. L. HAMERTON.
1956 The chromosomes of man. *Acta Genet,* **6**: 264-266 y *Nature,* **178**: 1.020-1.023.

FRAENKEL-CONRAT, H. y B. SINGER.
1957 Virus reconstitution: combination of protein and nucleic acid from different strains. *Biochim. et Biophys. Acta,* **24**: 540-548.

FRANKEL, O. H.
1969 The dynamics of plant breeding. *Proc. XII Int. Congress Genet.* vol. 3, 309-325.

FREESE, E.
1962 On the evolution of base composition of DNA. *J. Theor. Biol.* **3**: 82-101.
1963 Molecular mechanisms of mutations. En: Molecular Genetics. Edit. J. H. Taylor, Academic Press. New York.

FREIRE-MAIA, N.
1970 Abortions, chromosomal aberrations and radiation. *Soc. Biol.* **17**: 102-106.

FUDENBERG, H. H.
1967 Genetically determined abnormalities in antigen-antibody interaction. *Proc. Third Congr. Human Genet.* 233-246.

GADGIL, M. y W. H. BOSSERT.
1970 Life historical consequences of natural selection. *Amer. Nat.* **104**: 1-24.

GALLO. R. C.
1971 Reverse transcriptase, the DNA polymerase of oncogenic RNA viruses. *Nature,* **234**: 194-198.

GEORGIEV, G. P.
1969 Histones and the control of gene action. *Ann. Rev. Genet.,* **3**: 155-180.

GIERER, A. y G. SCHRAMM.
1956 Infectivity of ribonucleic acid from tobacco mosaic virus. *Nature,* **177**: 702-703.

GOLD, L. M. y M. SCHWEIGER.
1969 Synthesis of phage-specific α- and β-glucosyl transferases directed by T-even DNA in vitro. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **62**: 892-898; **63**: 1.351-1.356.

GOLDSCHMIDT, E. (edit.).
1963 The genetics of migrant and isolated populations. Williams and Wilkins.

GOLDSCHMIDT, R. B.
1938 Physiological Genetics. McGraw-Hill. New York.

GOLDSTEIN, L.
1963 RNA and protein in nucleocytoplasmic interactions. En: Cell Growth and Cell Division. Edit. R. J. C. Harris. Academic Press. New York.

GORINI, L.
1971 Ribosomal discrimination of t-ARNs. *Nature New Biology*, **234**: 261-264.

GRANT, V.
1956 Chromosome repatterning and adaptation. *Adv. Genet.*, **8**: 89-107.

GRAY, C. H. y E. L. TATUM.
1944 X-ray induced growth factor requirements in bacteria. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **30**: 404.

GROSS, P. R.
1968 Biochemistry of Differentiation. *Ann. Rev. Biochim.*, **37**: 631-660.

GRUENEBERG, H.
1952 The Genetics of the mouse (2.ª ed.). Nijhoff. La Haya.

GURDON, J. B.
1968 Transplanted nuclei and cell differentiation. *Scient. Amer.* **219** (6): 24-35.

GURDON, J. B. y H. R. WOODLAND.
1968 The cytoplasmic control of nuclear activity in animal development. *Biol. Rev.* **43**: 233-267.

HADORN, E.
1961 Developmental Genetics and Lethal Factors. Methuen. London.
1965 Genetics on its way. En: Genetics Today. vol. 2. LXII.

HALDANE, J. B. S.
1932 The causes of Evolution. Harper. London.
1956 The relation between density regulation and natural selection. *Proc. Roy. Soc. London.* B. **145**: 306-308.
1965 The implications of genetics for human society. En: Genetics Today. Vol. 2, XCI.

HARPER, J. L.
1965 The nature and consequence of interference amongst plants. En: Genetics Today. Edit. S. J. Geerts. Vol. 2, Pergamon Press. London.

HARRIS, H.
1970 The principles of human biochemical genetics. North-Holland. Amsterdam.

HARRIS, H.
1970a Cell fusion. Clarendon Press. Oxford.
1970b Nucleus and cytoplasm (2.ª edic.). Clarendon Press. Oxford.

HAYES, W.
1964 The Genetics of Bacteria and their Viruses. Blackwell. Oxford.
1969 What *are* episomes and plasmids? En: Bacterial episomes and plasmids. Edit. G. E. W. Wolstenholme y M. O'Connor. Churchill. London.

HECHT, M. K. y W. C. STEERE (edit.).
1970 Essays in Evolution and Genetics in honor of Th. Dobzhansky. Nort-Holland. Amsterdam.

HELLER, J. H.
1969 Human chromosome abnormalities as related to physical and mental dysfunction. *J. Heredity*, **60**: 239-248.

HERSHEY, A. D. y M. CHASE.
1952 Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J. Gener. Physiol.* **36**: 39-56.

HILL, M. y J. HILLOVA.
1971 Recombinational events between exogenous mouse DNA and newly synthesized DNA strands of chicken cells in culture. *Nature New Biology*, **231**: 261.
1972 Virus recovery in chicken cells tested with Rous sarcoma cell DNA. *Nature New Biology*, **237**: 35-39.

HOENISBERG, H. F. et alii.
1969 Population genetics in the American tropics. II. The comparative genetics of Drosophila in european and neotropical environments. *Genetica*, **40**: 43-60.

HOTCHKISS, R. D.
1965 Recombination at the molecular level. En: Genetics Today, vol. 2, 81-86.

HOTCHKISS, R. D. y M. GABOR.
1970 Bacterial transformation, with special reference to recombination process. *Ann. Rev. Genet.* **4**: 193-224.

HOWARD-FLANDERS, P.
1968 DNA repair. *Ann. Rev. Biochem.* **37**: 175-200.

HUBBY, J. L. y R. C. LEWONTIN.
1966 A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural population. I. The number of alleles at different loci in *D. pseudooscura*. *Genetics*, **54**: 577-594.

HUXLEY, J.
1942 Evolution: The modern synthesis. Allen and Unwin. London.
1963 The future of Man— evolutionary aspects. En: Man and his Future. Ciba Foundation Volume. Churchill. London.

HUXLEY, J.; A. C. HARDY y E. B. FORD (edit.).
1954 Evolution as a Process. Allen and Unwin. London.

INGRAM, V. M.
1957 Gene mutations in human hemoglobin: The chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin. *Nature*, **180**: 326-328.
1963 The hemoglobins in Genetics and Evolution. Columbia Univ. Press. New York.

JACOB, F.
1970 La logique du vivant. Gallimard. Paris.

JACOB, F. y J. MONOD.
1961 Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.* **3**: 318-356.

JACOBS, P. A. et alii.
1959 Evidence for the existence of a human «super female». *Lancet*, *ii*, 423-425.

JACOBS, P. A. y J. A. STRONG.
1959 A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature*, **183**: 302-303.

JEPSEN, G. L.; G. G. SIMPSON y E. MAYR (edit.).
1949 Genetics, Paleontology and Evolution. Princeton Univ. Press. Princeton.

JOHN, B. y K. R. LEWIS.
1965 The meiotic system. Springer. Wien.

JONES, K.
1970 Chromosome changes in plant evolution. *Taxon*, **19**: (2), 172-179.

JUKES, T. H.
1966 Molecules and Evolution. Columbia Univ. Press. New York.
1971 Recent advances in studies of evolutionary relationships between proteins and nucleic acids. En: Prebiotic and biochemical evolution. Edit. A. P. Kimball y J. Oró. 122-147. North-Holland. Amsterdam.

KEOSIAN, J.
1965 The Origin of life. Chapman and Hall. London.

KHOSHOO, T. N.
1963 Cytogenetical evolution in the gymnosperms. *Mem. Indian Bot. Soc.* **4**: 136-141.

KIHARA, H.
1968 Cytoplasmic relationships in the Triticinae. *Proc. Third Int. Wheat Sym.* 125-143.

KIMBER, G. y R. RILEY.
1963 Haploid Angiosperms. *Bot. Rev.* **28**: 480-531.

KIMURA, M.
1968 Evolutionary rate at the molecular level. *Nature*, **217**: 624-626.
1968 Genetic variability mantained in a finite population due to mutational production of neutral and nearly isoalleles. *Genet. Res.* **11**: 246-269.

KING, J. L. y T. H. JUKES.
1969 Non-Darwinian evolution. *Science*, **164**: 788-798.

KIRK, D.
1968 Patterns of survival and reproduction in the United States: implications for selection. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **59**: 662-670.

KJESSLER, B.
1966 Karyotype, Meiosis and Spermatogenesis in a sample of men attending an infertility clinic. Karger. Basel.

KOJIMA, K. (edit.).
1970 Mathematical topics in population genetics. Springer. Berlin.

KRIEGER, H. et alii.
1965 Racial admixture in northeastern Brazil. *Ann. Hum. Gen.* **29**: 113-125.

LACADENA, J. R.
1970 Genética Vegetal. Fundamentos de su aplicación. Madrid.

LACADENA, J. R. y A. M. SENDINO.
1970 Hybrid wheat. *Genet. Ibérica*, **22**: 1-26.

LARK, K. G.
1966 Regulation of chromosomes replication and segregation in bacteria. *Bact. Rev.*, **30**: 3-22.

LAYLCOCK, D. G. y J. A. HUNT.
1969 Synthesis of rabbit globin by a bacterial cell free system. *Nature*, **221**: 1.119-1.122.

LE GROS CLARK, W. E.
1959 The antecedents of man (2.ª edic.). Edinburgh Univ. Press.

LEDERBERG, J.
1962 Biological future of man. En: Man and his future. Edit. G. Wolstenholme. Boston.

LEDERBERG, J. y E. L. TATUM.
1946 Gene recombination in *E. coli*. *Nature*, **158**: 558.

LEJEUNE, J.; M. GAUTIER y R. TURPIN.
1959 Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C. R. Acad. Sci. Paris*. **248**: 1.721-1.722.

LENGYEL, P.
1969 The process of translation as seen in 1969. *Cold Spring Harb. Symp.* **34**: 828-841.

LERNER, I. M.
1965 Ecological Genetics. Synthesis. En: Genetics Today. Edit. S. J. Geerts. Vol. 2, 489-493.

LERNER, I. M. y F. K. Ho.
1961 Genotype and competitive ability of *Tribolium* species. *Am. Nat.* **95**: 329-343.

LEVINE, L.
1969 Biology of the gene. Mosby. St. Louis.

LEWONTIN, R. C.
1967 Population Genetics. *Ann. Rev. Genet.* **1**: 37-70.

LEWONTIN, R. C. y J. L. HUBBY.
1966 A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. II. *Genetics*, **54**: 595-609.

LEVISOHN, R. y S. SPIEGELMAN.
1969 Further extracellular Darwinian experiments with replicating RNA molecules. Diverse variants isolated under different selective conditions. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **63**: 805-811.

LI, C. C.
1961 Human Genetics. McGraw-Hill. New York.

LIMA-DE-FARIA.
1969 Handbook of molecular cytology. North-Holland. Amsterdam.

LOCKE, M. (edit.).
1967 Major problems of developmental biology. Academic Press. New York.

LOCKE, M.
1967 Control mechanisms in developmental processes. Academic Press. New York.

LOOMIS, W. F. (edit).
1970 Papers on regulation of gene activity during development. Harper y Row. New York.

LURIA, S. E.
1947 Recent advances in bacterial genetics. *Bact. Rev.* **11**: 1.
1965 Directed genetic change. Perspectives from Molecular Genetics. En: The control of Human Heredity and Evolution. Edit. T. M. Sonneborn. MacMillan. New York.
1969 Chairman's opening remarks. En: Bacterial episomes and plasmids. Edit. G. W. E. Wolstenholme y M. O'Connor. Churchill. London.

LWOFF, A.
1962 Biological order. Massachusetts Inst. Techn. Press. Cambridge. Mass.

MARKERT, C. L. y H. URSPRUNG.
1962 The ontogeny of isozyme patterns of lactate dehydrogenase in the mouse. *Develop. Biol.* **5**: 363-381.

MATHER, K.
1961 Competition and co-operation. *Symp. Soc. Exp. Biol.* **15**: 264-281.

MATSUNAGA, E.
1966 Possible genetic consequences of family planing. *J. Amer. Med. Ass.* **198**: 533-540.

MATTHEY, R.
1954 La polyploidie animale naturelle. *Proc. 9th Int. Cong. Genet. Caryologia* (suppl.). 302-306.

MAYR, E.
1955 Integration of genotypes: Synthesis. *Cold Spring Harb. Symp.* **20**: 327-333.
1957 The Species Problem. Amer. Assoc. Advan. Sci. Washington.
1963 Animal Species and Evolution. Belknap. Oxford.

MCCLERAN, G. E.
1970 Behavioral Genetics. *Ann. Rev. Genet.* **4**: 437-468.

MCKUSICK, V. A.
1970 Human Genetics. *Ann. Rev. Genet.* **4**: 1-46.

MELCHERS, G.
1965 Molecular Genetics: coding. Synthesis. En: Genetics Today vol. 2, 111-112.

MESELSON, M. y F. W. STAHL.
1958 The replication of DNA in *E. coli. Proc. Nat. Acad. Sci.*, **44**: 671-682.

MEYLAN, A.
1970 Chromosomal polymorphism in Mammals. En: Variation in mammalian Populations. Edit. R. J. Berry y H. N. Southern. Academic Press. London.

MILLER, H.
1964 Progress and Decline. The group in Evolution. Pergamon Press. London.

MILLER, P. L. (edit.).
1970 Control of organelle development. Cambridge University Press. London.

MILNE, A.
1957 Theories of natural control of insect populations. *Cold Spring Harb. Symp.* **22**: 253-267.

MIRSKY, A. E.
1951 En: Genetics in the 20th Century. Edit. L. C. Dunn. pp. 127-153 MacMillan. New York.

MORTON, N. E.
1969 Human population structure. *Ann. Rev. Genet.*, **3**: 53-74.

MORTON, N. E.; C. S. CHUNG y M. P. MI.
1966 Genetics of interracial crosses in Hawaii. Karger. Basilea.

MOSCONA, A. y A. MONROY (edit.).
1966 Current topics in developmental biology. Academic Press. New York.

MOSES, M. J.
1968 Synaptinemal complex. *Ann. Rev. Genet.* **2**: 363-412.

MULLER, H. J.
1922 Variation due to change in the individual gene. *Amer. Nat.* **56**: 32-50.
1926 The gene as the basis of life. *Proc. Int. Congr. Plant. Sci.*, **1**: 897-921.

1962 Studies in Genetics. Indiana University Press. Bloomington.
1963 Genetic progress by voluntarily conducted germinal choice. En: Man and his Future. Ciba Foundation Volume. Churchill. London.
1966 The gene material as the initiator and the organizing basis of life. *Amer. Nat.* **100:** 493-517.
1967 What genetic course will Man steer? *Proc. Third Int. Cong. Human Genet.* 521-543. Hopking Press. Baltimore.

MÜNTZING, A.
1935 The evolutionary significance of autopolyploidy. *Hereditas,* **21:** 263-378.
1956 Chromosomes in relation to species differentiation and plant breeding. *Conference on chromosomes Lecture,* **6:** 161-197.

MURDOCH, W. W.
1966 Population stability and life history phenomena. *Amer. Nat.* **100:** 5-11.

MURPHY, G. I.
1968 Pattern in life history and the environment. *Amer. Nat.* **102:** 391-403.

NARISE, T.
1962 Studies on competition in plants and animals. X. Genetic variability of migratory activity in natural populations of *D. melanogaster. Jap. Jour. Genet.* **37:** 451-461.
1966 The mode of migration of *D. ananassae* under competitive conditions. En: Studies on Genetics. Univ. of Texas Public. **6615:** 121-131.
1968 Migration and competition in *Drosophila.* I. Competition between wild and vestigial strains of *D. melanogaster* in a cage and migration-tube population. *Evolution,* **22:** 301-306.

NEEL, J. V.
1969 Some changing constraints on the human evolutionary process. *Proc. XII Int. Congr. Genet.* vol. 3, 389-403.

NEEL, J. V. et alii
1964 Studies on the Xavante Indians of the Brazilian Matto Grosso. *Amer. J. Hum. Genet.* **16:** 52-140.

NIRENBERG, M. W. y J. H. MATTHEI
1961 The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. *Proc. Nat. Acad. Sci.,* **47:** 1.588-1.602.

OHNO, S.
1967 Sex-Chromosomes and sex-linked genes. Springer. Berlin.
1969 Evolution of sex chromosomes in mammals. *Ann. Rev. Genet.,* **3:** 495-524.
1970 Evolution by gene duplication. Springer. Berlin.
1971 Simplicity of mammalian regulatory systems inferred by single gene determination of sex phenotypes. *Nature,* **234:** 134-137.

OLBY, R. C.
1966 Origins of Mendelism. Constable. London.

OPARIN, A. I. (edit.).
1959 The origin of life on earth. (I. U. B. Symp. Series) Pergamon Press. New York.

OPARIN, A. I.
1968 Genesis and evolutionary development of life. Academic Press. New York.

OZEKI, H. y H. IKEDA.
1968 Transduction mechanisms. *Ann. Rev. Genet.* **2:** 245-278.

PAULING, L.; H. A. ITANO; S. J. SINGER y I. C. WELLS
1949 Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science,* **110:** 543-548.

PAVAN, C.
1965 Nucleic acid metabolism in polytene chromosomes and the problem of differentiation. *Brookhaven Symp. Biol.*, **18**: 222-241.

PFÄNDLER, U.
1969 L'avenir génétique de l'homme. *Jour. Genet. Humaine*, **17**: 441-452.

PHILLIPS, G.
1969 The primary structure of transfer RNA. *Nature*, **223**: 374.

PIMENTEL, D.
1965 Population ecology and the genetic feedback mechanism. En: Genetics Today. Edit. S. J. Geerts (vol. 2) Pergamon Press. London.

POLLOCK, M. R.
1969 The changing concept of organism in Microbiology. *Progr. Biophys. Mol. Biol.* **19**: (2), 273-305.

PONTECORVO, G.
1958 Trends in Genetic Analysis. Columbia Univ. Press. New York.
1968 Hermann J. Muller. *Rev. Gent.*. **2**: 1-10.

PRESCOTT, D. M. y L. GOLDSTEIN.
1967 Nuclear-cytoplasmic interaction in DNA synthesis. *Science*, **155**: 469-470.

PRESSICK, M. L.
1968 Geographic variation in insular populations of *Drosophila*. M. S. thesis, Univ. Puerto Rico. (Citado por SAMMETA, K. P. V. y R. LEVINS, 1970. Genetics and Ecology. *Ann. Rev. Genet.* **4**: 468-488).

PREVOSTI, A.
1969 La selección natural. *Mem. Real Acad. Ciencias y Artes.* Barcelona, n.º 741.
1970 Variabilidad molecular y evolución. Ponencia en las VII Jornadas Luso-Españolas (no publicado).

RAVEN, P. H. y H. J. THOMPSON.
1964 Haploidy and angiosperm evolution. *Amer. Nat.*, **98**: 251-252.

RAVIN, A. W.
1965 The Evolution of Genetics. Academic Press. New York.

RHOADES, M. M. y B. MCCLINTOCK.
1935 *Botan Rev.* **1**: 292-325 (citado por DUNN, 1969).

RIS, H. y D. F. KUBAI.
1970 Chromosome structure. *Ann. Rev. Genet.*, **4**: 263-294.

ROBERTSON, A.
1970 Population Genetics and proteins (Abstract). *Heredity*, **25**: 487.

ROBERTSON, F. W.
1960 The ecological genetics of growth in *Drosophila*. *Genet. Res.* **1**: 288-304.

RÜMKE, C. L.
1965 Discurso en la sesión inaugural del XI Congreso Internacional de Genética. En: Genetics Today. Edit. S. J. Geerts. Vol. 2, Pergamon Press. London.

SACHS, L.
1952 Polyploid evolution and mammalian chromosomes. *Heredity*, **6**: 357-364.

SAGAN, L.
1967 On the origin of mitosing cells. *J. Theor. Biol.* **14**: 225-274.

SAGER, R.
1972 Cytoplasmic genes and organelles. Academic Press. New York.

SAKAI, K. I. et alii.
1958 Studies on competition in plants and animals. IX. Experimental studies on migration in *Drosophila melanogaster*. *Evolution*, **12**: 93-101.

SAMBROOK, J. F. et alii.
1967 A strong suppressor specific for UGA. *Nature*, **214**: 452-453.

SANCHEZ-MONGE, E.
1971 La androesterilidad vegetal y su utilización. Discurso en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Madrid.

SANGER, F.
1955 The chemistry of simple proteins. *Symp. Soc. Exp. Biol.* **9**: 10-31.

SARABHAI, A. et alii.
1964 Colinearity of the gene with the polypeptide chain. *Nature*, **201**: 13-17.

SCHOFFENIELS, E. (edit.).
1971 Biochemical Evolution and the origin of life. Elsevier/North-Holland. Amsterdam.

SCHRÖDINGER, E.
1944 What is life? The physical aspect of the living cell. Cambridge Univ. Press. London.

SCHULL, W. J. y J. W. MCCLUER.
1968 Human Genetics: structure of populations. *Ann. Rev. Genet.* **2**: 279-304.

SCRIVER, C. R.
1967 Treatment in medical genetics. *Proc. Third Int. Congr. Human Genet.* 45-56.

SELIGMAN, M. et alii.
1968 A proposed classification of primary immunologic deficiencies. *Am. J. Med.* **45**: 817-825.

SERMONTI, G.
1969 Genetics of antibiotic-producing microorganisms. Wiley. London.

SHEPPARD, P. M.
1958 Natural Selection and Heredity. Hutchinson. London.

SIMPSON, G. G.
1961 Principles of Animal Taxonomy. Columbia Univ. Press. New York.

SIRKS, M. J. y C. ZIRKLE.
1964 The evolution of Biology. Ronald Press. New York.

SOKAL, R. R. y I. KARTEN.
1964 Competition among genotypes in *Tribolium castaneum* at varying densities and gene frequencies. *Genetics*, **49**: 195-211.

SONNEBORN, T. M. (edit.).
1965 Control of human heredity and evolution. MacMillan. New York.
1969 H. J. Muller, crusader for human betterment. *Proc. XII Int. Congr. Genet*, vol. 3, 95-102.

SPIEGELMAN, S. et alii.
1969 Chemical and mutational studies of a replicating RNA molecule. *Proc. XII Inter. Congress Genet.* **3**: 127-154.

SPIEGELMAN, S. y J. SCHLOM.
1972 Reverse transcriptase in oncogenic RNA viruses. En: Virus-cell interactions and viral antimetabolites. Edit. D. Shugar. 1-13. Academic Press. New York.

SPIESS, E. B.
1968 Experimental Population Genetics. *Ann. Rev. Genet,* **2:** 165-208.

SPIESS, L. D. y E. B. SPIESS.
1969 Minority advantage in interpopulational matings of *D. persimilis. Amer. Nat.,* **103:** 155-172.

STEBBINS, G. L.
1950 Variation and Evolution in plants. New York.
1966 Chromosomal variation and Evolution. *Science,* **152:** 1.463-1.469.
1970 Variation and Evolution in plants: Progress during the past twenty years. En: Essays in Evolution and Genetics. Edit. M. K. Hecht y W. C. Steere. North-Holland. Amsterdam.

STEINBERG, A. G. et alii.
1967 Genetic studies on an inbred human isolate. *Proc. 3rd Int. Congr. Hum. Genet.* John Hopkins. Baltimore.

STERN, C.
1931 *Biol. Zentr.* **51:** 547-587 (Citado por DUNN, 1969).

STERN, C. y E. SHERWOOD (edit.).
1966 The Origin of Genetics, a Mendel Source book. Freeman. San Francisco.

STURTEVANT, A. H.
1965 A History of Genetics. Harper. New York.

SUEOKA, N.
1962 On the genetic basis of variation and heterogeneity of DNA base composition. *Proc. Nat. Acad. Sci.,* **48:** 582-592.

SUTTON, H. E. y M. I. HARRIS (edit.).
1971 Mutagenic effects of environmental contaminants. Academic Press. New York.

SZYBALSKA, E. H. y W. SZYBALSKI.
1962 Genetics of human cell lines. IV. DNA-mediated heritable transformation of a biochemical trait. *Proc. Nat. Acad. Sci.,* **48:** 2.026.

TATUM, E. L.
1959 A case history in biological research. *Science,* **129:** 1.711-1.725.
1965 Perspectives from Physiological Genetics. En: The control of Human Heredity and Evolution. Edit. T. M. Sonneborn. MacMillan. New York.

TAYLOR, D. L.
1970 Chloroplasts as symbiotic organelles. *Inter. Rev. Cytol.* **27:** 29-64.

TAYLOR, J. H.
1969 The structure and duplication of chromosomes. En: Genetic Organization. Edit. W. E. Caspari y A. W. Ravin. Academic Press. New York.

TEMIN, H. M.
1964 Homology between RNA from Rous sarcoma virus and DNA from Rous sarcoma virus-infected cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.,* **52:** 323-329.
1970 Control of cell multiplication in normal cells and cells converted by infection with RNA sarcoma viruses. En: The Biology of large RNA viruses. Edit. R. D. Barry y B. W. J. Mahy. Academic Press. London.

TING, R. C.; S. S. YANG y R. C. GALLO
1972 Reverse transcriptase, RNA tumour virus transformation and derivatives of rifamycin SV. *Nature New Biology,* **236:** 163-166.

TJIO, J. H. y A. LEVAN.
1956 The chromosome number of man. *Hereditas,* **42:** 1-6.

TODD, N. B.
1970 Karyotypic fissioning and canid Phylogeny. *J. Theor. Biol.* **26**: 445-480.

TOMKINS, G. M. et alii.
1969 Control of specific gene expression in higher organisms. *Science,* **166**: 1.474-1.480.

TOMKINS, G. M. y D. W. MARTIN
1970 Hormones and gene expression. *Ann. Rev Genet.,* **4**: 91-106.

TURPIN, R. et alii.
1959 Aberrations chromosomiques et maladies humaines. La polydyspondylie á 45 chromosomes. *C. R. Acad. Sci. Paris.* **248**: 3.636-3.638.

TURPIN, R. y J. LEJEUNE.
1965 Les chromosomes humains. Gauthiers-Villars. Paris.

URSPRUNG, H.
1967 Developmental Genetics. *Ann. Rev. Genet.* **1**: 139-162.

VALENTINE, G. H.
1969 The Chromosome disorders (2.ª edic.). Heinemann. London.

WADDINGTON, C. H.
1957 The Strategy of the Gene. Allen and Unwin. London.

WALKER, S.
1969 Chromosomes and abortion. En: Selected topics in Medical Genetics. Edit. C. A. Clarke. Oxford Univ. Press. London.

WALLACE, B.
1968 Topics in population genetics. Norton. New York.

WATKINS, W. M.
1967 The possible enzymic basis of the biosynthesis of blood-group substances. *Proc. Third Inter. Congr. Human Genet.,* 171-188.

WATSON, J. D. y F. C. CRICK.
1953a Molecular structure of nucleic acids. *Nature,* **171**: 737-738.
1953b Genetical implications of the structure of DNA. *Nature,* **171**: 964-967.

WEISSMANN, C. et alii.
1965 Replication of Viral RNA. VI. Nucleotide composition of the replicative form of tobacco mosaic virus RNA and of its components strands. *Proc. Nat. Acad. Sci.,* **53**: 653-656.

WEISSMANN, C. y S. OCHOA.
1967 Replication of phage RNA. *Progr. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.,* **6**: 353-399.

WHITE, M. J. D.
1954 Animal Cytology and Evolution (2.ª edic.). Cambridge Univ. Press. London.
1969 Chromosomal rearrangements and speciation in animals. *Ann. Rev. Genet.,* **3**: 75-98.

WHITEHOUSE, H. K. K.
1965 A theory of crossing-over and gene conversion involving hybrid DNA. En: Genetics Today, vol. 2, 87-88.

WITKIN, E. M.
1969a The role of DNA repair and recombination on mutagenesis. *Proc. XII Int. Congr. Genet.,* vol. 3, 225-246.
1969b Ultraviolet- induced mutation and DNA repair. *Ann. Rev. Genet.,* **3**: 525-552.

WOESE, C. R.
1965 On the evolution of the genetic code. *Proc. Nat. Acad. Sci.,* **54**: 1.546-1.552.

WOLSTENHOLME, G. (edit.).
1962 Man and his future. Ciba Foundation Symposium. Little Brown and Co. Boston.

WRIGHT, S.
1931 Evolution in Mendelian populations. *Genetics*, **16**: 97-159.
1959 Genetics, the gene and the herarchy of biological sciences. *Proc. X Intern. Congr. Genet.* Univ. Toronto Press. Toronto.

YANOFSKY, C. et alii.
1964 On the colinearity of gene structure and protein structure. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **51**: 256-272.

YANOFSKY, C., H. BERGER y W. J. BRAMMAR
1969 *In vivo* studies on the genetic code. *Proc. XII Int. Congr. Genet.* vol. 3, 155-165.

YASUDA, N. y N. E. MORTON.
1967 Studies on human population structure. *Proc. 3rd Int. Cong. Hum. Genet.* Edit. J. F. Crow y J. V. Neel. John Hopkins. Baltimore.

YCAS, M.
1969 The biological code. North-Holland. Amsterdam.

ZAMECNIK, P. C.
1969 An historical account of protein synthesis with current overtones. A personalized view. *Cold Spring Harb. Symp.* **34**: 1-16.

ZIMMERMANN, W.
1953 Evolution; die Geschichte, ihrer Probleme und Erkenntnisse. K. Albert. München.

ZIPSER, D.
1967 UGA: a third class of supressible polar mutants. *J. Mol. Biol.*, **29**: 441-445.

ZIPURSKY, A. et alii.
1966 Studies of the pathogenesis and prevention of Rh-isoimmunization in pregnant women. *J. Ped.* **69**: 902.