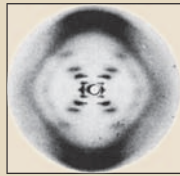
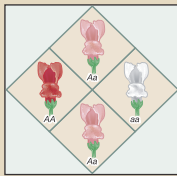


PARTE **1**

HISTORIA



CONTENIDO

CAPÍTULO 1
La visión mendeliana
del mundo, 5

•

CAPÍTULO 2
Los ácidos nucleicos transmiten
información genética, 21

A DIFERENCIA DE LO QUE OCURRE CON EL RESTO DE ESTA OBRA, los dos capítulos que forman la Parte 1 contienen material que en su mayoría no ha cambiado con respecto a las ediciones anteriores. Esto es así porque este material sigue siendo tan importante como siempre. En los **Capítulos 1 y 2** se provee específicamente un relato histórico de cómo se establecieron el campo de la genética y las bases moleculares de esta disciplina. En ellos se describen las ideas y los experimentos fundamentales.

En el **Capítulo 1** se tratan los acontecimientos fundacionales en la historia de la genética. Aquí se comentan todos los hechos, desde los famosos experimentos de Mendel sobre guisantes que desvelaron las leyes básicas de la herencia, hasta la hipótesis de Garrod, que sostenía que un gen codificaba una enzima. En el **Capítulo 2** se describe la revolución ulterior de la biología molecular, que se inició con el descubrimiento de Avery de que el DNA era el material genético y continuó con la propuesta de James Watson y Francis Crick, de que la estructura del DNA correspondía a una hélice doble y la dilucidación del código genético y del “dogma central” (el DNA “produce” RNA que “produce” proteína). Este capítulo termina con un comentario acerca de los desarrollos recientes que surgieron de la secuenciación completa de los genomas de muchos organismos y acerca del impacto que esto tiene sobre la biología moderna.

FOTOS DE LOS ARCHIVOS DEL COLD SPRING HARBOR LABORATORY

Vernon Ingram, Marshall W. Nirenberg y Matthias Staehelin, Simposio sobre la síntesis y la estructura de las macromoléculas, 1963. Ingram demostró que los genes controlan la secuencia de aminoácidos de las proteínas; la mutación causante de la drepanocitosis (anemia falciforme) produce el cambio de un solo aminoácido en la proteína hemoglobina (**Capítulo 2**). Nirenberg desempeñó un papel fundamental en la revelación del código genético con la ayuda de síntesis proteica dirigida por plantillas de RNA artificiales in vitro (**Capítulos 2 y 16**). Por este logro compartió el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1968. Staehelin estudió las moléculas de RNA pequeñas, los tRNA, que traducen el código genético en la secuencia de aminoácidos de las proteínas (**Capítulos 2 y 16**).

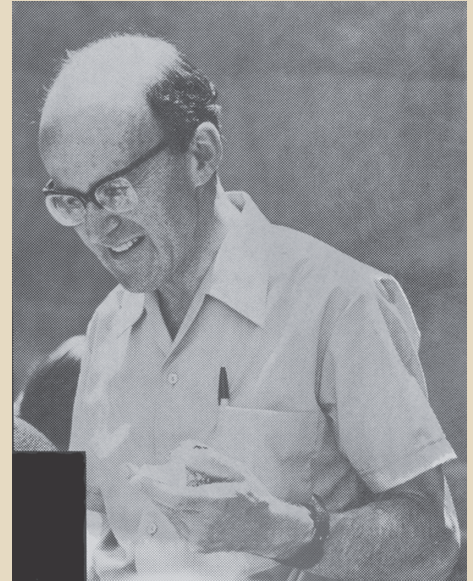


Melvin Calvin, Francis Crick, George Gamow y James Watson, Simposio sobre la síntesis y la estructura de las macromoléculas, 1963. Calvin ganó el premio Nobel de Química de 1961 por sus trabajos sobre la asimilación del CO₂ por las plantas. Por su propuesta acerca de la estructura del DNA, Crick y Watson compartieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1962 (**Capítulo 2**). Gamow, un físico atraído hacia el problema del código genético (**Capítulos 2 y 16**), fundó un grupo informal de científicos con las mismas ideas llamado el Club de Corbatas del RNA. (En esta foto está usando la corbata del club, que él mismo diseñó).





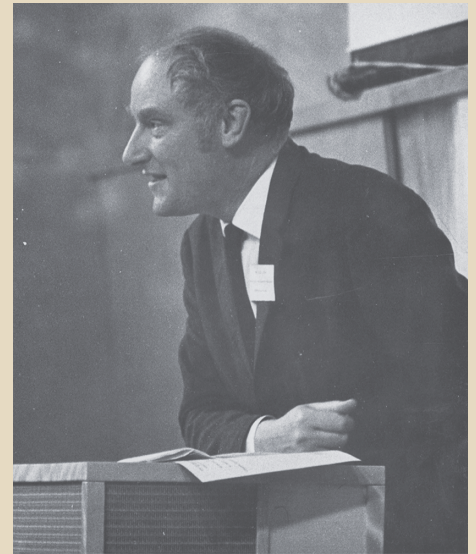
Raymond Appleyard, George Bowen y Martha Chase, Simposio sobre virus, 1953. Appleyard y Bowen, ambos genetistas especializados en fagos, aparecen aquí con Chase, quien en 1952, junto con Alfred Hershey, realizó el experimento sencillo que al final convenció a casi todos de que el material genético era el DNA ([Capítulo 2](#)).



Max Perutz, Simposio sobre la estructura y función de las proteínas en el nivel tridimensional, 1971. Perutz compartió con John Kendrew el premio Nobel de Química de 1962; mediante el uso de cristalografía de rayos X y después de 25 años de ardua labor fueron los primeros en resolver las estructuras atómicas de las proteínas, hemoglobina y mioglobina, respectivamente ([Capítulo 6](#)).



Sydney Brenner y James Watson, Simposio sobre la sinapsis, 1975. Brenner, que aquí aparece con Watson, contribuyó a los descubrimientos del mRNA y la naturaleza del código genético ([Capítulos 2 y 16](#)); sin embargo, en 2002 compartió un premio Nobel por establecer el verme *Caenorhabditis elegans* como sistema modelo para el estudio de la biología del desarrollo ([Apéndice 1](#)).



Francis Crick, Simposio sobre síntesis y estructura de las macromoléculas, 1963. Además de su papel en la resolución de la estructura del DNA, Crick fue una fuerza impulsora intelectual en el desarrollo de la biología molecular durante los años iniciales decisivos de esta disciplina. Su "hipótesis de los adaptadores" (publicada en el boletín informativo del Club de las Corbatas del RNA) pronosticó la existencia de moléculas necesarias para traducir el código genético del RNA en la secuencia de aminoácidos de las proteínas. En fecha ulterior se descubrió que los tRNA hacían precisamente eso ([Capítulo 15](#)).



Seymour Benzer, Simposio sobre la sinapsis, 1975. Mediante el uso de genética de fagos, Benzer definió la unidad de mutación más pequeña, que luego resultó ser un solo nucleótido (**Capítulo 1 y Apéndice 1**). Este mismo trabajo también proveyó una definición experimental del gen (que este autor denominó cistrón) mediante la aplicación de pruebas de complementación funcional. Más adelante sus estudios se centraron en el comportamiento y para ello utilizó la mosca del vinagre como modelo.



Calvin Bridges, Simposio sobre los aspectos del crecimiento, 1934. Bridges (que aparece leyendo el periódico) era parte del famoso "grupo de las moscas" de T. H. Morgan, que impulsó el uso de la mosca del vinagre *Drosophila* como un organismo modelo para los estudios de genética (**Capítulo 1 y Apéndice 1**). Con él se encuentra el Dr. John T. Buckholtz, un fitogenetista que en ese entonces era un visitante veraniego del CSHL y que en 1941 se convirtió en el presidente de la *Botanical Society of America*.

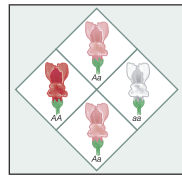


Charles Yanofsky, Simposio sobre el código genético, 1966. Yanofsky (a la derecha), junto con Sydney Brenner, demostró la colinealidad del gen: es decir, que grupos de nucleótidos sucesivos codificaban aminoácidos sucesivos en el producto proteico (**Capítulo 2**). Más adelante descubrió el primer ejemplo de regulación transcripcional por estructura de RNA, en su análisis detallado de la atenuación en el operón triptófano de *Escherichia coli* (**Capítulo 20**). En la fotografía aparece hablando con Michael Chamberlin, quien estudió la iniciación de la transcripción por la RNA polimerasa.



Edwin Chargaff, Simposio sobre ácidos nucleicos y nucleoproteínas, 1947. Las famosas proporciones de Chargaff, eminente bioquímico dedicado al estudio de los ácidos nucleicos, que afirmaban que la cantidad de adenina en una muestra de DNA coincidía con la de timina y que la cantidad de citosina coincidía con la de guanina, más adelante se comprendieron en el contexto de la hélice doble del DNA de Watson y Crick. Quizá frustrado por nunca habersele ocurrido a él mismo la idea del apareamiento de las bases, Chargaff se convirtió en un crítico acérrimo de la biología molecular, una ocupación que describía como, "esencialmente, la práctica de la bioquímica sin una licencia".

CAPÍTULO 1



La visión mendeliana del mundo

ES FÁCIL CONSIDERAR A LOS SERES HUMANOS COMO SINGULARES entre los organismos vivos. Solo nosotros hemos desarrollado lenguajes complicados que permiten la interacción con sentido y compleja de las ideas y las emociones. Grandes civilizaciones surgieron y cambiaron el entorno de nuestro mundo de maneras inconcebibles para cualquier otra forma de vida. Por consiguiente, siempre hubo una tendencia a creer que algo especial diferencia a los seres humanos de todas las demás especies. Esta creencia halló expresión en muchas formas de religión mediante las cuales buscamos el origen y exploramos las razones para nuestra existencia, y al hacer esto tratamos de crear reglas útiles para conducir nuestras vidas. Hace poco más de un siglo parecía natural pensar que, lo mismo que una vida humana comienza y termina en un momento determinado, la especie humana y todas las otras formas de vida también tenían que haberse creado en un momento determinado.

Esta hipótesis se cuestionó seriamente por primera vez hace casi 150 años, cuando Charles Darwin y Alfred R. Wallace propusieron sus teorías sobre la evolución, cuyo fundamento era la selección del más apto. Ellos afirmaron que las diversas formas de vida no son constantes sino que en forma continua dan origen a animales y vegetales apenas diferentes, algunos de los cuales se adaptan para sobrevivir y multiplicarse con más eficacia. En el momento de postular su teoría no conocían el origen de esta variación continua, pero sin error se dieron cuenta de que estas características nuevas tenían que persistir en la progenie si es que estas variaciones iban a formar la base de la evolución.

Al principio hubo gran furor contra Darwin, en su mayor parte proveniente de aquellos a quienes no les agradaba la idea de que los seres humanos y los simios, de aspecto más bien obscuro, tuvieran un ancestro común, aunque hubiera vivido hace 10 millones de años. También hubo una oposición inicial de muchos biólogos que no creían convincentes los indicios de Darwin. Entre estos se hallaba el famoso naturalista Jean L. Agassiz, en aquel entonces en Harvard, que pasó muchos años escribiendo contra Darwin, y el defensor de Darwin, Thomas H. Huxley, el más exitoso de los popularizadores de la evolución. No obstante, hacia fines del siglo XIX el argumento científico estaba casi completo; tanto la distribución geográfica actual de las plantas y los animales como su aparición selectiva en los registros fósiles del pasado geológico solo podían explicarse si se postulaba que grupos de organismos en evolución continua habían descendido de un ancestro común. En la actualidad, la evolución es un hecho aceptado por todos excepto una minoría fundamentalista, cuyas objeciones tienen como base no la razón, sino la adherencia doctrinaria a principios religiosos.

CONTENIDO

Los descubrimientos de Mendel, 6

Teoría cromosómica de la herencia, 8

Ligamiento génico y recombinación, 9

Mapeo cromosómico, 11

El origen de la variabilidad genética por medio de las mutaciones, 13

Primeras suposiciones acerca de qué son los genes y cómo actúan, 15

Intentos preliminares para encontrar una relación gen-proteína, 16

Una consecuencia inmediata de la teoría darwiniana es el descubrimiento de que la vida apareció por primera vez en nuestra Tierra hace más de 4 000 millones de años en una forma simple, tal vez parecida a una bacteria (la forma de vida más simple que se conoce en el presente). La existencia de estas bacterias pequeñas nos indica que la esencia del estado vivo se halla en organismos muy pequeños. La teoría de la evolución sugiere, además, que los principios básicos de la vida son aplicables a todas las formas vivientes.

LOS DESCUBRIMIENTOS DE MENDEL

Los ensayos de Gregor Mendel trazaron los resultados de los experimentos de cría (cruzamientos genéticos) entre cepas de guisantes que diferían en características bien definidas, como la forma de las semillas (lisas o rugosas) y el color de estas (amarillas o verdes), la forma de las vainas (lisas o rugosas) y la longitud de los tallos (largos o cortos). Su concentración en diferencias bien definidas fue de gran importancia; muchos criadores ya habían tratado de rastrear la herencia de cualidades más gruesas, como el peso corporal, pero no tuvieron éxito en descubrir una regla sencilla acerca de su transmisión desde los progenitores hasta la descendencia (véase el **Recuadro 1-1**, Leyes de Mendel).

El principio de la segregación independiente

Luego de determinar que cada tipo de cepa progenitora se cruzaba con propiedad (esto es, que producía una progenie con cualidades particulares idénticas a las de los progenitores), Mendel realizó varios cruzamientos entre progenitores (P) que diferían en una sola característica (como la forma de la semilla o su color). Toda la progenie (F_1 = primera generación filial) tenía el aspecto de solo *uno* de los progenitores. Por ejemplo, en una cruce entre gui-

► CONCEPTOS AVANZADOS

RECUADRO 1-1 Leyes de Mendel

La característica más llamativa de una célula viva es su capacidad de transmitir propiedades hereditarias de una generación celular a otra. La existencia de la herencia deben haberla notado los primeros seres humanos, que fueron testigos del traspaso de características, como el color de los ojos o el del pelo, de los padres a sus hijos. Sin embargo, su fundamento físico no se conoció hasta los primeros años del siglo xx, cuando, durante un período notable de actividad creativa, se estableció la teoría cromosómica de la herencia.

La transmisión hereditaria por medio del espermatozoide y el óvulo se descubrió en 1860 y en 1868 Ernst Haeckel, luego de notar que el espermatozoide consistía sobre todo en material nuclear, postuló que el núcleo tenía a su cargo la herencia. Pasaron casi veinte años antes de que los cromosomas se individualizaran como los factores activos, porque primero tuvieron que conocerse los detalles de la mitosis, la meiosis y la fecundación. Cuando esto se logró, pudo comprobarse que los cromosomas se dividían equitativamente entre las dos células hijas, a diferencia de lo que ocurre con otros componentes celulares. Además, se comprendió que los cambios cromosómicos complicados que reducen la cantidad de los cromosomas en el espermatozoide y el óvulo a su número haploide durante la meiosis

eran necesarios para mantener esa cantidad cromosómica constante. Sin embargo, estos datos solo sugerían que los cromosomas eran los encargados de transmitir el material hereditario.

Las pruebas aparecieron a finales del siglo xix con el descubrimiento de las reglas básicas de la herencia. Los conceptos fueron propuestos por primera vez por Gregor Mendel en 1865 en un artículo titulado "Experimentos en híbridos de plantas", que presentó en la Sociedad de Ciencias Naturales de Brno. En esta presentación, Mendel describió con gran detalle los modelos de transmisión de características en plantas de guisante, sus conclusiones sobre los principios de la herencia y su importancia ante las teorías controvertidas de la evolución. Sin embargo, el ambiente de la opinión científica no era favorable y estas ideas se ignoraron por completo, a pesar de algunos esfuerzos iniciales por parte de Mendel por interesar a los biólogos prominentes de su época. En 1900, 16 años después de la muerte de Mendel, tres cultivadores de plantas, trabajando de manera independiente en sistemas diferentes, confirmaron la importancia de la obra olvidada de Mendel. Hugo De Vries, Karl Correns y Erich von Tschermak-Seysenegg realizaron experimentos relacionados con los de Mendel y llegaron a conclusiones similares antes de enterarse del trabajo de Mendel.

santes de semillas amarillas y guisantes de semillas verdes, toda la progenie tenía semillas amarillas. El rasgo que aparece en la progenie F_1 se llama **dominante**, mientras que el rasgo que no aparece se denomina **recesivo**.

El significado de estos resultados se tornó claro cuando Mendel organizó cruzamientos genéticos entre la progenie F_1 . En estos cruzamientos se comprobó un hecho importante: que el rasgo recesivo reaparecía en alrededor del 25% de la progenie F_2 , mientras que el dominante surgía en el 75% de ella. Para cada uno de los siete rasgos que estudió, la proporción en F_2 de los rasgos dominantes con respecto a los recesivos siempre era alrededor de 3:1. Cuando estos experimentos se trasladaron a una progenie de tercera generación (F_3), todos los guisantes de la F_2 con rasgos recesivos se cruzaron con propiedad (produjeron una progenie con los rasgos recesivos). Los que tenían rasgos dominantes caían en dos grupos: un tercio se cruzaba con propiedad (producía solo una progenie con el rasgo dominante); los dos tercios restantes de nuevo producían una progenie mixta con una proporción 3:1 de dominantes con respecto a los recesivos.

Mendel interpretó sus resultados en forma correcta de la manera que sigue (Fig. 1-1): los diversos rasgos están controlados por pares de factores (que en la actualidad llamamos **genes**), un factor derivado del progenitor masculino y el otro del progenitor femenino. Por ejemplo, las cepas puras de guisantes lisos contienen dos versiones (o **alelos**) del gen de la lisura (RR), mientras que las cepas puras de guisantes rugosos tienen dos copias del alelo de rugosidad (rr). Los gametos de la cepa lisa contienen un solo gen de lisura (R); los gametos de la cepa rugosa tienen un solo gen de rugosidad (r). En una cruce entre RR y rr , la fecundación produce una planta F_1 con ambos alelos (Rr). Las semillas tienen aspecto liso porque R es dominante sobre r . Para referirnos al aspecto o la estructura física de un sujeto se usa el término **fenotipo** y para su composición genética usamos la palabra **genotipo**. Los sujetos con fenotipos idénticos pueden tener genotipos diferentes; en consecuencia, para determinar el genotipo de un organismo con frecuencia es necesario realizar cruzamientos genéticos durante varias generaciones. El término **homocigótico** hace alusión a un par de genes en el cual tanto el gen materno como el gen paterno son idénticos (p. ej., RR o rr). En cambio, los pares de genes en los que los genes maternos y paternos son diferentes (p. ej., Rr) se llaman **heterocigóticos**.

Para representar un gen particular puede usarse una letra o un símbolo o varios de estos. El alelo dominante del gen puede indicarse con una letra mayúscula (R), con un superíndice + (r^+) o con un signo + solo. En nuestros comentarios aquí utilizaremos la primera convención en la que el alelo dominante se representa con una letra mayúscula y el recesivo con una letra minúscula.

Cabe destacar que un gameto dado contiene solo una de las dos copias (un alelo) de los genes presentes en el organismo del que proviene (p. ej., R o r , pero nunca los dos) y que los dos tipos de gametos se producen en cantidades iguales. Por lo tanto, hay un 50% de probabilidades de que un gameto dado de un guisante de F_1 contenga un gen particular (R o r). La selección es por completo al azar. No esperamos encontrar proporciones 3:1 *exactas* cuando examinamos una cantidad limitada de sujetos de la progenie F_2 . La proporción a veces es un poco mayor y otras un poco menor. Sin embargo, cuanto mayor es la muestra, más esperamos que la proporción de guisantes con el rasgo dominante en relación con los que presentan el rasgo recesivo se aproxime de modo más preciso a la proporción 3:1.

La reaparición de la característica recesiva en la generación F_2 indica que los alelos recesivos no se modifican ni se pierden en la generación F_1 (Rr), sino que los genes dominantes y recesivos se transmiten de modo independiente y así son capaces de segregarse independientemente durante la formación de los gametos. A este **principio de la segregación independiente** con frecuencia se le llama primera ley de Mendel.

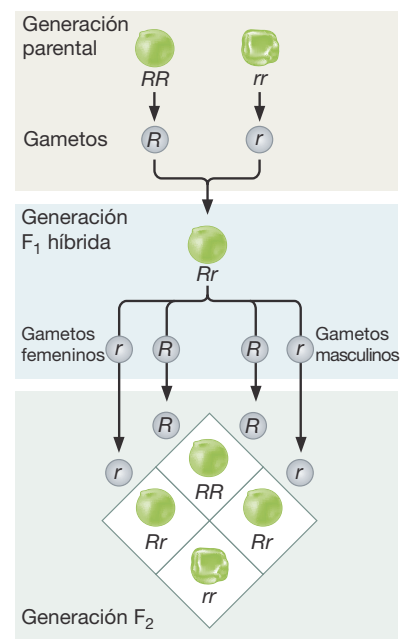


FIGURA 1-1 Cómo la primera ley de Mendel (de la segregación independiente) explica la proporción 3:1 de los fenotipos dominantes con respecto a los recesivos entre los sujetos de la progenie F_2 . R representa el gen dominante y r el gen recesivo. La semilla lisa corresponde al fenotipo dominante, mientras que la rugosa corresponde al fenotipo recesivo.

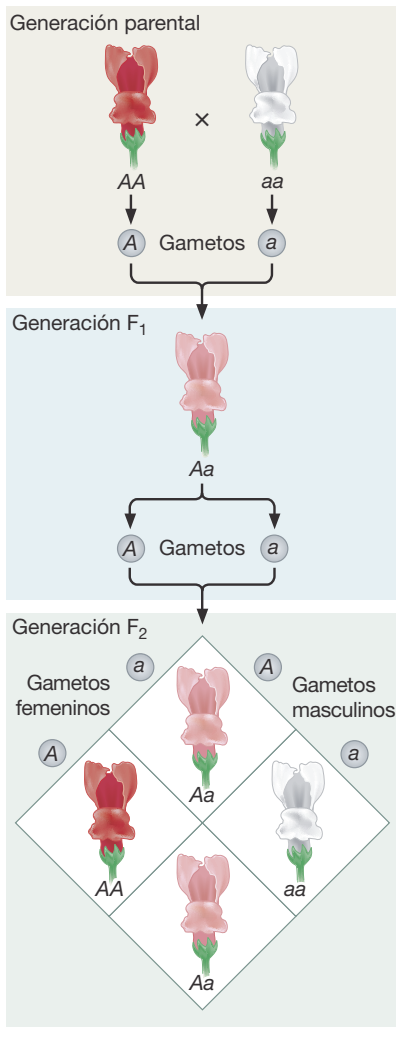


FIGURA 1-2 La herencia del color floral en *Antirrhinum*. Un progenitor es homocigótico para flores rojas (AA) y el otro homocigótico para flores blancas (aa). No hay dominancia y las flores F₁ heterocigóticas son rosadas. La proporción 1:2:1 de las flores rojas, rosadas y blancas en la progenie F₂ se muestra con el color adecuado.

Algunos alelos no son dominantes ni recesivos

En los cruzamientos descritos por Mendel, un miembro de cada par de genes claramente era dominante con respecto al otro. Sin embargo, este comportamiento no es universal. A veces el fenotipo heterocigótico es intermedio entre los dos fenotipos homocigóticos. Por ejemplo, el cruzamiento entre una planta denominada “conejo” (*Antirrhinum*) roja de cepa pura y una variante blanca, también de cepa pura, da una progenie F₁ de color rosado intermedio. Si los miembros de esta progenie F₁ se cruzan entre sí, la progenie F₂ resultante contendrá flores rojas, rosadas y blancas en la proporción 1:2:1 (Fig. 1-2). En consecuencia, aquí es posible distinguir los heterocigotos de los homocigotos por su fenotipo. También vemos que las leyes de Mendel no dependen de si un alelo de un par genético es dominante sobre el otro.

El principio de la distribución independiente

Mendel extendió sus experimentos de cruzamiento a guisantes que diferían en más de una característica. Lo mismo que antes, comenzó con dos cepas de guisantes, cada una de las cuales daba una progenie pura al reproducirse consigo. Una de las cepas tenía semillas amarillas lisas; la otra, semillas verdes rugosas. Dado que liso y amarillo son dominantes sobre rugoso y verde, toda la generación F₁ se trató en semillas lisas amarillas. Luego, la generación F₁ se cruzó consigo para producir una cantidad de progenie F₂, en la que se examinó el aspecto de las semillas (fenotipo). Además de los dos fenotipos originales (liso amarillo; rugoso verde) aparecieron dos tipos nuevos (**recombinantes**): rugoso amarillo y liso verde.

Otra vez Mendel descubrió que era posible interpretar los resultados mediante el postulado de genes si suponía que cada par de genes se transmitía al gameto de modo independiente durante la gametogénesis. Esta interpretación se muestra en la **Figura 1-3**. Cualquier gameto individual contiene solo un tipo de alelo de cada par de genes. En consecuencia, los gametos producidos por una F₁ (*RrYy*) tendrán la composición *RY*, *Ry*, *rY* o *ry*, pero nunca *Rr*, *Yy*, *YY* o *RR*. Además, en este ejemplo, los cuatro gametos posibles se producen con igual frecuencia. No hay una tendencia de los genes provenientes de un progenitor de mantenerse juntos. A causa de esto, los fenotipos de la progenie F₂ aparecen en la proporción 9 lisos amarillos, 3 lisos verdes, 3 rugosos amarillos y 1 rugoso verde, según se ilustra en el cuadrado de Punnett, llamado así en honor del matemático británico que lo ideó (parte inferior de la Fig. 1-3). A este **principio de la distribución independiente** con frecuencia se le llama segunda ley de Mendel.

TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

Una razón principal de la falta de apreciación original por el descubrimiento de Mendel fue la carencia de indicios firmes sobre el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis y la mitosis. No obstante, este conocimiento ya estaba disponible cuando las leyes de Mendel se confirmaron en 1900 y el biólogo norteamericano Walter. S. Sutton lo utilizó en 1903. En su publicación clásica “Los cromosomas en la herencia”, Sutton destacó la importancia de que el grupo cromosómico diploide esté compuesto por dos juegos de morfología similar y que, durante la meiosis, cada gameto reciba un solo cromosoma de cada par de homólogos. Luego utilizó esto para explicar los resultados de Mendel al suponer que los genes son partes del cromosoma. Postuló que los genes de las semillas amarillas y verdes eran transportados por un cierto par de cromosomas y que los genes de las semillas lisas y rugosas eran

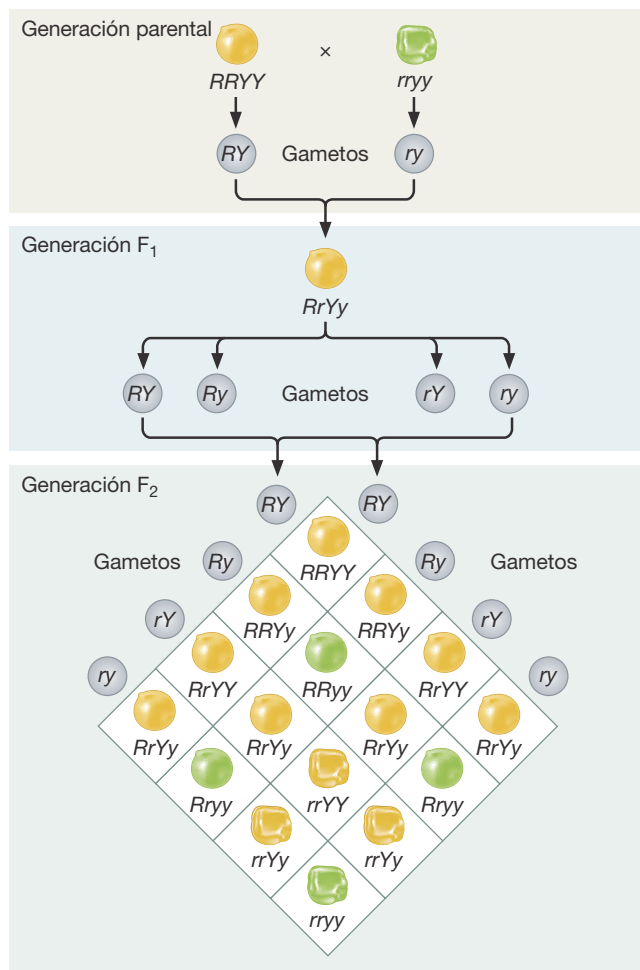


FIGURA 1-3 Cómo funciona la segunda ley de Mendel (de la distribución independiente). En este ejemplo, la herencia de los colores amarillo (Y) y verde (y) de las semillas se muestra junto con la herencia de las formas lisa (R) y rugosa (r) de estas. Los alelos R e Y son dominantes con respecto a r e y . Los genotipos de los diversos progenitores y progenies están indicados por combinaciones de letras y un sombreado adecuado distingue cuatro fenotipos diferentes.

transportados por un par diferente. Esta hipótesis explica de inmediato las proporciones de distribución 9:3:3:1 observadas en los experimentos. Aunque el artículo de Sutton no demostraba la teoría cromosómica de la herencia, fue muy importante porque reunió por primera vez las disciplinas independientes de la genética (estudio de los experimentos de cruzamiento) y la citología (estudio de la estructura de la célula).

LIGAMIENTO GÉNICO Y RECOMBINACIÓN

El principio de la distribución independiente de Mendel tiene como fundamento que los genes ubicados en cromosomas diferentes se comportan de modo independiente durante la meiosis. No obstante, con frecuencia dos genes no se distribuyen de modo independiente porque están situados en el mismo cromosoma (**genes ligados**; véase el **Recuadro 1-2**, Los genes están ligados a los cromosomas). Muchos ejemplos de distribución no aleatoria se hallaron tan pronto como se dispuso de gran cantidad de genes mutantes para los análisis de cruzamientos. En todos los casos bien estudiados, la cantidad de grupos ligados era idéntica al número cromosómico haploide. Por ejemplo, hay cuatro grupos de genes ligados en *Drosophila* y cuatro cromosomas de morfología bien definida en una célula haploide.

Sin embargo, en efecto el ligamiento nunca es completo. La probabilidad de que dos genes en el mismo cromosoma permanezcan juntos durante la meiosis oscila entre menos del 100% y cerca del 50%. Esta variación en el ligamiento indica que debe haber un mecanismo para intercambiar genes en

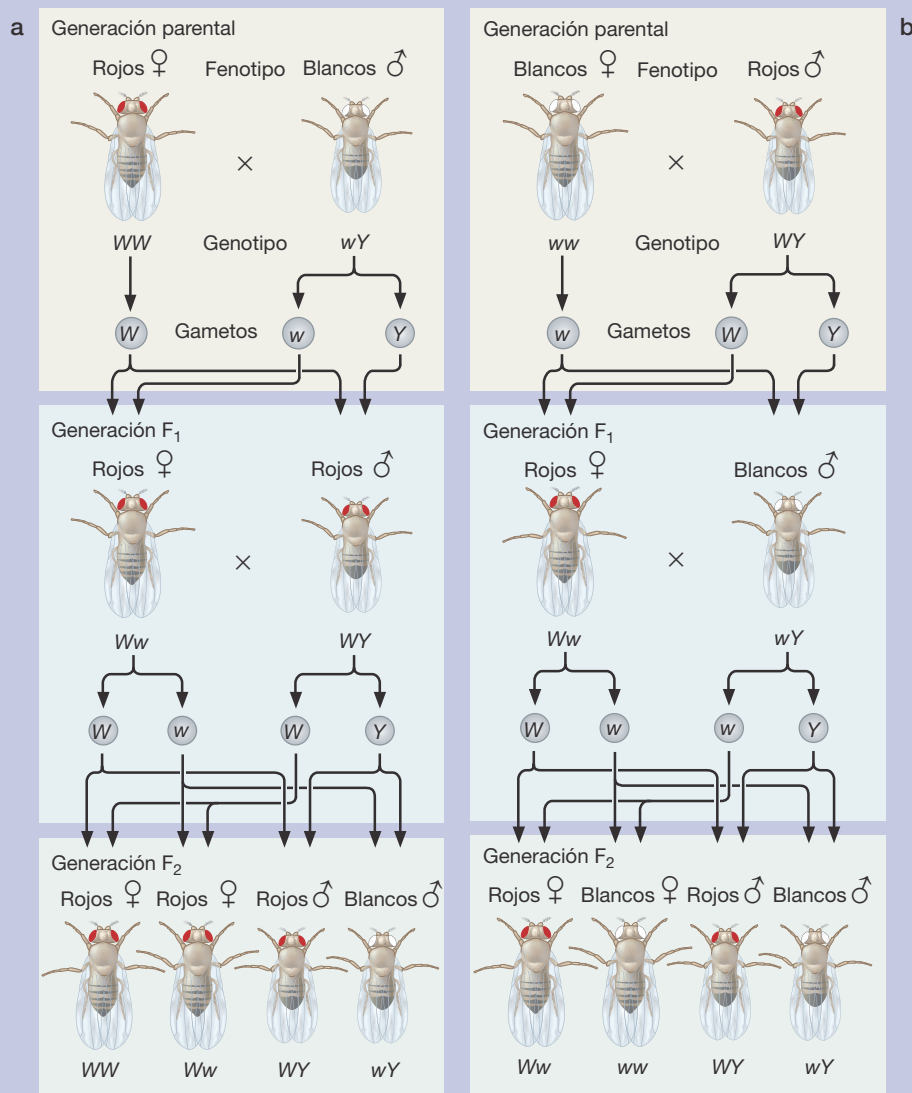
▶ EXPERIMENTOS FUNDAMENTALES

RECUADRO 1-2 Los genes están ligados a los cromosomas

En un principio, todos los experimentos de cría utilizaban diferencias genéticas que ya existían en la naturaleza. Por ejemplo, Mendel usó semillas obtenidas de vendedores que las habían obtenido de granjeros. La presencia de formas alternativas del mismo gen (alelos) plantea el interrogante de cómo se originaron. Una hipótesis obvia sostiene que los genes pueden cambiar (mutar) para dar origen a otros nuevos (**genes mutantes**). Esta hipótesis la ensayó seriamente por primera vez a comienzos de 1908 el gran biólogo norteamericano Thomas Hunt Morgan y sus jóvenes colaboradores, los genetistas Calvin B. Bridges, Hermann J. Muller y Alfred H. Sturtevant. Trabajaron con la mosca diminuta *Drosophila melanogaster*. El primer mutante que hallaron fue un macho con ojos blancos en lugar de los ojos rojos normales. La variante de ojos blancos apareció de manera espontánea en un

frasco de cultivo de moscas de ojos rojos. Como en esencia todas las *Drosophila* que hay en la naturaleza tienen ojos rojos, el gen que conduce a la aparición de los ojos rojos recibió el nombre de **gen de tipo salvaje**; el gen causante de los ojos blancos se llamó gen (alelo) mutante.

De inmediato se usó el gen de los ojos blancos mutante en experimentos de cría (**Recuadro 1-2, Fig. 1**) con el resultado notable de que el comportamiento del alelo seguía con exactitud la distribución de un cromosoma X (esto es, que estaba ligado al sexo). Este hallazgo enseguida indicó que el gen podría estar ubicado en el cromosoma X, junto con los genes que controlan el sexo. Esta hipótesis se confirmó con rapidez mediante cruzamientos genéticos adicionales con genes mutantes de aislamiento reciente. Muchos de estos genes mutantes adicionales también estaban ligados al sexo.



RECUADRO 1-2 FIGURA 1 La herencia de un gen ligado al sexo en *Drosophila*. Los genes ubicados en los cromosomas sexuales pueden expresarse de manera diferente en la progenie masculina y femenina porque si solo hay un cromosoma X, los genes recesivos de este siempre se expresan. Aquí se muestran dos cruzamientos y ambos comprenden un gen recesivo (w , para ojos blancos) ubicado en el cromosoma X. a) El progenitor masculino es una mosca de ojos blancos (wY) y la hembra es homocigótica para ojos rojos (WW). b) El macho tiene ojos rojos (WY) y la hembra ojos blancos (ww). Aquí la letra Y no significa un alelo, sino que hace alusión al cromosoma Y , que está en el macho de *Drosophila* en lugar de un cromosoma X homólogo. En el cromosoma Y no hay ningún gen que corresponda al gen w o W del cromosoma X .

cromosomas homólogos. Este mecanismo se llama **recombinación** (en inglés, *crossing over*). Su base citológica la describió por primera vez el citólogo belga F.A. Janssens. En el comienzo de la meiosis, mediante el proceso de la **sinapsis**, los cromosomas homólogos se aparean con sus ejes longitudinales paralelos. En esta etapa, cada cromosoma ya se duplicó para formar dos cromátides. En consecuencia, la sinapsis reúne cuatro cromátides (una tétrada), que se enroscan entre sí. Janssens postuló que, quizá por la tensión causada por este enroscamiento, dos de las cromátides a veces se rompen en un sitio que conuerda en ambas. Estos fenómenos crearían cuatro extremos de rotura, que podrían volver a unirse de manera cruzada, de modo que una sección de cada una de las dos cromátides se uniría a una sección de la otra (Fig. 1-4). De este modo se producirían cromátides recombinantes que contienen un segmento derivado de cada uno de los cromosomas homólogos originales. La prueba formal de la hipótesis de Janssens por la cual los cromosomas intercambian material físicamente durante la sinapsis apareció veinte años después, cuando en 1931 Barbara McClintock y Harriet B. Creighton, que trabajaban con la planta del maíz (*Zea mays*) en la *Cornell University*, idearon una demostración citológica elegante de la rotura y la reparación cromosómica (Fig. 1-5).

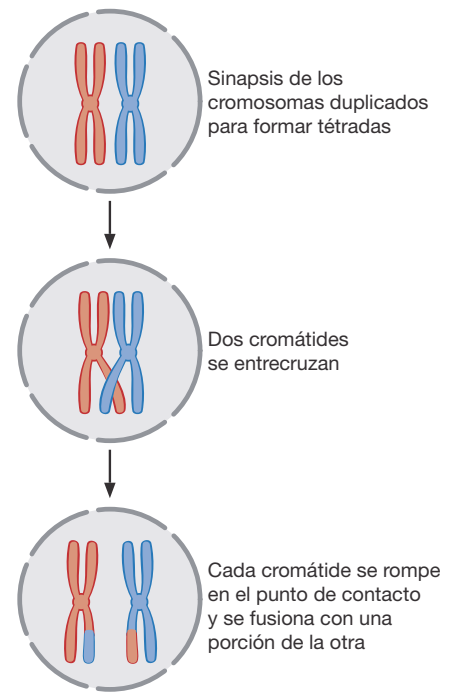


FIGURA 1-4 Hipótesis de Janssens de la recombinación.

MAPEO CROMOSÓMICO (CARTOGRAFÍA CROMOSÓMICA)

Sin embargo, Thomas Hunt Morgan y sus alumnos no esperaron pruebas citológicas formales de la recombinación antes de aprovechar las consecuencias de la hipótesis de Janssens. Razonaron que los genes ubicados cerca unos de otros en un cromosoma se distribuirían entre sí con mucha más regularidad (ligamiento cercano) que los genes situados a distancia en un mismo cromosoma. De inmediato vieron esto como una forma de localizar (mapear, cartografiar) las posiciones relativas de los genes en los cromosomas y así producir un **mapa genético**. La forma en que usaron las frecuencias de las diversas

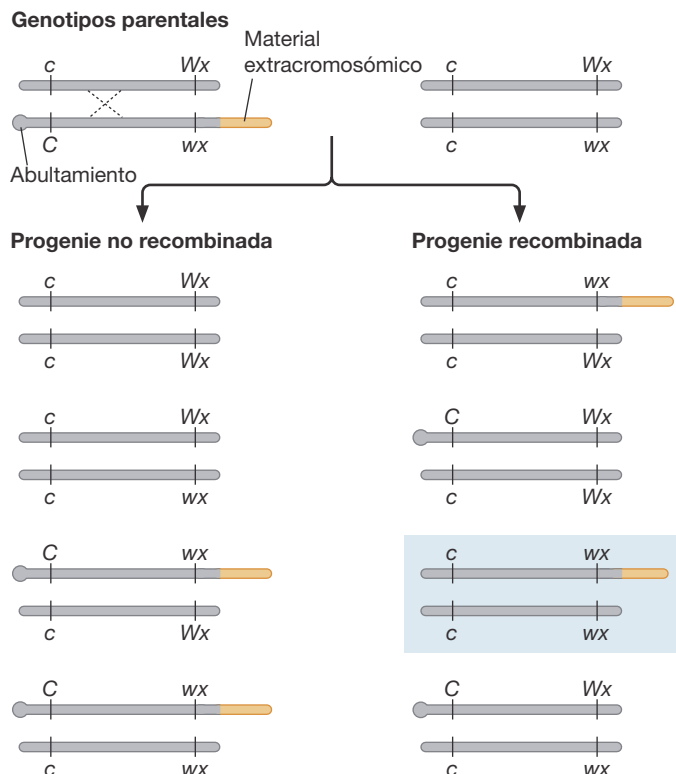
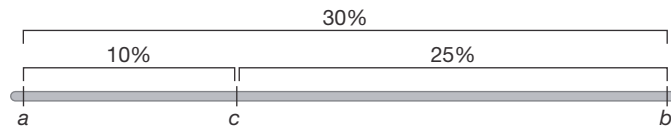


FIGURA 1-5 Demostración del intercambio físico entre cromosomas homólogos. En la mayor parte de los organismos los pares de cromosomas homólogos tienen formas idénticas. Sin embargo, a veces los dos miembros de un par no son idénticos; uno se destaca por la presencia de material extracromosómico o regiones compactadas que forman de modo reproducible estructuras abultadas. McClintock y Creighton hallaron uno de estos pares y lo usaron para demostrar que la recombinación comprende un intercambio físico verdadero entre los cromosomas apareados. En el experimento que se muestra aquí, la progenie homocigótica *c, wx* tuvo que originarse por recombinación entre los loci *C* y *wx*. Cuando se examinó esta progenie *c, wx*, en el análisis citológico aparecieron cromosomas con abultamientos, lo que demostraba que una región *Wx* no abultada se había reemplazado físicamente por una región *wx* abultada. El recuadro coloreado en la figura identifica los cromosomas de la progenie homocigótica *c, wx*.

FIGURA 1-6 Asignación del orden tentativo de tres genes sobre la base de tres intercambios bifactoriales.



clases recombinantes es muy simple. Considérese la distribución de tres genes, todos ubicados en el mismo cromosoma. La disposición de los genes puede determinarse por medio de tres intercambios (recombinaciones), en cada uno de los cuales se siguen dos genes (intercambios bifactoriales). Un intercambio entre *AB* y *ab* aporta cuatro tipos de progenie: los dos genotipos parentales (*AB* y *ab*) y dos genotipos recombinantes (*Ab* y *aB*). De modo similar, un intercambio entre *AC* y *ac* genera dos combinaciones parentales, lo mismo que los recombinantes *Ac* y *aC*, mientras que un intercambio entre *BC* y *bc* produce los tipos parentales y los recombinantes *Bc* y *bC*. Cada intercambio producirá una proporción específica de progenie parental a recombinante. Considérese, por ejemplo, que en el primer intercambio se obtiene un 30% de recombinantes, en el segundo, un 10%, y en el tercero, un 25%. Esto indica que los genes *a* y *c* están más cerca uno de otro que los genes *a* y *b*, o *b* y *c*, y que las distancias genéticas entre *a* y *b* y *b* y *c* son más similares. La disposición de los genes que concuerda mejor con estos datos es *a-b-c* (Fig. 1-6).

La exactitud del orden de los genes indicada por los intercambios bifactoriales suele confirmarse sin ambigüedad por medio de intercambios trifactoriales. Cuando los tres genes utilizados en el ejemplo anterior se siguen en el intercambio *ABC* × *abc*, aparecen seis genotipos recombinantes (Fig. 1-7). Estos caen en tres grupos de pares recíprocos. El más infrecuente de estos grupos surge de una recombinación doble. Si se busca la clase menos frecuente, a menudo es posible confirmar (o desechar) de manera instantánea una disposición postulada. Los resultados de la Figura 1-7 confirman de inmediato el orden indicado por los intercambios bifactoriales. Solo si el orden es *a-c-b* cobra sentido que los recombinantes infrecuentes sean *AcB* y *aCb*.

La existencia de intercambios múltiples significa que la cantidad de recombinación entre los marcadores externos *a* y *b* (*ab*) suele ser inferior a la suma de las frecuencias de recombinación entre *a* y *c* (*ac*) y *c* y *b* (*cb*). Para obtener una aproximación más precisa de la distancia entre los marcadores externos, calculamos la probabilidad (*ac* × *cb*) de que cuando se produce una recombinación entre *c* y *b* también ocurre una recombinación entre *a* y *c*, y viceversa (*cb* × *ac*). Esta probabilidad restada de la suma de las frecuencias expresa con una precisión mayor la cantidad de recombinación. La fórmula sencilla

$$ab = ac + cb - 2(ac)(cb)$$

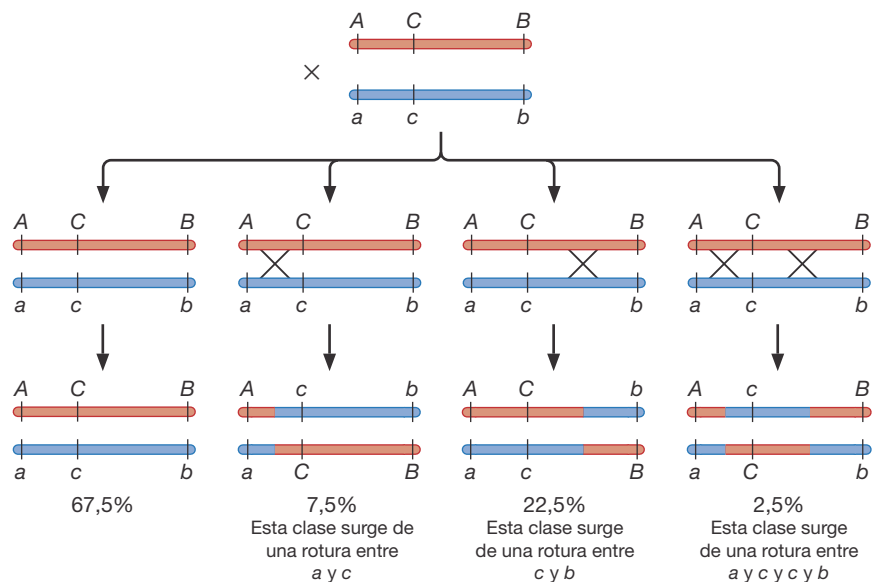


FIGURA 1-7 El uso de intercambios trifactoriales para asignar el orden génico. El par de recombinantes recíprocos menos frecuentes debe surgir de un entrecruzamiento doble. Los porcentajes expuestos para las diversas clases son los valores teóricos esperados para una muestra de tamaño infinito. Cuando se registran cantidades finitas de progenie, los valores exactos estarán sujetos a fluctuaciones estadísticas aleatorias.

es aplicable en todos los casos en los que la génesis de una recombinación no afecta la probabilidad de otra. Lamentablemente, el mapeo preciso con frecuencia se afecta por fenómenos de *interferencia*, que pueden aumentar o disminuir la probabilidad de las recombinaciones correlacionadas.

Mediante el uso de este razonamiento, el grupo de la Columbia University encabezado por Morgan en 1915 le había asignado ubicaciones a más de 85 genes mutantes en *Drosophila* (**Cuadro 1-1**) y había colocado cada uno de estos en sitios bien definidos en uno de los cuatro grupos de ligamiento o cromosomas. No obstante, lo que es más importante, todos los genes en un cromosoma dado se situaban en una línea. La disposición de los genes era estrictamente lineal y nunca ramificada. En la **Figura 1-8** se muestra el mapa genético de uno de los cromosomas de *Drosophila*. Las distancias entre los genes en estos mapas se miden en **unidades de mapa** (o *unidades cartográficas*), que se relacionan con la frecuencia de recombinación entre los genes. Por lo tanto, si se descubre que la frecuencia de recombinación entre dos genes es del 5%, entonces se dice que los genes están separados por cinco unidades de mapa. A causa de la gran probabilidad de recombinaciones dobles entre genes muy espaciados, estas asignaciones de unidades de mapa solo pueden considerarse precisas si se sigue la recombinación entre genes poco espaciados.

Incluso cuando dos genes están en los extremos lejanos de un cromosoma muy largo, se distribuyen juntos por lo menos el 50% de las veces a causa de recombinaciones múltiples. Los dos genes se separarán si entre ellos ocurre una cantidad impar de recombinaciones, pero terminarán juntos si la cantidad de recombinaciones entre ellos es par. Por lo tanto, en los comienzos del análisis genético de *Drosophila*, con frecuencia era imposible determinar si dos genes estaban en cromosomas diferentes o en los extremos opuestos de un cromosoma largo. Solo después de que se mapeó una gran cantidad de genes pudo demostrarse en forma convincente que el número de grupos de ligamiento era igual al de cromosomas visibles en la citología. En 1915, Morgan y sus alumnos, Alfred H. Sturtevant, Hermann J. Muller y Calvin Bridges, publicaron su libro definitivo *El mecanismo de la herencia mendeliana*, que fue el primero en anunciar la validez general de la base cromosómica de la herencia. En el presente consideramos este concepto, junto con la teoría de la evolución y la teoría celular, como un gran logro en nuestra empresa por comprender la naturaleza del mundo viviente.

EL ORIGEN DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA POR MEDIO DE LAS MUTACIONES

En la actualidad se tornó posible comprender la variación hereditaria que se halla en el mundo biológico y que forma la base de la teoría de la evolución. En condiciones normales, los genes se copian de modo preciso durante la duplicación cromosómica. No obstante, en raras ocasiones en los genes se producen cambios (**mutaciones**) que dan origen a formas alteradas, la mayoría de las cuales (*aunque no todas*) funcionan de manera menos satisfactoria que los alelos de tipo salvaje. Este proceso es infrecuente por necesidad; de lo contrario muchos genes se cambiarían durante cada ciclo celular y no sería habitual que la progenie se pareciera a sus progenitores. En cambio, es una gran ventaja que haya una proporción de mutaciones pequeña pero definida; esta provee una fuente constante de variabilidad nueva, necesaria para permitir que plantas y animales se adapten a un medio físico y biológico en cambio continuo.

Sin embargo, sorprende que los resultados de los genetistas mendelianos no fuesen adoptados con avidez por los biólogos clásicos, que en aquel momento eran las autoridades sobre las relaciones evolutivas entre las diversas formas de vida. Surgieron dudas acerca de que los cambios genéticos del

CUADRO 1-1 Los 85 genes mutantes descritos en *Drosophila melanogaster* en 1915

Nombre	Región afectada	Nombre	Región afectada
Grupo 1			
<i>Abnormal</i>	Abdomen	<i>Letal, 13</i>	Cuerpo, muerte
<i>Bar</i>	Ojo	<i>Miniature</i>	Ala
<i>Bifid</i>	Venas	<i>Notch</i>	Venas
<i>Bow</i>	Ala	<i>Reduplicated</i>	Color del ojo
<i>Cherry</i>	Color del ojo	<i>Ruby</i>	Pata
<i>Chrome</i>	Color del cuerpo	<i>Rudimentary</i>	Ala
<i>Cleft</i>	Venas	<i>Sable</i>	Color del cuerpo
<i>Club</i>	Ala	<i>Shifted</i>	Venas
<i>Depressed</i>	Ala	<i>Short</i>	Ala
<i>Dotted</i>	Tórax	<i>Skee</i>	Ala
<i>Eosin</i>	Color del ojo	<i>Spoon</i>	Ala
<i>Facet</i>	Ommatidios	<i>Spot</i>	Color del cuerpo
<i>Forked</i>	Espina	<i>Tan</i>	Antena
<i>Furrowed</i>	Ojo	<i>Truncate</i>	Ala
<i>Fused</i>	Venas	<i>Vermillion</i>	Color del ojo
<i>Green</i>	Color del cuerpo	<i>White</i>	Color del ojo
<i>Jaunty</i>	Ala	<i>Yellow</i>	Color del cuerpo
<i>Lemon</i>	Color del cuerpo		
Grupo 2			
<i>Antlered</i>	Ala	<i>Jaunty</i>	Ala
<i>Apterous</i>	Ala	<i>Limited</i>	Banda abdominal
<i>Arc</i>	Ala	<i>Little crossover</i>	Cromosoma 2
<i>Balloon</i>	Venas	<i>Morula</i>	Ommatidios
<i>Black</i>	Color del cuerpo	<i>Olive</i>	Color del cuerpo
<i>Blistered</i>	Ala	<i>Plexus</i>	Venas
<i>Comma</i>	Marca del tórax	<i>Purple</i>	Color del ojo
<i>Confluent</i>	Venas	<i>Speck</i>	Marca del tórax
<i>Cream II</i>	Color del ojo	<i>Strap</i>	Ala
<i>Curved</i>	Ala	<i>Streak</i>	Patrón
<i>Dachs</i>	Pata	<i>Trefoil</i>	Patrón
<i>Extra vein</i>	Venas	<i>Truncate</i>	Ala
<i>Fringed</i>	Ala	<i>Vestigial</i>	Ala
Grupo 3			
<i>Band</i>	Patrón	<i>Pink</i>	Color del ojo
<i>Beaded</i>	Ala	<i>Rough</i>	Ojo
<i>Cream III</i>	Color del ojo	<i>Safranin</i>	Color del ojo
<i>Deformed</i>	Ojo	<i>Sepia</i>	Color del ojo
<i>Dwarf</i>	Tamaño del cuerpo	<i>Sooty</i>	Color del cuerpo
<i>Ebony</i>	Color del cuerpo	<i>Spineless</i>	Espina
<i>Giant</i>	Tamaño del cuerpo	<i>Spread</i>	Ala
<i>Kidney</i>	Ojo	<i>Trident</i>	Patrón
<i>Low crossing over</i>	Cromosoma 3	<i>Truncate</i>	Ala
<i>Maroon</i>	Color del ojo	<i>Whitehead</i>	Patrón
<i>Peach</i>	Color del ojo	<i>White ocelli</i>	Ojo simple
Grupo 4			
<i>Bent</i>	Ala	<i>Eyeless</i>	Ojo

Las mutaciones se reúnen en cuatro grupos de ligamiento. Dado que desde el punto de vista citológico se comprobaban cuatro cromosomas, esto indicó que los genes se sitúan en los cromosomas. Obsérvese que las mutaciones en diversos genes pueden actuar para alterar un solo carácter, por ejemplo el color del cuerpo, de maneras diferentes.

tipo de los estudiados por Morgan y sus alumnos fueran suficientes para permitir la evolución de estructuras radicalmente nuevas, como las alas o los ojos. En cambio, estos biólogos creían que también debían producirse “macromutaciones” más potentes y que eran estos fenómenos los que permitían los avances evolutivos grandes.

No obstante, las dudas se disiparon de manera gradual, en gran medida como resultado de los esfuerzos de los genetistas matemáticos Sewall Wright, Ronald A. Fisher y John Burden Sanderson Haldane. Ellos demostraron que si se considera la gran edad de la Tierra, la proporción de mutaciones de baja frecuencia

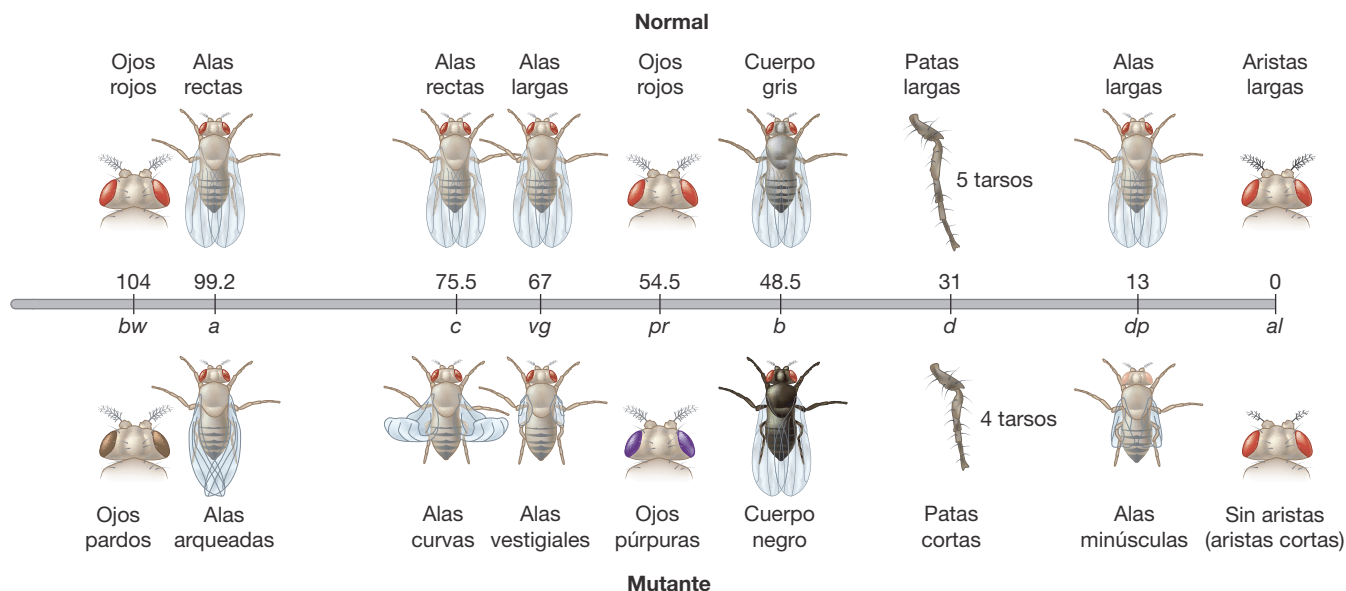


FIGURA 1-8 El mapa genético del cromosoma 2 de *Drosophila melanogaster*.

relativa hallada en los genes de *Drosophila*, junto con ventajas selectivas solo leves, sería suficiente para permitir la acumulación gradual de características favorables nuevas. En la década de 1930, los biólogos comenzaron a reevaluar sus conocimientos sobre el origen de las especies y comprender el trabajo de los genetistas matemáticos. Entre estos darwinianos nuevos estaba el biólogo Julian Huxley (un nieto del publicista original de Darwin, Thomas Huxley), el genetista Theodosius Dobzhansky, el paleontólogo George Gaylord Simpson y el ornitólogo Ernst Mayr. En la década de 1940, todos escribieron trabajos importantes, en los que cada uno demostraba desde su punto de vista especial cómo el mendelismo y el darwinismo eran en realidad compatibles.

PRIMERAS SUPOSICIONES ACERCA DE QUÉ SON LOS GENES Y CÓMO ACTÚAN

Casi de inmediato después del redescubrimiento de las leyes de Mendel, los genetistas comenzaron a realizar suposiciones acerca de la estructura química del gen y la manera en que actuaba. Sin embargo, no pudo lograrse un progreso real porque la identidad química del material genético seguía sin conocerse. Incluso el descubrimiento de que tanto los ácidos nucleicos como las proteínas forman parte de los cromosomas no fue de gran ayuda, dado que no se conocía la estructura de unos ni de otros. Las suposiciones más fructíferas centraban la atención en que los genes debían ser, de alguna manera, autoduplicables. Su estructura debía copiarse con exactitud cada vez que un cromosoma se convertía en dos. Este hizo que de inmediato se planteara el profundo interrogante químico de cómo una molécula complicada podía copiarse de modo preciso para generar réplicas idénticas.

A algunos físicos también les intrigó el gen, y cuando la mecánica cuántica irrumpió en la escena a finales de la década de 1920, surgió la idea de que para comprender el gen primero sería necesario dominar las sutilezas de la física teórica más avanzada. Sin embargo, estos conceptos en realidad nunca prosperaron porque era obvio que incluso los mejores físicos o químicos teóricos no se iban a ocupar de una sustancia cuya estructura todavía tenía que dilucidarse. Había un solo hecho sobre el que podían meditar: los descubri-

mientos realizados en forma independiente por Muller y L. J. Stadler en 1927, acerca de que los rayos X inducen mutaciones. Porque hay una mayor probabilidad de que un rayo X colisione con un gen más grande que con uno más pequeño, la frecuencia de las mutaciones inducidas en un gen dado por una dosis de rayos X determinada provee una idea aproximada del tamaño de este gen. No obstante, incluso aquí se necesitaban tantas suposiciones especiales que casi nadie, ni siquiera los mismos Muller y Stadler, tomaron estos cálculos muy en serio.

INTENTOS PRELIMINARES PARA ENCONTRAR UNA RELACIÓN GEN-PROTEÍNA

Las empresas iniciales más fructíferas para encontrar una relación entre genes y proteínas examinaron las maneras en las que los cambios génicos afectan qué proteínas están presentes en las células. Al principio estos estudios fueron difíciles, dado que nadie sabía nada acerca de las proteínas que se encontraban en estructuras como el ojo o el ala. Pronto se tornó obvio que los genes con funciones metabólicas simples serían más fáciles de estudiar que los genes que afectaban estructuras más complejas. Uno de los primeros ejemplos útiles provino de un estudio sobre una enfermedad hereditaria que afecta el metabolismo de los aminoácidos. En los seres humanos se producen mutaciones espontáneas que afectan la capacidad de metabolizar el aminoácido fenilalanina. Cuando los sujetos homocigóticos para el rasgo mutante ingieren alimentos que contienen fenilalanina, su incapacidad de convertir este aminoácido en tirosina causa una acumulación tóxica de ácido fenilpirúvico en la sangre. Estas enfermedades, ejemplos de “errores congénitos del metabolismo”, sugirieron al médico inglés Archibald E. Garrod, ya en 1909, que el gen del tipo salvaje es la causa de la presencia de una enzima particular y que en un mutante homocigótico la enzima falta de manera congénita.

La hipótesis general de Garrod de una relación gen-enzima se expandió en la década de 1930 por los trabajos sobre pigmentos florales realizados por Haldane y Rose Scott-Moncrieff en Inglaterra, los estudios sobre el pigmento del pelo de los cobayos efectuados por Wright en Estados Unidos y las investigaciones sobre los pigmentos de los ojos de los insectos realizadas por A. Kuhn en Alemania y por Boris Ephrussi y George W. Beadle en Francia primero y en California después. En todos los casos, los resultados indicaban que un gen particular afectaba un paso en especial en la formación del pigmento respectivo cuya falta cambiaba, digamos, el color de los ojos de una mosca de rojo a rubí. Sin embargo, la carencia de conocimientos fundamentales acerca de las estructuras de las enzimas importantes descartaba un examen más profundo de la relación gen-enzima y no se podía estar seguro de que la mayoría de los genes controlara la síntesis de proteínas (en aquel entonces se sospechaba que todas las enzimas eran proteínas), o que todas las proteínas estuviesen bajo el control génico.

Ya en 1936 se tornó obvio para los genetistas mendelianos que era improbable que los experimentos futuros del tipo exitoso en la dilucidación de las características básicas de la genética mendeliana aportaran indicios productivos acerca de cómo actuaban los genes. En cambio, sería necesario hallar objetos biológicos más adecuados para el análisis químico. Además, se habían dado cuenta de que los conocimientos de la época sobre la química de los ácidos nucleicos y las proteínas eran por completo inadecuados para un ataque químico fundamental, incluso sobre los sistemas biológicos más adecuados. Sin embargo, felizmente las limitaciones de la química no les impidieron aprender cómo realizar experimentos genéticos con mohos, bacterias y virus de composición química simple. Como veremos, los datos químicos necesarios aparecieron casi al mismo tiempo que los genetistas estuvieron listos para usarlos.

RESUMEN

La herencia es controlada por los cromosomas, que son los portadores celulares de los genes. Los factores hereditarios fueron descubiertos y descritos por primera vez en 1865 por Mendel, pero no se cayó en la cuenta de su importancia hasta principios del siglo xx. Cada gen puede hallarse en una variedad de formas diferentes llamadas alelos. Mendel propuso que un factor hereditario (que en la actualidad sabemos que es un gen) para cada rasgo hereditario es aportado por cada progenitor a cada miembro de su prole. El fundamento físico de este comportamiento es la distribución de los cromosomas homólogos durante la meiosis: un miembro (elegido al azar) de cada par de cromosomas homólogos se distribuye a cada célula haploide. Cuando dos genes están en el mismo cromosoma, muestran la tendencia a heredarse juntos (ligados). Los genes que afectan características diferentes a veces se heredan de modo independiente uno de otro, porque están ubicados en cromosomas distintos. En cualquier caso, el ligamiento raras veces es completo porque los cromosomas homólogos se unen entre sí durante la meiosis, con frecuencia se rompen en sitios idénticos y vuelven a unirse atravesados (recombinación cruzada o *crossing over*). La recombinación transfiere genes ubicados al principio en un cromosoma de origen paterno hacia un grupo de genes derivados del progenitor materno.

Los alelos diferentes del mismo gen se originan por cambios (mutaciones) heredables en el propio gen. En condiciones normales, los genes son muy estables y se copian con precisión durante la duplicación cromosómica; la mutación es infrecuente y suele tener consecuencias perjudiciales. No obstante, desempeña un papel positivo, porque la acumulación de mutaciones favorables infrecuentes provee la base de la variabilidad genética que es un supuesto de la teoría de la evolución.

Durante muchos años la estructura de los genes y los mecanismos químicos mediante los cuales estos controlan las características celulares fueron un misterio. Una vez que se conocieron numerosas mutaciones espontáneas, se tornó obvio que no había una relación *un gen-una característica* y que todas las características complejas estaban bajo el control de muchos genes. La idea con más sentido, postulada por Garrod en 1909, era que los genes afectaban la síntesis de enzimas. Sin embargo, los instrumentos de los genetistas mendelianos (organismos como el maíz, el ratón o, incluso, la mosca del vinagre *Drosophila*) no eran adecuados para las investigaciones químicas detalladas de las relaciones genes-proteínas. Para este tipo de análisis, el trabajo con organismos mucho más sencillos habría de tornarse indispensable.

BIBLIOGRAFÍA

- Ayala F.J. and Kiger J.A., Jr. 1984. *Modern Genetics*, 2nd ed. Benjamin Cummings, Menlo Park, California
- Beadle G.W. and Ephrussi B. 1937. Development of the eye color in *Drosophila*: Diffusible substances and their inter-relations. *Genetics* **22**:76-86.
- Carlson E.A. 1966. *The gene: A critical history*. Saunders, Philadelphia.
- . 1981. *Genes, radiation, and society: The life and work of H.J. Muller*. Cornell University Press, Ithaca, New York.
- Caspari E. 1948. Cytoplasmic inheritance. *Adv Genet* **2**:1-66.
- Correns C. 1937. *Nicht Mendelnde Vererbung* (ed F. von Wettstein). Borntraeger, Berlin.
- Dobzhansky T. 1941. *Genetics and the origin of species*, 2nd ed. Columbia University Press, New York.
- Fisher R.A. 1930. *The genetical theory of natural selection*. Clarendon Press, Oxford.
- Garrod A.E. 1908. Inborn errors of metabolism. *Lancet* **2**:1-7, 73-79, 142-148, 214-220.
- Haldane J.B.S. 1932. *The courses of evolution*. Harper & Row, New York.
- Huxley J. 1943. *Evolution: The modern synthesis*. Harper & Row, New York.
- Lea D.E. 1947. *Actions of radiations on living cells*. Macmillan, New York.
- Mayr E. 1942. *Systematics and the origin of species*. Columbia University Press, New York.
- . 1982. *The growth of biological thought: Diversity, evolution, and inheritance*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts.
- McClintock B. 1951. Chromosome organization and gene expression. *Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol.* **16**:13-57.
- . 1984. The significance of responses of genome to challenge. *Science* **226**:792-800.
- McClintock B. and Creighton H.B. 1931. A correlation of cytological and genetical crossing over in *Zea mays*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **17**:492-497.
- Moore J. 1972a. *Heredity and development*, 2nd ed. Oxford University Press, Oxford.
- . 1972b. *Readings in heredity and development*. Oxford University Press, Oxford.
- Morgan T.H. 1910. Sex-linked inheritance in *Drosophila*. *Science* **32**: 120-122.
- Morgan T.H., Sturtevant A.E., Muller H.J., and Bridges C.B. 1915. *The mechanism of Mendelian heredity*. Holt, Rinehart & Winston, New York.
- Muller H.J. 1927. Artificial transmutation of the gene. *Science* **46**:84-87.
- Olby R.C. 1966. *Origins of Mendelism*. Constable and Company Ltd., London.
- Peters J.A. 1959. *Classic papers in genetics*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Rhoades M.M. 1946. Plastid mutations. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **11**:202-207.
- Sager R. 1972. *Cytoplasmic genes and organelles*. Academic press, New York.
- Scott-Moncrieff R. 1936. A biochemical survey of some Mendelian factors for flower color. *J. Genetics* **32**:117-170.
- Simpson G.G. 1944. *Tempo and mode in evolution*. Columbia University Press, New York.
- Sonneborn T.M. 1950. The cytoplasm in heredity. *Heredity* **4**:11-36.
- Stadler L.J. 1928. Mutations in barley induced by X-rays and radium. *Science* **110**:543-548.
- Sturtevant A.H. 1913. The linear arrangement in six sex-linked factors in *Drosophila* as shown by mode of association. *J. Exp. Zool.* **14**:39-45.
- Sturtevant A.H. and Beadle G.W. 1962. *An introduction to genetics*. Dover, New York.
- Sutton W.S. 1903. The chromosome in heredity. *Biol. Bull.* **4**:231-251.
- Wilson E.B. 1925. *The cell in development and heredity*, 3rd ed. Macmillan, New York.
- Wright S. 1931. Evolution in Mendelian populations. *Genetics* **16**:97-159.
- . 1941. The physiology of the gene. *Physiol. Rev.* **21**:487-527.

CUESTIONARIO

Para las respuestas a las preguntas de número par, véase el Apéndice 2: Respuestas

Pregunta 1. Usted está comparando dos alelos del gen *X*. ¿Qué define los dos alelos como distintos?

Pregunta 2. Verdadero o falso. Explique su elección. Un gen tiene solo dos alelos.

Pregunta 3. Verdadero o falso. Explique su elección. Un rasgo siempre es determinado por un gen.

Pregunta 4. Verdadero o falso. Explique su elección. Para un gen dado, uno siempre puede definir los alelos como dominantes o recesivos.

Pregunta 5. Usted desea identificar la relación dominante/recesivo para el color de la piel de una nueva especie de rana que descubrió en el bosque tropical. Suponga que un gen autosómico controla el color de la piel en esta especie. Todas las ranas de esta especie que usted encuentra son de color azul brillante o amarillas. Una hembra azul brillante y un macho azul brillante se aparean y producen una progenie azul brillante en su totalidad. Una hembra amarilla y un macho amarillo se aparean y producen una progenie mixta azul brillante y amarilla. Identifique cada rasgo (color de piel azul brillante y color de piel amarillo) como dominante o recesivo. Explique sus elecciones. Identifique el genotipo de cada progenitor en los dos cruzamientos. Utilice la letra *B* para referirse al gen que confiere el color de la piel.

Pregunta 6.

- A. Luego de cruzar plantas de guisante de semilla amarilla de cepa pura con plantas de guisante de semilla verde de cepa pura, como lo hizo Mendel, ¿qué fenotipo esperarías usted en las plantas de la generación F_1 si las semillas amarillas fuesen dominantes con respecto a las verdes?
- B. Usted realiza el autocruzamiento de la generación F_1 . Mencione la proporción fenotípica esperada de la generación F_2 .
- C. Mencione la proporción genotípica esperada de la generación F_2 .
- D. Mencione la proporción esperada de heterocigotos con respecto a homocigotos en la generación F_2 .

Pregunta 7. Mendel estudió siete rasgos distintos en plantas de guisante. Por casualidad seis de los rasgos se hallaban en cromosomas diferentes y dos de ellos estaban separados por una distancia grande en un cromosoma. Si en sus estudios iniciales Mendel seleccionó dos rasgos controlados por genes ligados, ¿qué ley estaría afectada (primera o segunda ley de Mendel)? Explique su elección.

Pregunta 8. Usted desea mapear las posiciones de tres genes (*X*, *Y* y *Z*) que se encuentran en un cromosoma de *Drosophila*. Cada gen tiene un alelo dominante y un alelo recesivo. Usted realiza los tres cruzamientos bifactoriales diferentes (Cruzamiento 1: *XY* y *xy*; Cruzamiento 2: *YZ* e *yz*; Cruzamiento 3: *XZ* y *xz*). Suponga que todos los cruza-

mientos se producen entre moscas diploides homocigóticas para los alelos de estos genes. Usted obtiene 7% de recombinantes en el primer cruzamiento, 20% de recombinantes en el segundo cruzamiento y 13% de recombinantes en el tercer cruzamiento. Dibuje un mapa en el que ubica los genes en el orden correcto e indique la distancia que hay entre cada gen en unidades de mapa (m.u.).

Pregunta 9. Usted desea confirmar el orden de los genes que respondió en la Pregunta 8 mediante el uso de un cruzamiento trifactorial (cruzamiento *XYZ/xyz* y *xyz/xyz*). Sus recombinantes menos frecuentes son *xYZ* y *Xyz*. ¿Confirma esto su orden de la Pregunta 8? Explique por qué sí o por qué no.

Pregunta 10. De nuevo desea usted mapear las posiciones de tres genes (*L*, *M* y *N*) en *Drosophila*. Cada gen tiene un alelo dominante y un alelo recesivo. Realiza los tres cruzamientos bifactoriales diferentes (Cruzamiento 1: *LM* y *lm*; Cruzamiento 2: *MN* e *mn*; Cruzamiento 3: *LN* y *ln*). Suponga que todos los cruzamientos se producen entre moscas diploides homocigóticas para los alelos de estos genes. Usted obtiene 5% de recombinantes en el primer cruzamiento, 50% de recombinantes en el segundo cruzamiento y 50% de recombinantes en el tercer cruzamiento. Sobre la base de los datos obtenidos, ¿qué puede determinar usted con respecto al orden de los genes y la distancia que hay entre ellos?

Pregunta 11. Como continuación de los resultados de la Pregunta 10, usted realiza nuevos cruzamientos usando en gen *O* y obtiene 30% de recombinación en el cruzamiento entre *MO* y *mo*, 35% de recombinación en el cruzamiento *LO* y *lo* y 25% de recombinación en el cruzamiento *NO* y *no*. Suponga que todos los cruzamientos se producen entre moscas diploides homocigóticas para los alelos de estos genes. Con la información de las Preguntas 10 y 11, dibuje un mapa en el que ubica los genes en el orden correcto e indique la distancia que hay entre cada gen en unidades de mapa.

Pregunta 12. Defina mutación. La célula tiene muchos mecanismos para impedir las mutaciones. Explique cómo una proporción de mutaciones muy baja podría ser ventajosa sobre la prevención de todas las mutaciones en un organismo.

Pregunta 13. Establezca la diferencia entre cromosomas y cromátides.

Pregunta 14. Usted está mapeando el sexto cromosoma de *Lucilia cuprina*, moscarda de la oveja, y desea comprobar cómo se comparan sus cálculos con un mapa publicado. En un cruzamiento reciente usted estudió las mutaciones *tri*, *pk* e *y*, que comprenden uniones venosas engrosadas, color rosa del cuerpo y ojos amarillos, respectivamente. A partir de un cruzamiento entre un macho homocigótico para las tres mutaciones y una hembra heterocigótica (*tri pk y/+*), usted registra los recuentos de la progenie. En el mapa publicado la distancia entre *y* y *pk* es de 23,0 m.u., la distancia entre *pk* y *tri* es de 18,4 m.u. y la distancia entre *y* y *tri* es de 41,4 m.u. Sobre la base del mapa publi-

cado y los valores dados más abajo, calcule los valores esperados para la progenie observada que representan un entrecruzamiento simple o doble. Recuerde que sus valores observados son datos que comprenden algunas fluctuaciones estadísticas.

Recuento de progenie total: 1 000

Recombinantes totales que representan un entrecruzamiento doble: 15

Información del mapa publicado: Weller y Foster (1993, *Genome* 36:495-506).

Pregunta 15. Usted está estudiando una nueva especie de ave. Sabe que los cromosomas sexuales de esta especie son semejantes a los del pollo. Los machos tienen dos cromosomas Z, en tanto que las hembras tienen un cromosoma Z y un cromosoma W. Dado que el genoma todavía no se ha secuenciado, usted realizará cruzamientos para obtener más información genética. Su interés es el color de los ojos y obtiene aves de cepa pura con ojos negros o verdes.

Realiza el cruzamiento de un macho de ojos negros con una hembra de ojos verdes y supone que el rasgo es determinado por un gen.

- A. Considerando una relación dominante/recesivo, usted quiere determinar si negro es recesivo con respecto a verde o si verde es recesivo con respecto a negro. ¿Cómo podría utilizar los fenotipos de las progenies F_1 y F_2 para ayudarlo a responder a esta interrogante?
- B. Si el rasgo está ligado al sexo, mejore su respuesta a la parte A con respecto a la relación dominante/recesivo de un rasgo ligado al sexo en el cromosoma Z para la generación F_1 .
- C. Suponga que negro es dominante con respecto a verde. Usted realiza un cruzamiento de un macho de ojos negros de la generación F_1 con una hembra de ojos negros de la generación F_1 . Si el rasgo está ligado al sexo, pronostique las proporciones genotípicas y fenotípicas de la generación F_2 .