

CITOGENETICA: LA BUSQUEDA DE LA BASE FISICA DE LOS GENES

Marga Vicedo

1. La teoría mendeliana

En 1865, G. Mendel (1822-1884) publicaba «Versuche über Pflanzen-Hybriden» donde recogía sus trabajos con *Pisum sativum* o guisante común durante siete años. Mendel había cruzado variedades de guisantes que presentaban características claramente contrapuestas; por ejemplo, plantas de semilla amarilla con plantas de semilla verde. En este cruce, las plantas de la primera generación sólo tenían semillas amarillas. Las plantas de la segunda generación, sin embargo, tenían semillas amarillas y verdes en una proporción de 3:1. En los cruzamientos en los que Mendel empleó variedades con dos características diferentes, como plantas de semillas amarillas y redondas con plantas de semillas verdes y rugosas, en la primera generación sólo se obtenían semillas amarillas y redondas; en la segunda generación se obtenían todas las combinaciones posibles: semillas amarillas y redondas, verdes y redondas, amarillas y rugosas, y verdes y rugosas en una proporción de 9:3:3:1.

En todos los cruzamientos que Mendel llevó a cabo atendiendo a diversas características de los guisantes, siempre encontró las mismas proporciones numéricas. Por tanto, lo que Mendel descubrió fue la existencia de ciertos patrones de la herencia. Su principal conclusión fue que los dos factores que influyen en la aparición de una determinada característica en los guisantes se separan o segregan uno del otro en la formación de las cé-

lulas germinales. Esta idea se conoce como la ley mendeliana de la segregación. Aunque también se suele atribuir a Mendel la llamada ley de la distribución independiente, según la cual los factores se segregan al azar, en el artículo de Mendel no se encuentra una precisa formulación de esta ley (1).

Como explicación de las razones numéricas encontradas, Mendel sugirió la posible existencia de un mecanismo celular donde se encontrasen ciertos *elemente* que constituirían la base física responsable de los efectos observados. En Mendel, la idea de la existencia de una base física para esos *elemente* totalmente indetectables no pasaba de ser una presuposición teórica.

Tampoco en el período que siguió al redescubrimiento del trabajo de Mendel en 1990 se debatió la cuestión de la naturaleza de los *elemente* mendelianos, más tarde bautizados como genes. Muchos factores contribuyeron a que las investigaciones se orientaran en otras direcciones. En primer lugar, las preocupaciones fundamentales giraban en torno a la validez de las llamadas leyes mendelianas. Se iniciaron experimentos para fijar las razones numéricas de la distribución de características en otras plantas y establecer el ámbito de aplicación de estas leyes con el objeto de comprobar si su validez era universal. El esquema mendeliano sólo presentaba un modelo matemático para los resultados obtenidos en una determinada planta. Había, pues, que analizar si su aplicación era más general. Además, el foco de interés se centraba en las controversias sobre la teoría de la selección natural de Darwin, aunque ésta requería una teoría de la herencia ya que la selección actúa en último término sobre el material genético. En cualquier caso, las preocupaciones de los primeros mendelianos no iban por la vía de la búsqueda de las hipotéticas entidades postuladas por Mendel (2).

Sin embargo, una vez comprobada la importancia de la ley mendeliana de la segregación, era necesario ver si el esquema mendeliano se reducía a un modelo matemático para sistematizar los resultados experimentales y para realizar predicciones o si realmente existía un mecanismo físico subyacente a esta forma determinada de distribución de las características de los organismos. Una vez sugerida la existencia de los elementos hereditarios, el primer paso consistía en atribuirles una localización espacial. Hasta ahora se había utilizado el gen como unidad de cálculo, pero había que ver si tenía un correlato físico en las células germinales. Este artículo se centra en la descripción de los logros más importantes conseguidos hasta la aceptación de los genes como partículas materiales que configuran los cromosomas.

2. La teoría cromosómica de la herencia mendeliana

En 1665, Robert Hooke (1635-1703) introdujo el término *célula* y realizó algunos bocetos sobre su estructura. Muchos científicos posteriores se ocuparon de investigar más sobre las células, como Pierre Louis Moreau de Maupertuis (1698-1759), considerado por algunos historiadores como un predecesor de Mendel (3), y Joseph Gottlieb Kolreuter (1733-1806). Sin embargo, hubo que esperar hasta los trabajos de M. J. Schleiden y T. Schwann (1810-1882) para encontrar la primera teoría de la célula como unidad de vida.

En relación con el problema de la herencia, y una vez comprobada la existencia de células germinales, había que especificar qué parte de la célula era el elemento básico de la herencia. Para entender el papel de las células y sus componentes había que conocer primero el funcionamiento de la división nuclear. Según E. Mayr, en los 25 años anteriores a 1900, este proceso podía interpretarse de dos formas completamente diferentes según se estuviese interesado en embriología o en genética de transmisión. Para los interesados en embriología, la cuestión principal era la diferenciación funcional: cómo podemos pasar de una célula huevo indiferenciada a un conjunto de células diferentes que configuran el tejido nervioso, el glandular, la epidermis, etc. Siguiendo la interpretación de Mayr, estos investigadores estaban principalmente interesados en encontrar causas próximas. El embriólogo se preguntaba: «¿Cómo podemos interpretar la división celular como un mecanismo que explique la diferenciación del fenotipo?» (4).

Por otro lado, para aquellos investigadores interesados en la forma en que las características se transmiten a la descendencia, la cuestión a dilucidar era la manera en que se obtiene una perpetuación precisa del genotipo, esto es, el problema de la herencia. Fueron ellos los que prepararon el terreno que condujo a plantearse «¿Cuáles son los mecanismos que afectan la división del material nuclear de tal forma que mitades exactamente iguales son enviadas a las células hijas de una célula que se divide?» (5).

En cualquier caso, la respuesta a ambas preguntas requería un mejor conocimiento de los procesos internos a la célula. Aportaciones definitivas en este sentido iban a realizarse en los primeros años de 1900. Alrededor de 1870 las investigaciones de A. Schneider, O. Bütschli, E. Strasburger y E. van Beneden habían mostrado la continuidad de los núcleos celulares; anteriormente, se consideraba que éstos se desintegraban en la división celular y que se reorganizaban de nuevo al formarse células nuevas. La división celular fue denominada «mitosis» por W. Flemming, quien en 1878

mostró que este proceso consistía en la división longitudinal de las dos hebras que forman los cromosomas. En 1883 van Beneden mostró que las células gaméticas contenían sólo la mitad del número total de cromosomas de las células somáticas. El número completo se restablecía en la fecundación y, de esta forma, el cigoto poseía un conjunto completo de cromosomas como el resto de las células somáticas. Para comprender los procesos de la herencia era necesario entender el mecanismo de la división reductora o meiosis. Las observaciones de Th. Boveri, O. Hertwig y E. van Beneden establecieron los puntos esenciales para su estudio (6).

Aunque se conocía la estructura básica del proceso de división celular, no se conocía la función del mismo. En 1883, el zoólogo W. Roux (1850-1924) publicó un artículo titulado «On the significance of nuclear division figures. A hypothetical discussion». Aquí Roux presentaba la tesis de que la meiosis es un mecanismo para la partición precisa de las cualidades nucleares entre las células hijas. Roux mantuvo que la importancia de la división celular radica en el hecho de que los núcleos poseen estructuras en forma de cuentas de collar («strings of bead-like structure») que se alinean y duplican, y catalogó estas estructuras como los cromosomas. En su opinión, los cromosomas contenían las unidades de la herencia. Sin embargo, ésta era una teoría para la que no se conocía ninguna evidencia empírica; por ello, la comunidad científica de la época la consideraba mera especulación, al igual que haría con muchas de las ideas de A. Weismann.

A. Weismann (1834-1914) había postulado la necesidad de que existiera una reducción periódica en el número de cromosomas de los organismos sexuales. El número completo se reestablecería al combinarse los cromosomas del huevo y del esperma durante la fecundación. Según Weismann, esta reducción era imprescindible para mantener constante el número de cromosomas en aquellos organismos que se reproducen sexualmente, pues de lo contrario se produciría una multiplicación del material hereditario: «Si la cantidad total del plasma germinal presente en cada célula ha de mantenerse dentro del límite preestablecido, cada uno de los dos plasmas germinales ancestrales, como podría llamarles ahora, debe ser representado tan sólo por la mitad de las unidades que estaban contenidas en la célula germinal parental» (7).

Algunos citólogos habían comenzado a darse cuenta de la importancia del fenómeno de reducción durante la división celular. Tres investigadores sobresalen entre aquéllos cuyas contribuciones revolucionaron el campo de la Citología: Th. Boveri, W. Sutton y E. Wilson, quienes descubrieron y

consolidaron lo que se denomina «teoría cromosómica de la herencia mendeliana». Veámos sus aportaciones.

Theodor Boveri (1862-1915) era profesor en Würzburg, Alemania, cuando descubrió la naturaleza real de la división reductora. En 1892 describió la meiosis y, en particular, la sinapsis. Trabajando con huevos de erizos de mar se dio cuenta de que la distribución irregular de los cromosomas ocasionada por la división multipolar producía un desarrollo anormal. De aquí concluyó que cada cromosoma debía ser el portador de una cierta cualidad individual que se expresa en el desarrollo del organismo, esto es, descubrió la individualidad funcional de los cromosomas.

Walter S. Sutton (1876-1916), en dos artículos publicados en 1902 y 1903, mostró el significado y la importancia de la división reductora y propuso una teoría cromosómica de la herencia mendeliana. En la primavera de 1902, Sutton le comunicó a E. B. Wilson que creía haber descubierto la razón «por la que el perro amarillo es amarillo». A finales del mismo año, publicó un artículo titulado «On the morphology of the chromosome group in *Brachystola magna*», que concluía con las siguientes palabras:

Finalmente, deseo llamar la atención sobre la posibilidad de que la asociación en pares de los cromosomas maternos y paternos y su separación consiguiente durante la división reductora como se ha indicado anteriormente pueda constituir la base física de la ley mendeliana de la herencia. Espero ocuparme de este tema en otro lugar (8).

Efectivamente, en abril de 1903 Sutton publicó uno de los trabajos fundacionales de la biología moderna: «The chromosomes in heredity». En este artículo corroboraba en primer lugar tres tesis que ya habían sido presentadas por sus predecesores: una, que el conjunto de los cromosomas se compone de dos subconjuntos, uno que procede del padre y el otro de la madre; dos, que el proceso de sinapsis consiste en el apareamiento de los cromosomas paternos y maternos homólogos; tres, que los cromosomas mantienen su individualidad morfológica y funcional a través del ciclo vital. Sutton, además, argüía que la posición de los cromosomas bivalentes en el plano ecuatorial de la división reductora sólo depende del azar, esto es, que los pares de cromosomas se distribuyen en la división reductora de forma independiente. Según Sutton, si se aceptase que las unidades de la herencia están contenidas en los cromosomas, el comportamiento de éstos en la división celular se entendería como el mecanismo físico que se encuentra a la base de la ley mendeliana de la segregación.

Sutton no sólo formuló esta incipiente teoría cromosómica de la herencia mendeliana, sino que anticipó también el rasgo central del ligamiento genético. Según Sutton, si los genes son parte de los cromosomas, se sigue que todos los alelos representados en un mismo cromosoma tienen que heredarse juntos. Pero antes de pasar a analizar más detenidamente las aportaciones de esta nueva teoría, es necesario introducir la figura del que se convertiría en su principal popularizador y defensor en los años de su introducción y que contribuyó a su mejora con investigaciones propias en los años subsiguientes.

E. B. Wilson (1856-1939) publicó en 1896 *The Cell in Development and Inheritance*, obra que se toma como referencia clásica para marcar el nacimiento de la nueva ciencia de la citogenética. Wilson presentó la teoría cromosómica de la herencia bajo el nombre de la teoría de Sutton-Boveri, con el que todavía se la conoce. Clarificó la idea de que las cromátidas visibles en los cromosomas eran con toda probabilidad mucho más largas que las últimas unidades de división, unidades que debían ser capaces de asimilación, crecimiento y división sin perder sus características específicas. En realidad, el libro de Wilson no presentaba teorías o hechos nuevos pero la clara organización de los hechos conocidos, la conciencia de su importancia y las sugerencias sobre sus consecuencias en las líneas de investigación posteriores hicieron de su trabajo la obra fundacional del campo de la citogenética, pues en él se unificaron dos ramas hasta ahora separadas, la genética y la citología. Como además realizó numerosos trabajos de gran importancia en el recién inaugurado campo siendo su máximo exponente y guía durante varios años (recuérdese la enorme influencia que ejerció sobre Morgan, gran amigo personal suyo, y sobre su grupo, tres de cuyos miembros —Sturtevant, Bridges y Muller— fueron estudiantes de Wilson antes de trabajar con Morgan), puede que no sea exagerado considerarle uno de los padres de la genética.

La necesidad de buscar un correlato físico al modelo mendeliano fue el último —e inevitable— paso de un largo proceso en el que la separación entre los estudios estrictamente genéticos y los estrictamente citológicos llevó al desconocimiento de los paralelismos existentes entre los resultados de ambos campos. La prueba citológica clave fue la demostración de la individualidad y la continuidad de los cromosomas. Además, se conocía el hecho de que recibimos la mitad de los cromosomas del padre y la otra mitad de la madre. El descubrimiento de que los cromosomas se separaban y se distribuían de forma independiente unos de otros (tesis de Sutton) mostraba que su comportamiento era paralelo al descubierto por Mendel en su

ley de la segregación o disyunción. La conclusión que se seguía de estas premisas era prácticamente obvia: los genes están situados en los cromosomas y cada cromosoma contiene un número concreto de genes. La conclusión, sin embargo, era totalmente teórica. Ahora quedaba por ver si esta hipótesis explicaba los hechos observados en los estudios genéticos. Las pruebas experimentales a su favor tuvieron que esperar varios años más hasta la elaboración de los mapas de ligamento y la realización de diversos descubrimientos por el grupo de Morgan.

Se ha dicho en muchas ocasiones que de no haberse descubierto el trabajo de Mendel, la citología habría llegado a las mismas conclusiones en esta época gracias a los estudios realizados sobre mitosis y meiosis. Pienso que no era imposible elaborar una teoría de la herencia basada en la transmisión de partículas definidas, pero que era improbable por dos razones: en primer lugar, por las dificultades encontradas en los intentos de confeccionar teorías corpusculares de la herencia, cuyas entidades no eran requeridas para explicar hechos observados, sino tan sólo para defender una teoría concreta. Recordemos las *physiological units* de H. Spencer, las *gemmules* de Ch. Darwin, las *plastidules* de E. Haeckel, las *micellae* de K. Nägeli, los *idioblasts* de O. Hertwig, los *pangens* de H. de Vries, y las *biophores* de A. Weismann. Todos estos autores consideraban que el cuerpo estaba formado por minúsculas partículas que, de una forma u otra, debían ser las portadoras del material hereditario. Sin embargo, su existencia era requerida por presupuestos teóricos totalmente *a priori*.

En segundo lugar, fue únicamente después del redescubrimiento de las leyes de Mendel cuando «los citólogos dispusieron de unos supuestos comunes que les llevaron a estar de acuerdo en [la interpretación de] lo que veían por el microscopio», como ha subrayado correctamente J. R. Lacadena (9). En conclusión, parece que la teoría mendeliana de la herencia sirvió de marco en el que incorporar e interpretar los descubrimientos citológicos. Todos los avances producidos en el campo de la citología durante los años ochenta y noventa adquirieron un nuevo significado y una mayor importancia al ser reinterpretados a la luz de la teoría de la herencia mendeliana. Además, este triunfo impulsó la investigación de forma inusitada al infundir nuevos ánimos y abrir nuevos horizontes. A su vez, esto repercutió en la aceptación del nexo entre los fenómenos genéticos y los citológicos. Por ello, la ley mendeliana de la segregación, actuando como eslabón entre los fenómenos de ambos campos, llevó finalmente a aceptar el nexo entre los cromosomas y los factores mendelianos o genes.

3. *El gen en la teoría cromosómica de la herencia mendeliana*

El conjunto de pensadores que aceptó el desafío y tomó en serio la propuesta cromosómica para desarrollarla con mayor profundidad estuvo congregado al comienzo de su empresa en torno a un hombre, T. H. Morgan, y, quizás de forma más fiel, en torno a un organismo, *Drosophila melanogaster*. Sus teorías se formaron como conclusión de un trabajo conjunto y una discusión y comunicación de ideas permanente. Por ello, es acertado considerarles como grupo al estudiar su obra. Adoptaré el clásico rótulo de «grupo de la *Drosophila*» al analizar sus contribuciones a la historia de la genética, aunque aquí me centraré de forma más particular en las ideas de T. H. Morgan. El grupo compuesto por A. H. Sturtevant (1891-1970), H. J. Muller (1890-1967) y C. B. Bridges (1869-1938) se configuró en torno a Morgan (1866-1945), en la universidad de Columbia, Nueva York. Llevaron a cabo sus investigaciones concentrándose exclusivamente en *Drosophila*, en un laboratorio mercedamente conocido como «la habitación de las moscas». Sus ideas se desarrollaron de forma progresiva hasta alcanzar un estado consolidado en 1915, año en que publicaron conjuntamente *El mecanismo de la herencia mendeliana*. El reconocimiento de su trabajo se expresó en la concesión del premio Nobel de fisiología y medicina a T. H. Morgan en el año 1933.

Morgan era embriólogo de formación y a principios de 1900 rechazaba tanto el mendelismo como la teoría cromosómica. Este rechazo puede atribuirse a dos razones: una, su negativa inicial a separar la genética de transmisión de la embriología, como se expresa en las siguientes palabras: «Hemos llegado a considerar el problema de la herencia idéntico al del desarrollo. La palabra herencia representa su expresión en el organismo que se está desarrollando y el ya desarrollado» (10).

Además, estaba su miedo a potenciar doctrinas preformistas con la defensa de una teoría atómica de la herencia. Para Morgan, las ideas de embriólogos como Weismann eran una nueva forma de preformismo. Pensar que en los cromosomas residen los elementos responsables de las características del individuo era considerado por Morgan como una simplificación de los complejos procesos de la herencia y desarrollo. En esta época, debido a la frecuente especulación sobre partículas responsables de la formación de los organismos, muchos biólogos como Morgan manifestaban una fuerte aversión contra las ideas que no gozaban de amplio apoyo empírico y experimental (11).

Sin embargo, Morgan aceptaba la teoría mendeliana como modelo matemático que ayudaba a la sistematización formal de datos sobre cruzamientos, como expresó al mantener que «...mientras no olvidemos la naturaleza formal y puramente arbitraria de nuestras fórmulas, no se hará ningún daño» (12). Pero, en su opinión, la teoría mendeliana no podía considerarse una explicación de los procesos de la herencia.

En 1903, una visita al laboratorio de Hugo de Vries en Holanda cambió la actitud de Morgan respecto a la forma de enfocar la investigación sobre la herencia. Puede que, al ver el trabajo sobre mutaciones realizado por De Vries, Morgan se diese cuenta de que a través de cruzamientos artificiales el problema de la herencia se podía abordar de forma experimental. Allí pudo haberse dado cuenta de que el ataque del problema de la herencia por la vía de la transmisión podría llevar a resultados fructíferos, resultados inalcanzables cuando se intentaba resolver desde la vía conjunta de la transmisión y la embriología. O, más probablemente, puede que Morgan comenzase a trabajar con *Drosophila* para averiguar el origen de las mutaciones que aparecen en los organismos, esto es, para seguir investigando en la línea iniciada por De Vries.

El principal problema que Morgan veía en la teoría cromosómica de la herencia mendeliana era que, puesto que el número de cromosomas es menor que el número de caracteres de un individuo, los caracteres no se distribuirían de forma independiente, sino que aquellos genes localizados en el mismo cromosoma tendrían que heredarse juntos. Y, según Morgan, los datos de la experimentación genética no apoyaban tal conclusión:

Dado que el número de cromosomas es relativamente pequeño y los caracteres de un individuo son muy numerosos, se sigue desde esta teoría que muchos caracteres deben estar contenidos en el mismo cromosoma. Por lo tanto, muchos caracteres deben segregarse juntos. ¿Están los hechos de acuerdo con este requisito de la hipótesis? Me parece que no lo están (13).

Sin embargo, en 1906 W. Bateson y R. C. Punnett habían dado a conocer un caso de guisante dulce en el que los resultados de los cruzamientos experimentales no ofrecían las razones numéricas esperadas. Cuando un guisante de flores violeta y granos de polen alargados se cruzaba con un guisante de flores rojas y granos de polen redondos, las dos características provenientes de un progenitor permanecían juntas en la progenie. Bateson y Punnett llamaron a este fenómeno asociación del gameto (*gametic cou-*

pling) en contraposición a la pureza del gameto (*gametic purity*) que era el nombre que Bateson había dado a la ley mendeliana de la segregación. Pronto se descubrieron otros casos de ligamiento. Como apunté en la sección anterior, Sutton ya había sugerido que dado el supuesto de que los cromosomas eran los portadores de los genes, se seguía que varios genes debían estar situados en el mismo cromosoma y, por tanto, se segregarían juntos en la meiosis. El fenómeno del ligamiento se podía predecir desde la teoría cromosómica de la herencia.

Morgan comenzó su trabajo experimental con *Drosophila* y en 1910-1911 el descubrimiento de la existencia de un carácter que se presentaba ligado al cromosoma determinante del sexo ofreció la primera prueba de que la expedición iba por buen camino. Si una mosca macho con ojos blancos es cruzada con una hembra de tipo salvaje, esto es, con ojos rojos, las moscas de la primera generación todas tienen ojos rojos, pero en la segunda generación una de cada cuatro moscas es macho y tiene los ojos blancos. Estas observaciones sólo se podían explicar si se asumía que el gen responsable del color de los ojos estaba localizado en el cromosoma X. Más tarde se encontró que la posesión de ojos blancos y cuerpo amarillo parecía ir ligada, de la misma forma que las moscas con los ojos rojos poseen el típico cuerpo gris. Sin embargo, aparecieron algunos casos en que moscas con ojos rojos poseían un cuerpo amarillo y moscas grises desarrollaban ojos blancos. Este hecho se explicó suponiendo la existencia de sobrecruzamiento o recombinación entre los cromosomas homólogos durante la división meiótica. De esta forma, ligamiento para explicar el fenómeno de caracteres transmitidos juntos y sobrecruzamiento para dar cuenta de los recombinantes encontrados, fueron los dos primeros e importantísimos pasos de cara a la demostración de que los fenómenos genéticos tenían un soporte físico en los citológicos.

Así, tenemos que los genes que están en el mismo cromosoma se heredan juntos, a menos que se dé un proceso de intercambio entre los cromosomas por el que algunos trozos se intercambian por sobrecruzamiento. Estos descubrimientos llevaron a Morgan a manifestar:

Esta explicación da cuenta de todos los diversos fenómenos que he observado y explica también, en mi opinión, los otros casos descritos hasta la fecha. Los resultados son un simple resultado mecánico de la localización de los materiales en los cromosomas, y del método de la unión de cromosomas homólogos, y las proporciones que resultan no son tanto la expresión de un sistema numérico como de la localización relativa de los factores en los cromosomas. En vez de segregación al azar en el sentido de

Mendel, encontramos «asociación de los factores» que están localizados juntos o cerca en los cromosomas. La citología ofrece el mecanismo que la evidencia experimental requiere (14).

Como base citológica de los fenómenos de recombinación Morgan recurrió a la teoría de los quiasmas propuesta por F. A. Janssens, según la cual la rotura e intercambio de fragmentos cromosómicos necesarios para explicar la recombinación genética ocurría entre las cromátidas de cromosomas homólogos durante el proceso de división meiótica.

A partir de este punto, la historia del trabajo del grupo de Morgan y, en general, de la teoría de la herencia, iba a ser una continua interacción entre la citología y la genética. El grupo de la *Drosophila* estudió todos aquellos fenómenos cromosómicos que tenían alguna relevancia para la herencia. Con su análisis, ayudaron a consolidar la teoría cromosómica a la vez que ésta iba ofreciendo pruebas de los supuestos que ellos asumían a nivel genético. Pronto se descubrió que grupos de ligamiento, sobrecruzamientos, intercambios, inversiones y, en general, todo tipo de «anormalidad» genética, tenía una base cromosómica. Una lista muy simplificada de sus principales descubrimientos podría ser la siguiente:

Morgan: Caracteres ligados al sexo y sobrecruzamiento
Sturtevant: Mapas cromosómicos y efecto de posición
Bridges: No disyunción
Muller: Análisis de los fenómenos que no se ajustaban en los esquemas conocidos; Mutación provocada

Desde este sencillo esquema se puede ver, sin embargo, la relevancia de los trabajos de este grupo y el cambio de aproximación al fenómeno de la herencia que su enfoque metodológico supuso. Con el grupo de la *Drosophila* pasamos del mendelismo —como estudio de la universalidad de los principios mendelianos, análisis de razones numéricas en experimentos de cruzamientos, etc.— a la búsqueda del mecanismo capaz de explicar la herencia mendeliana (15).

Aunque centrada en los problemas de transmisión, la genética de este período permite la contrastación de los fenómenos genéticos por los fenómenos cromosómicos. De esta forma el modelo mendeliano encuentra explicación dentro de un esquema citológico, el cual, a su vez, sólo es plenamente entendido cuando los genes entran a formar parte de él. En general, los procesos de recombinación y distribución independiente que ocurren,

respectivamente, en la última etapa de la profase y la primera de la metafase durante la meiosis sólo adquieren un significado pleno cuando conocemos que los cromosomas son los portadores del material genético. A su vez, estos procesos ofrecen un mecanismo plausible para entender la transmisión de los genes, y, en general, el mecanismo de la herencia. Como M. A. Simon reconoce: «De este modo la teoría cromosómica ofreció una explicación de los patrones de la herencia para los que, en principio, se había creado el modelo del gen. La teoría cromosómica explicó por qué funciona el modelo del gen» (16).

En el prefacio a su libro de 1915, donde se presenta por primera vez la teoría cromosómica de la herencia mendeliana de forma completa y elaborada, el grupo de la *Drosophila* reconoce que los experimentos de genética se pueden realizar sin asumir que los cromosomas sean los portadores de los genes: «no hemos asumido nada en lo referente a la herencia que no pueda ser asumido también de forma abstracta sin tomar a los cromosomas como portadores de los factores hereditarios postulados» (17). Esto es, se afirma que la teoría mendeliana puede desarrollarse sin comprometerse con una determinada base física para los genes.

Sin embargo, dada la existencia de creciente evidencia citológica a favor de la teoría cromosómica de la herencia mendeliana, el grupo cree que es lícito defender que el comportamiento de los cromosomas ofrece una explicación plausible de la ley de segregación mendeliana: «¿Por qué, entonces, se nos pregunta a menudo, incorporáis los cromosomas? Nuestra respuesta es que, dado que los cromosomas proveen exactamente la clase de mecanismo que las leyes mendelianas demandan y, dado que hay un creciente cuerpo de información que señala claramente a los cromosomas como portadores de los factores mendelianos; sería una locura cerrar los ojos ante una relación tan clara. Es más, como biólogos, nosotros no estamos interesados en la herencia primariamente como una formulación matemática, sino más bien como problema que concierne a la célula, el huevo, y el espermatozoide» (18).

Morgan también pensaba que el paralelismo entre el comportamiento de los cromosomas y de los factores tenía que ser más que una mera coincidencia. Los resultados de su grupo de trabajo (herencia ligada al sexo, ligamiento, recombinación, ausencia de disyunción o segregación del cromosoma X, e interferencia) se consideraban en 1915 como evidencia suficiente a favor de la conclusión de que «Los cromosomas no sólo proveen una explicación mecanicista de la herencia mendeliana sino que, en el caso de la no-disyunción y en el caso de la correspondencia entre los gru-

pos de ligamiento y los cromosomas, ofrecen una explicación verificable de los resultados. En el caso de la recombinación y de la interferencia los cromosomas nos ofrecen la única explicación objetiva de los resultados que se ha ofrecido hasta ahora» (19).

En 1916 comienza la publicación de la revista *Genetics*, cuyo primer artículo fue la tesis doctoral de Bridges. El trabajo de Bridges tuvo un papel muy importante en la aceptación de la teoría cromosómica de la herencia mendeliana. Su artículo presentando el descubrimiento de la ausencia de disyunción en la herencia del cromosoma sexual se titulaba «Direct proof through non-disjunction that the sex-linked genes of *Drosophila* are borne by the X-Chromosomes». Según Bridges, el paralelismo encontrado entre las observaciones genéticas y las cromosómicas sólo podía explicarse si se asumía que los cromosomas X en realidad portan los genes para los caracteres ligados al sexo. En la conclusión del artículo presenta sus resultados como incontrovertibles: «no puede existir duda alguna de que el completo paralelismo existente entre el singular comportamiento de los cromosomas y el comportamiento de los genes ligados al sexo en este caso significa que los genes ligados al sexo están localizados y son portados por los cromosomas X» (20).

La ausencia de disyunción descubierta por Bridges fue ciertamente vista como la prueba más convincente de la teoría cromosómica de la herencia mendeliana. Incluso un crítico acérrimo de esta teoría, W. Bateson, aceptó este resultado al reseñar el libro del grupo, *The Mechanism of Mendelian Inheritance*: «Con esta publicación (la de Bridges) debe admitirse que nos situamos en terreno sólido» (21).

El concepto de gen deducible de los experimentos de Mendel era, como Morgan reconoció, un concepto formal que se utilizaba para sistematizar y predecir resultados en cruzamientos experimentales. Con la citogenética, sin embargo, se trabajaba ya con el gen como entidad biológica. ¿Significaba esto que los genes eran entidades físicas reales en las células germinales? Morgan se enfrentó a esta cuestión en una sección de su artículo «The Theory of the Gene», titulada: «Evidence that Genes have a Real Basis in the Germ Plasm». Morgan resume la evidencia relevante en favor de esta tesis desde los experimentos de Boveri y concluye:

Toda esta evidencia ha jugado un papel en persuadirnos de que los genes postulados para la herencia mendeliana tienen una base real y están situados en los cromosomas. Finalmente, en *Drosophila*, que posee cuatro cromosomas, también hay cuatro grandes grupos de genes ligados. Esta

coincidencia añade otro eslabón a la cadena de evidencia que nos convence a unos pocos de que el gen en la herencia mendeliana tiene una existencia real (22).

El uso del concepto formal de gen en genética podía llevar a la realización de predicciones al nivel genético, pero la evidencia a favor de la existencia real de los genes se obtuvo cuando se hicieron predicciones entre campos hasta entonces independientes: la genética y la citología. Desde la genética se realizaban predicciones acerca de los cromosomas que eran confirmadas por la citología. Desde la citología se realizaban predicciones genéticas que se corroboraban a nivel experimental. Estas predicciones cruzadas constituían una evidencia muy importante para la teoría cromosómica de la herencia mendeliana. La capacidad predictiva de esta teoría se había considerado desde el principio como una de sus principales virtudes. C. D. Darlington lo expresó así:

La prueba más inequívoca de la teoría cromosómica, como de cualquier otra teoría, consiste en la verificación de las predicciones. Es posible basar las predicciones del comportamiento y forma de los cromosomas en observaciones realizadas por métodos genéticos, y *vice versa*, y esas predicciones pueden comprobarse después (23).

Morgan había enfatizado la importancia del carácter predictivo de las inferencias realizadas en la construcción de la teoría cromosómica de la herencia mendeliana:

El éxito del método de interpretar los resultados genéticos en términos del mecanismo de los cromosomas debe ser obvio para cualquiera que haya seguido la literatura en los últimos años. Esto no es sólo cierto de este mecanismo en lo que concierne a la ley mendeliana de la herencia, sino también respecto de muchas situaciones nuevas que se presentan continuamente, donde se ha encontrado un paralelo estricto y en algunos casos incluso predecible entre nuevos fenómenos genéticos y una alteración en el mecanismo de los cromosomas (24).

Mediante la identificación de los genes como partes de los cromosomas, no sólo se encontraron nuevos paralelismos, sino que éstos podían predecirse. La localización de los genes como entidades físicas, por tanto, les hizo perder su carácter hipotético. Los genes todavía eran elementos de cál-

culo en los experimentos genéticos, pero ya no eran meras entidades hipotéticas. L. C. Dunn también comprendió el significado de haber encontrado una base física para los genes:

La localización exacta de los genes en los cromosomas consigue mucho más que esto. Nos dice que los genes son entidades físicas reales que obedecen leyes físicas. Los genes tienden más y más a perder el carácter abstracto que Mendel les dio y a convertirse en entidades reales... Es dudoso si alguna vez veremos un gen, pero por su comportamiento parece ser una estructura de tal constancia y que obedece leyes tan razonables que realmente no necesitamos verlo. Por sus obras le conocemos (25).

Los nuevos programas de investigación que surgirían de esta forma de entender la herencia eran radicalmente diferentes de los programas de investigación que se llevaban a cabo en los primeros años de 1900. Los genes ya no eran sólo instrumentos útiles para explicar las razones numéricas encontradas en los experimentos de cruzamiento. Los genes ahora eran entidades sobre las que se empezaban a elaborar teorías para explicar su naturaleza, estructura y función. De ser instrumentos necesarios para explicar otros fenómenos pasaron a ser entidades que requerían ser explicadas. Aunque todavía podían ser utilizados como unidades de cálculo en un modelo matemático, los genes progresivamente empezaron a tomarse como unidades físicas en programas de investigación de carácter cada vez más fisiológico. En esta empresa hacia el gen biológico y no puramente formal, las investigaciones del grupo de la *Drosophila* tuvieron una importancia clave.

En la primera década de 1900 todavía no se disponía de evidencia experimental que permitiese identificar los factores mendelianos con genes «cromosómicos» pero, al menos, era innegable la plausibilidad de la teoría cromosómica de la herencia. A finales de la segunda década de 1900, gracias a los trabajos del grupo de Morgan, se dio el paso que llevó de la teoría mendeliana como modelo matemático a la teoría cromosómica de la herencia mendeliana. En esta teoría cromosómica se acepta la existencia material de los genes como partes de los cromosomas y se comienza a investigar sus características y propiedades. Los trabajos de Sturtevant, Bridges y, sobre todo, Muller, ya no pretendían tan sólo ofrecer pruebas a favor de la teoría cromosómica, sino analizar y estudiar las propiedades de los genes como tales. Los estudios sobre el efecto de posición y las mutaciones habían empezado a preocuparse por delinear los contornos y las propiedades

de los genes. El gen era ya la unidad central de la nueva ciencia de la genética (26).

NOTAS

(1) Existe una amplia literatura sobre qué exactamente descubrió Mendel. Por ejemplo, no está claro que Mendel concibiese la existencia de pares de alelos para cada rasgo fenotípico. Ver, por ejemplo, OLBY, R. (1979): «Mendel no Mendelian?», *History of Science* 17, 53-72.

(2) El trabajo de Mendel fue redescubierto por C. Correns, H. de Vries, y E. von Tschermak. Varios historiadores han mostrado que ninguno de ellos comprendió exactamente el significado de las razones numéricas encontradas antes de leer el artículo de Mendel de 1865. Durante la primera década de 1900 W. Bateson fue el más importante defensor del mendelismo en Inglaterra. En EE.UU., autores como W. E. Castle y E. M. East desempeñaron un papel importante en la extensión del programa mendeliano.

(3) Ver SANDLER, I. (1983): «Pierre Louis Moreau de Maupertuis - A Precursor of Mendel», *Journal of the History of Biology* 16, 101-136, para una discusión de este tema y defensa de la tesis contraria.

(4) MAYR, E. (1982): *The Growth of Biological Thought*, Cambridge, Mass., p. 673.

(5) MAYR (1982), p. 673.

(6) Ver CHURCHILL, F. B. (1970): «Hertwig, Weismann and the Meaning of Reduction circa 1890», *Isis* 61, 429-457; COLEMAN, W. (1965): «Cell, Nucleus, and Inheritance: A Historical Study», *Proceedings of the American Philosophical Society* 109, 124-158 y WHITEHOUSE, H. L. K. (1973): *Towards an Understanding of the Mechanism of Heredity*, 3ª ed. Londres, para un estudio detallado de las investigaciones sobre la célula y su papel en la herencia.

(7) WEISMANN, A. (1887): «On the Number of Polar Bodies and their Significance in Heredity», reimpresso en VOELLER, B. R. (ed.) (1968): *The Chromosome Theory of Inheritance. Classic Papers in Development and Heredity*, New York, p. 63.

(8) SUTTON, W. (1902): «On the Morphology of the Chromosome Group in *Brachystola Magna*», *Biol. Bull.*, 4, p. 39.

(9) LACADENA, J. R. (1984): «De la teoría cromosómica de la herencia a la citogenética moderna como modelo de ciencia experimental», en J. R. LACADENA (ed.) (1984): *En el Centenario de Mendel: La Genética ayer y hoy*, Madrid, p. 170. Para un análisis detallado de esta tesis, ver BAXTER, A. y J. FARLEY (1979): «Mendel and Meiosis», *Journal of the History of Biology* 12, 137-173.

(10) MORGAN, T. H. (1910): «Chromosomes and Heredity», *The American Naturalist* 44, 449-496, p. 449.

(11) Más detalles sobre los distintos factores que influyeron en Morgan para rechazar la teoría cromosómica pueden encontrarse en VICEDO, M. (1990): «T. H. Morgan, Neither an Epistemological Empiricist nor a Methodological Empiricist», *Biology and Philosophy* 5, 293-311, p. 299.

(12) MORGAN, T. H. (1909): «What are Factors' in Mendelian Explanations?», *Proceedings American Breeder's Association* 5, 365-368, p. 365.

- (13) MORGAN, T. H. (1910): «Chromosomes and Heredity», *The American Naturalist* 44, 449-496, p. 467.
- (14) MORGAN, T. H. (1911): «Random Segregation versus Coupling in Mendelian Inheritance», *Science* 34, p. 384.
- (15) Para un análisis detallado de las contribuciones concretas de cada miembro del grupo de Morgan ver el capítulo 9 de CARLSON, E. A. (1965): *The Gene: A Critical History*, Philadelphia, pp. 66-76.
- (16) SIMON, M. A. (1971): *The Matter of Life*. New Haven/Londres, p. 120.
- (17) MORGAN, T. H., A. H. STURTEVANT, H. J. MULLER Y C. B. BRIDGES (1915): *The Mechanism of Mendelian Heredity*, New York, p. VIII.
- (18) MORGAN ET AL (1915), p. VIII-IX.
- (19) MORGAN, T. H. (1915): «Localization of the Hereditary Material in the Germ Cells», *National Academy of Sciences Proceedings* 1, 420-429, p. 421.
- (20) BRIDGES, C. B. (1914): «Direct Proof through non-disjunction that the sex-linked genes of *Drosophila* are borne by the X-chromosome», *Science* 40, 107-109, p. 109.
- (21) BATESON, W. (1916): «Review of *The Mechanism of Mendelian Heredity*», *Science* 44, 536-543, p. 541.
- (22) MORGAN, T. H. (1917): «The Theory of the Gene», *The American Naturalist* 51, 513-544, p. 520.
- (23) DARLINGTON, C. D. (1937): *Recent Advances in Cytology*, J. & A. Churchill, Londres.
- (24) MORGAN, T. H. (1926): «Recent Results Relating to Chromosomes and Genetics», *Quarterly Review of Biology* 1, 186-211, p. 186.
- (25) DUNN, L. C. (1932): *Heredity and Variation*, New York, p. 65.
- (26) Al reseñar *The Theory of the Gene* de Morgan, L. C. DUNN apreció claramente la evolución del enfoque de la genética: «El progreso mostrado va desde una concepción particular y difusa de un mecanismo complejo hacia una apreciación más comprensiva y general de la única parte de ese mecanismo que realmente importa, el gen», DUNN, L. C. (1927): «The Theory of the Gene. A Review», *Journal of Heredity* 18, 22-24, p. 24.

BIBLIOGRAFIA

- ALLEN, G. E. (1966): «Thomas Hunt Morgan and the Problems of Sex Determination», *Proceedings of the American Philosophical Society* 110, 48-57.
- ALLEN, G. E. (1978): *Thomas Hunt Morgan. The Man and His Science*, Princeton University Press, Princeton.
- ALLEN, G. E. (1986): «Thomas Hunt Morgan and the Split between Embriology and Genetics, 1910-35», en T. J. HORDER, J. A. WITKOWSKY y C. C. WYLIE (eds.), *A History of Embriology*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 1910-1935.
- BATESON, W. (1916): «Review of *The Mechanism of Mendelian Heredity*». *Science* 44, 536-543.
- BAXTER, A. y J. FARLEY (1979): «Mendel and Meiosis», *Journal of the History of Biology* 12, 137-173.
- BRIDGES, C. B. (1914): «Direct Proof through non-disjunction that the sex-linked genes of *Drosophila* are borne by the X-Chromosome», *Science* 40, 107-109.

- BRIDGES, C. B. (1916): «Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity», *Genetics* 1, 1-52, 107-163.
- CARLSON, E. A. (1966): *The Gene: a Critical History*, Saunders, Philadelphia.
- CARLSON, E. A. (1974): «The *Drosophila* Group: The Transition from the Mendelian Unit to the Individual Gene», *Journal of the History of Biology* 7, 31-48.
- CHURCHILL, F. B. (1970): «Hertwig, Weismann and the Meaning of Reduction Division circa 1980», *Isis* 61, 429-457.
- COLEMAN, W. (1965): «Cell, Nucleus, and Inheritance: A Historical Study», *Proceedings of the American Philosophical Society* 109, 124-158.
- DARLINGTON, C. D. (1937): *Recent Advances in Cytology*, J. & A. Churchill, Londres.
- DARLINGTON, C. D. (1951): «Mendel and the Determinants», in L. C. Dunn (ed.) *Genetics in the 20th Century*. MacMillan, New York.
- DUNN, L. C. (1927): «The Theory of the Gene. A Review», *Journal of Heredity* 18, 22-24.
- DUNN, L. C. (1932), *Heredity and Variation*. The University Society, New York.
- FLEMMING, W. (1879): «Contributions to the knowledge of the cell and its life appearance», in Bruce R. Voeller (ed.), *Chromosome Theory of Inheritance*.
- GILBERT, S. F. (1978): «The Embryological Origins of the Gene Theory», *Journal of the History of Biology* 11, 307-351.
- JANSSENS, F. A. (1909): «La théorie de la chiasmotypie: nouvelle interprétation des cineses de maturation», *Cellule* 25, 389-406.
- LACADENA, J. R. (1984): «De la teoría cromosómica de la herencia a la citogenética moderna como modelo de ciencia experimental», en J. R. LACADENA (ed), *En el centenario de Mendel: la genética ayer y hoy*, Alhambra, Madrid.
- MAYR, E. (1982): *The Growth of Biological Thought*. Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- MCKUSICK, V. A. (1960): «Walter S. Sutton and The Physical Basis of Mendelism», *Bulletin of the History of Medicine* 34, 487-497.
- MENDEL, G. (1865): «Versuche über Pflanzen-Hybriden», *Verhandlungen des naturforschenden Vereines IV*, 1-47, Brunn.
- MORGAN, T. H. (1909): «What are "Factors" in Mendelian Explanations?», *Proceedings American Breeder's Association* 5, 365-368.
- MORGAN, T. H. (1910): «Chromosomes and Heredity», *The American Naturalist* 44, 449-496.
- MORGAN, T. H. (1911a): «Random Segregation versus Coupling in Mendelian Inheritance», *Science* 34, 384.
- MORGAN, T. H. (1911b), «An Attempt to Analyze the Constitution of the Chromosomes on the Basis of Sex-Limited Inheritance in *Drosophila*», *Journal of Experimental Zoology* 11, 365-413.
- MORGAN, T. H. (1915a): «The Constitution of the Hereditary Material», *American Philosophical Society Proceedings*, 54, 143-53.
- MORGAN, T. H. (1915b): «Localization of the Hereditary Material in the Germ Cells», *National Academy of Sciences, Proceedings* 1, 420-429.
- MORGAN, T. H. (1917): «The Theory of the Gene», *The American Naturalist* 51, 513-544.
- MORGAN, T. H. (1919): *The Physical Basis of Heredity*, Lippincott, Philadelphia and London.
- MORGAN, T. H. (1923): «On the Mechanism of Heredity», *Royal Society of London. Proceedings, BXCIV*, 162-197.

- MORGAN, T. H. (1926a): «Recent Results Relating to Chromosomes and Genetics», *Quarterly Review of Biology* 1, 186-211.
- MORGAN, T. H. (1926b): *The Theory of the Gene*, Yale University Press, New Haven.
- MORGAN, T. H., A. H. STURTEVANT, H. J. MULLER y C. B. BRIDGES (1915): *The Mechanism of Mendelian Heredity*, Henry Holt, New York.
- OLBY, R. (1979): «Mendel no Mendelian?», *History of Science* 17, 53-72.
- ROUX, W. (1883): «On the significance of nuclear division figures. A hypothetical discussion», in Bruce R. Voeller (ed.).
- SANDLER, I. (1983): «Pierre Louis Moreau de Maupertuis —A Precursor of Mendel—», *Journal of the History of Biology* 16, 101-136.
- STERN, C. (1927): «Die genetische Analyse der Chromosomen», *Die Naturwissenschaften* 22, 37-472.
- STERN, C. (1928): «Fortschritte der Chromosomentheorie der Vererbung», in K. von Frisch, R. Goldschmidt, W. Ruhland, & H. Winterstein (eds.) *Ergebnisse der Biologie*. Julius Springer, Berlin.
- SUTTON, W. (1902): «On the Morphology of the Chromosome Group in *Brachystola Magna*», *Biol. Bull.*, 4, 24-39.
- SUTTON, W. S. (1903): «The Chromosomes in Heredity», *Biol. Bull. Mar. Biol. Lab., Woods Hole* 4, 231-248.
- VAN BENEDEN, E. (1883): «Researchers on the maturation of the egg and fertilization», reprinted in Bruce R. Voeller (ed.), p. 54-59.
- VICEDO, M. (1990a): «T. H. Morgan, Neither an Epistemological Empiricist nor a “Methodological” Empiricist», *Biology and Philosophy* 5, 293-311.
- VICEDO, M. (1990b): «The Chromosome Theory of Mendelian Inheritance: Explanation and Realism in Theory Construction», *PSA* 1, 179-193.
- VOELLER, B. R. (ed.) (1968): *The Chromosome Theory of Inheritance: Classic Papers in Development and Heredity*. Appleton-Century Crofts, New York.
- WEISMANN, A. (1887): «On the number of polar bodies and their significance in heredity», in Voeller (1968).
- WILSON, E. B. (1914-15): «The Bearing of Cytological Research on Heredity», *Royal Society of London. Proceedings*, B88, 333-352.
- WILSON, E. B. (1896): *The Cell in Development and Inheritance*. New York: Macmillan.
- WHITEHOUSE, H. L. K. (1973): *Towards an Understanding of the Mechanism of Heredity*, 3^a ed., Edward Arnold, Londres.