

*El estudio de las mutaciones aporta elementos básicos para la relación entre ambas ramas de la Biología*

# Genética y Evolución

ANA BARAHONA E.\*



Foto: Bruce Dale

## INTRODUCCION

El impacto que ha tenido la genética en la Teoría Evolutiva es de gran importancia. Al interior de los conceptos que ha introducido el evolucionismo, cabe destacar el de gene, y aunado a éste, el de mutación: ambos han ido ligados a través del desarrollo histórico de la genética porque la idea de mutación depende directamente de la noción de gene que se maneje. Al analizar el desenvolvimiento de la genética encontramos las diferentes respuestas a la pregunta del surgimiento de la diversidad orgánica, es decir, a la mutación como fuente última de variación.

## EL CONCEPTO DE MUTACION DURANTE LA INTRODUCCION DEL MENDELISMO

La introducción del término mutación a la biología se debe a Hugo de Vries, uno de los tres redescubridores de las leyes de Mendel. En 1901 publica el primer tomo de *Teoría de la Mutación*, donde pretende demostrar que el mendelismo no explica la transformación de unas especies en otras, sino que éstas aparecen por grandes saltos, llamados mutaciones. De Vries detectó tales mutaciones trabajando con *Oenothera lamarckiana* y observó ciertas discontinuidades entre las plantas parentales y su descendencia. Cada nueva unidad, reflejaba un paso nuevo del proceso, separado completamente del anterior. Para de Vries, las especies aparecen de pronto originadas de especies parentales y sin preparación alguna, sin formas transicionales. Esta teoría de la mutación según de Vries, no

\* Laboratorio de Historia de la Biología y Evolución. Facultad de Ciencias, UNAM

sólo explica el origen de las especies, sino también los procesos de hibridación causantes de la variación en la naturaleza.

De Vries equipara los *sports* de Darwin con la mutación y recalca que este fenómeno es aplicable a todos los seres vivos: los caracteres de las plantas y los animales aparecen por mutación; este tipo de variación no estará sujeto a la selección natural. En suma, llamó mutación al origen de una forma nueva a partir de otra.

El concepto de mutación tuvo tanta influencia en la genética como el mendelismo. La publicación en 1901 del primer tomo de la *Teoría de la Mutación* tuvo gran impacto en la biología; explicaba el problema general del mecanismo de la evolución, mientras que los principios mendelianos no tenían aún una aplicabilidad universal. Fue precisamente la mutación, explicada como el modo por medio del cual se originan las especies, la que se opuso a la selección de variaciones pequeñas propuesta por el darwinismo y dio lugar a que muchos experimentalistas repitieran o extendieran los experimentos devriesianos a otros campos.

Los efectos de esta aparición tanto en genética teórica como experimental son claros: el origen de nuevas características por pasos únicos hizo posible que la genética y la evolución fuesen tratadas experimentalmente.

El redescubrimiento de las leyes de Mendel planteó una herencia particulada; sostiene que los elementos germinales transmiten los caracteres diferenciadores. En muchas teorías de la herencia fueron propuestas unidades particuladas que sirven de determinadores hereditarios. Tal es el caso de las unidades fisiológicas de Spencer, gémulas de Darwin, grupos micelares de Nägeli, pangenes de de Vries, plasomas de Weisner, idioplasma de Hertwig, bióforos de Weissmann, etcétera. Estas teorías se desarrollaron de las teorías de Darwin (pangénesis) o bien a partir de los estudios citológicos del núcleo y los cromosomas; ninguna a partir de descubrimientos experimentales.

Johannsen en 1909 reemplazó la palabra de carácter unitario de estas teorías particuladas por la palabra *gene*, partiendo del término *pangene* de Darwin y retomado por de Vries. Propuso este término para designar aquellos elementos presentes en los gametos que determinan las diferentes características de los organismos. En 1910 introduce tres conceptos básicos: fenotipo para el carácter de un organismo, genotipo para su base factorial y a los factores mismos como genes.

La introducción del concepto de *gene*, por una parte, pretende aclarar la confusión entre el carácter y la base de la transmisión, siendo el primero el producto de la actividad del segundo. De este modo la mutación adquiere una connotación más precisa: cambios heredables en los genes. Así, la mutación, se convierte en la fuente última de la variación. A través de la teoría cromosómica de la herencia y de la teoría del *gene*, se puntualizará a la mutación y a su papel en la evolución.

Por otra parte planteó una pregunta importante: ¿Cuál es la base material de los factores mendelianos (*genes*)? Sutton (1902) indicó la similitud entre la segregación mendeliana y la observación citológica de la separación de los cromosomas homólogos durante la mitosis y la meiosis, sugiriendo que los factores debían ser los cromosomas o parte de ellos. Esta idea tenía una objeción importante: se expresan más caracteres en el adulto que pares de cromosomas existentes. La resolución de esta problemática se debió principalmente al trabajo de Morgan

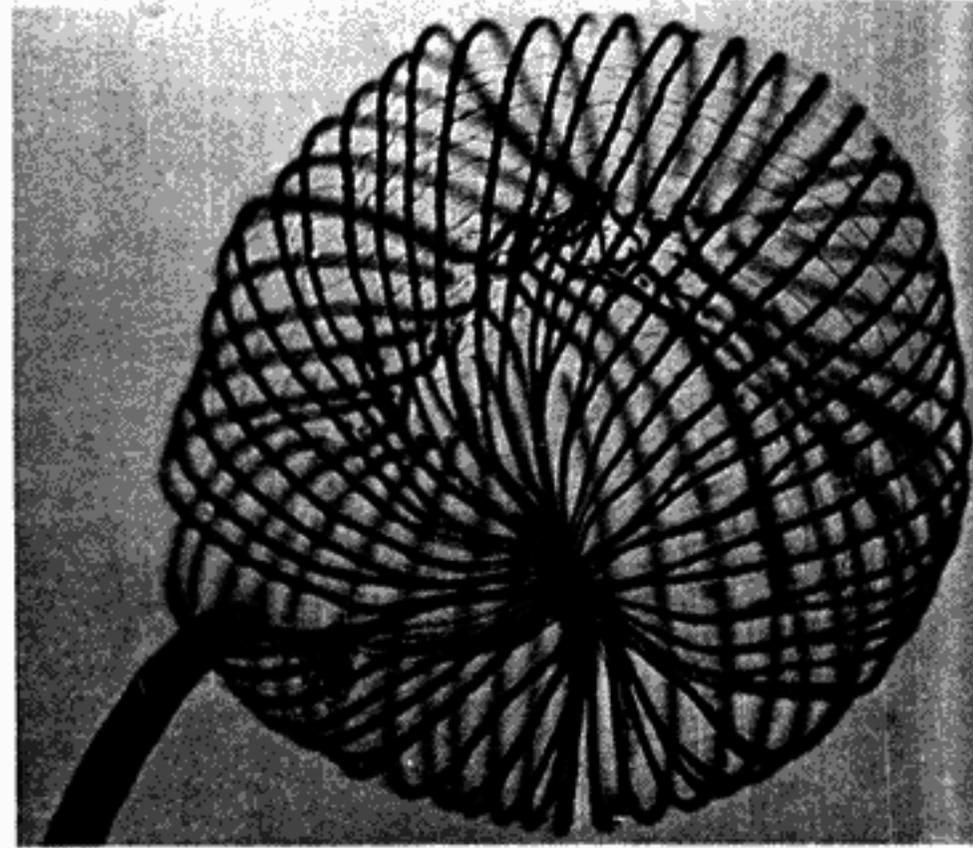


Foto: Paul A. Zahl

y sus estudiantes en la Universidad de Columbia durante la segunda década del siglo XX.

#### LA MUTACION Y LA TEORIA CROMOSOMICA DE LA HERENCIA

T. H. Morgan, en un primer momento, acepta la teoría mutacionista de Hugo de Vries como una explicación evolutiva (1909). Su trabajo con *Drosophila* inicialmente tenía el propósito de demostrar la existencia de las mutaciones devriesianas en el reino animal (1909). Cuando sus resultados pudieron ser explicados por medio de la genética mendeliana, Morgan cambió sus puntos de vista con respecto a esta teoría y más tarde con respecto a la selección natural. Las objeciones principales de Morgan hacia la selección natural pueden resumirse en los siguientes puntos: la selección es sólo un factor negativo y no da cuenta de los estados incipientes de estructuras altamente especializadas. Si la selección de variaciones individuales no produce nada nuevo en tanto que no transgrede los límites de las especies, aun la selección más rigurosa no podrá explicar la evolución. Pero si existen variaciones heredables dentro de los límites de las especies lineanas que sean acumuladas en una misma dirección y capaces de establecerse, se habrá superado una de las críticas más serias a la selección natural.

Si bien en un principio Morgan sólo considera heredables a las mutaciones devriesianas, después también concibe que las variaciones individuales son el resultado de pequeñas diferencias heredables. Estas diferencias del tipo silvestre las llamó mutaciones, afirmando que los mutantes con frecuencia se consideran como aberraciones o modificaciones extremas, dando la impresión de que el cambio mutacional involucra una gran separación del tipo original (como los saltos de los que habla Darwin, los cuales siendo alteraciones notables desarmarizan al individuo del ambiente al que está adaptado). Sin embargo, los cambios mínimos son mutaciones tan características como los cambios más considerables y dado que las diferencias debidas a cambios en los genes son heredables, la evolución se dará a través de dichos cambios.



Foto: Valerie Taylor

El hecho de que Morgan conservase el término **mutación** para referirse a las variaciones mendelianas pequeñas, confundió la variación de grandes pasos que según de Vries formará una nueva especie, con la variación pequeña que ocurre dentro de los límites de una especie, e incluyó dentro del término **mutación** variaciones de distintos tamaños y grados que se heredan de manera mendeliana.

Durante 1915 Morgan cambia su actitud hacia la selección natural abandonando la teoría mutacionista de de Vries como explicación evolutiva. Los trabajos de Davis (1912) sobre *Oenothera lamarckiana* demostraron que aquellas variaciones que de Vries consideró como mutaciones eran recombinaciones de caracteres híbridos de las formas parentales, las cuales estaban de acuerdo a las leyes mendelianas. Esto hizo que muchos investigadores, incluyendo a Morgan, abandonaran la posición devriesiana. También el descubrimiento de "balance de letales" de Muller (1914) contribuyó a rechazar definitivamente la teoría de la mutación que sostenía de Vries. El concepto de balance de letales (genes letales que permanecen en una población porque su naturaleza letal sólo es patente en condición homociga) estaba de acuerdo con la teoría mendeliana y parecía, entonces, que las variaciones devriesianas no eran tan grandes como de Vries pensaba, es decir, no eran a nivel de especie. El decaimiento de la teoría mutacionista fue un factor importante en Morgan para tratar de explicar la selección natural en términos mendelianos.

Muchos descubrimientos durante estos años contribuyeron a la aceptación del mendelismo a la teoría cromosómica de

la herencia. Algunos de ellos fueron el efecto de posición, interacción génica, recombinación y ligamiento, y sobre todo, la idea de genes modificadores. Estos genes modificadores son un conjunto de genes que pueden afectar el modo en el cual se expresan otro conjunto de genes, explicando la producción de pequeñas gradaciones entre los caracteres mendelianos. La fuerza de expresión de un carácter dependerá de los genes modificadores presentes. La selección podrá incrementar o disminuir su número produciéndose infinidad de formas intermedias que explicarían la variación continua de la que Darwin hablaba.

La teoría cromosómica de la herencia, basándose en los estudios acerca de la ocurrencia de las mutaciones espontáneas estableció que: 1) éstas ocurren en un solo miembro del par de genes, no en ambos al mismo tiempo; 2) la misma mutación es recurrente, lo cual indica que el proceso es específico y ordenado; 3) también establece la existencia de la mutación reversa, la cual es importante como criterio genético para establecer que la mutación no significa la pérdida del gene original.

Con esta evidencia se derivó la idea de que las mutaciones son cambios en los genes. Según la teoría del gene, el tipo silvestre son genes específicos en los cromosomas, relativamente estables durante largos periodos de tiempo. Para Morgan no hay evidencia de que los genes aparezcan más que como cambios en la constitución de genes antiguos o ya presentes. El número total de genes de cada especie permanecerá constante. Sin embargo, estos números podrán alterarse por poliploidía o por cambios en los cromosomas, incluyendo la unión de dos cromosomas para formar uno o el rompimiento de uno para formar dos. Para Morgan estos últimos cambios también son mutaciones y se originan igual que las pequeñas variaciones individuales. El material de la evolución, queda claro, serán las mutaciones y las combinaciones nuevas de caracteres ya existentes.

Pero, ¿qué son los genes? Ya que se localizaron en los cromosomas, la pregunta siguiente era si tenían una base real, es decir, si eran cuerpos químicos o físicos, y por tanto habría que estudiar al gene por sus efectos, ya que no era posible de manera química o física, enfoque que sería posible cuando Watson y Crick propusieran su modelo de la doble hélice en 1953. Para Morgan, sin embargo, el problema será la transmisión de la herencia, no su fisiología.

Así, la teoría de la herencia que Morgan propone es la combinación de dos líneas: la teoría cromosómica, según la cual, los cromosomas son los agentes transmisores hereditarios y la teoría mendeliana, que postula factores hereditarios que se segregan y se reúnen en la producción de gametos.

### TEORÍA DEL GENE

Una de las grandes contribuciones de la genética morganiana consiste en la demostración de la existencia de los genes, pequeñas partículas ultramicroscópicas, cuya influencia afecta a toda la célula y tienen un papel muy importante en la determinación de las sustancias, estructuras y actividades celulares, influyendo en todo el organismo.

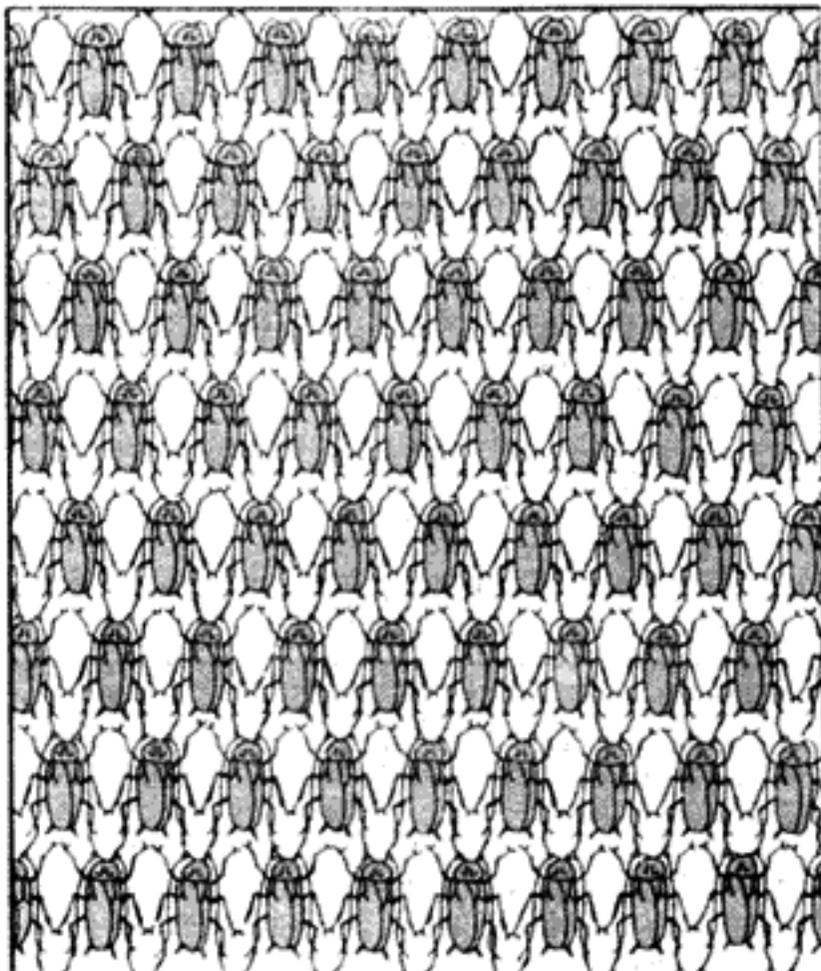
La principal característica de los genes es su capacidad de autorreplicación y autopropropagación. A pesar de que el gene varía, es decir, muta, no pierde esta capacidad; por tanto mutar es una característica general que tiene que ver con la estructura

del gene mismo y debe ser igual para todos ellos, y dicha función tendrá mucha importancia si se considera a los genes y su variación como las fuentes o raíces de la evolución orgánica.

H. J. Muller, alumno de Morgan, hace un análisis conceptual de la mutación en 1932. Originalmente el término mutación incluía fenómenos distintos que no guardaban relación alguna entre ellos, se habían clasificado juntos sólo porque producían tipos nuevos de apariencia repentina (recombinación, distribución anormal de cromosomas y mutaciones puntuales). Sin embargo, según Muller, deberá considerarse mutación únicamente a los cambios en el gene individual.

Esta definición estaría de acuerdo con el espíritu original, ya que la mutación era concebida como cambios fundamentales en la constitución hereditaria y nunca fueron intencionalmente incluidos casos de redistribución de las unidades hereditarias. En este sentido mutación será la alteración del gene, en donde alteración significa cambio transmisible o al menos propagable. Para Muller la cuestión de si la evolución es, en última instancia, debida a la mutación, deberá contestarse afirmativamente pues la definición de gene y de mutación designan al gene como a la unidad hereditaria y a la mutación como al cambio transmisible que le ocurre. En este sentido, el mecanismo de la evolución se transforma en el problema de la forma, frecuencia y modo de ocurrencia de las mutaciones.

Con este concepto de mutación, Muller indica las características principales acerca de la naturaleza del gene y de la mutación: el gene es estable; los genes tienen mutabilidad diferencial y algunos genes tienen una dirección preferencial en el tipo de mutación; la mutabilidad y dirección diferenciales; puede, a su vez, alterarse por mutación, es decir, la frecuencia de mutación está genéticamente controlada y se puede alterar por mutación en otros loci; la dominancia del gene normal es más completa que la expresada por los mutantes; muchas mutaciones tienen efectos deletéreos y las mutaciones con efectos pequeños son más frecuentes que las que producen efectos más marcados y por ello son darwinianas en el sentido de que aquellos pequeños cambios que sean menos deletéreos podrán ser seleccionados.



Para Muller estos puntos deberán servir para construir una nueva teoría de la mutación que guíe las investigaciones y conduzca a la búsqueda de los agentes que las produzcan.

Con Muller se inaugura una nueva rama de la genética: la mutagénesis. Empieza sus estudios utilizando rayos X y encuentra que en las células germinales tratadas, se producen mutaciones génicas verdaderas en una alta proporción. Se produjeron mutaciones letales, semi-letales, letales dominantes, mutaciones invisibles, etc. La tasa de mutación después de someterse a radiación es alta en proporción al número de genes y por este motivo resulta un arma perfecta para estudiar tanto al gene como a la mutación.

Las mutaciones producidas por rayos X son similares a las ocurridas de forma natural y su efecto no es único. Produce además de las mutaciones puntuales, translocaciones, deleciones e inversiones. Los resultados demostraron que el incremento en la dosis de rayos X causa un aumento proporcional en la producción de mutaciones.

En cuanto a las características de las mutaciones inducidas con respecto a las naturales, Muller concluyó que: 1) la gran mayoría son letales, el resto reduce la viabilidad o la fertilidad; 2) hay más recesivas que dominantes; 3) muchos de los efectos visibles son relativamente inconspicuos; 4) aunque aparezcan nuevas mutaciones, éstas lo hacen con frecuencias de mutación repetidas; 5) se afectan todas las regiones de la cromatina, aunque las mutaciones inducidas se distribuyen en zonas preferenciales; 6) hay mutación reversa; 7) la regla son mutaciones puntuales.

El hecho de que existan zonas preferenciales de mutación llevó al descubrimiento —por el mismo Muller— de zonas inertes y zonas activas, demostrando que las zonas inertes mutan con la misma frecuencia que las activas. Las zonas inertes se asociaron con la heterocromatina cercana al núcleo y a los telómeros.

En cuanto a las mutaciones puntuales, dos limitaciones conceptuales aparecieron al tratar de definirla: primero, no existía una técnica que permitiera demostrar las modificaciones químicas del gene y segundo, existía una clasificación ambigua de las mutaciones puntuales, como aquéllas que no eran ni rearrreglos pequeños ni gruesos. A partir de este conflicto, se generó una confrontación entre los que defendían la existencia de las mutaciones genéticas y quienes creían en los rearrreglos por rompimiento. Con estas hipótesis pretendían dar una base para entender el significado evolutivo de las mutaciones.

No es sino hasta 1954 que Stadler tratará de dar una definición del concepto de gene, ya que éste se derivaba de los estudios experimentales y teóricos con *Drosophila* y maíz y aún permanecía ambiguo. El término mutación genética depende del concepto de gene que se use. Para Stadler es claro que la ambigüedad en el concepto de mutación se derivaba de la ambigüedad en el concepto de gene: cualquier definición de mutación presupone una definición de gene. Stadler propondría, entonces, una definición operativa de gene como "el segmento más pequeño del hilo genético que se asocia consistentemente con la ocurrencia específica de un efecto fenotípico". La mutación genética sería entonces, aquel cambio en el gene con efectos fenotípicos visibles y capaz de presentar reversión. Es evidente que durante esta época, el concepto de gene y el de mutación asociado a él, quedan poco claros.

## LA ESTRUCTURA DEL GENE Y LA MUTACION EN LA ACTUALIDAD

### El gene como unidad fisiológica.

Hasta 1945, el gene era considerado como la unidad fundamental de la herencia, pero poco se sabía acerca de cómo funcionaba. Los genes sólo podían identificarse por mutaciones que producían aberraciones fenotípicas. Estas alteraciones variaban desde aberraciones simples (v.g. color de ojos) hasta cambios morfológicos drásticos.

Un estudio sistemático para asociar los genes con enzimas, fue el de Beadle y Tatum durante la década de los cuarenta. Beadle, inicialmente genetista de maíz, trabajó con Sturtevant en la pigmentación de los ojos en *Drosophila*. Encontró que el comportamiento de determinados trasplantes recíprocos de ciertos mutantes (*vermilion*, *claret*, *cinnabar*) estaban genéticamente relacionados. La hipótesis que explicaba este fenómeno fue la suposición de una cadena de reacciones, en donde un gene mutado produce la interrupción de la cadena (sustancia *ca* + sustancia *v* + sustancia *cn*) que produce la coloración normal de los ojos, siendo así apreciable fenotípicamente cualquier alteración en el proceso. A partir de esto, Beadle y Tatum (1941) demostraron que cada paso en la cadena era responsabilidad de un gene individual. Estos genes actúan por medio de las enzimas, catalizando los pasos. La especificidad de los genes corresponde a la especificidad de las enzimas, habiendo una relación estrecha entre genes y enzimas.

Esta hipótesis de trabajo se llamó la hipótesis de un gene-una enzima. La idea original era revertir el procedimiento y buscar las mutaciones génicas que influyen las reacciones químicas conocidas. Esta hipótesis propone que cada paso metabólico es catalizado por una enzima particular, cuyos productos son de la responsabilidad de un gene simple. Una mutación en este gene puede abolir la actividad de la proteína de la cual es responsable. Ya que la mutación es un evento al azar en cuanto a la estructura del gene, existe una gran probabilidad de que dañe la función génica. Entonces, la mayoría de las mutaciones crean genes no-funcionales o producen la alteración de la función normal. Con esta hipótesis se explican las mutaciones recesivas que representan una ausencia de función, dado que el gene mutado no produce la enzima deseada. La prueba directa de que los genes son los responsables de controlar la estructura de las proteínas, no fue dada sino hasta 1957 por Ingram, quien demostró que el gene de la anemia falciforme producía un cambio en la composición de los aminoácidos de la hemoglobina y en base a estos estudios, se alteró la hipótesis original de un gene-una enzima por la más precisa de un gene-un polipéptido, postulándose así, que el gene sería aquella secuencia de nucleótidos que codifica para un polipéptido (o un dominio de una proteína) y la mutación como aquel fenómeno que altera la expresión del gene, dando como resultado la alteración en la función de la proteína original.

Si antes el gene era concebido como carácter (de Vries, 1901), posteriormente lo fue como factor (Morgan, 1915), haciendo posible definirlo como aquella entidad capaz de producir una proteína con una función específica. El avance de la biología permitió caracterizar de manera más profunda la problemática fundamental del gene.

### Estructura del gene.

El descubrimiento de los alelos múltiples (Morgan, 1915) planteó el problema del origen independiente de los alelos y de si estos factores formaban una serie integrada en un segmento

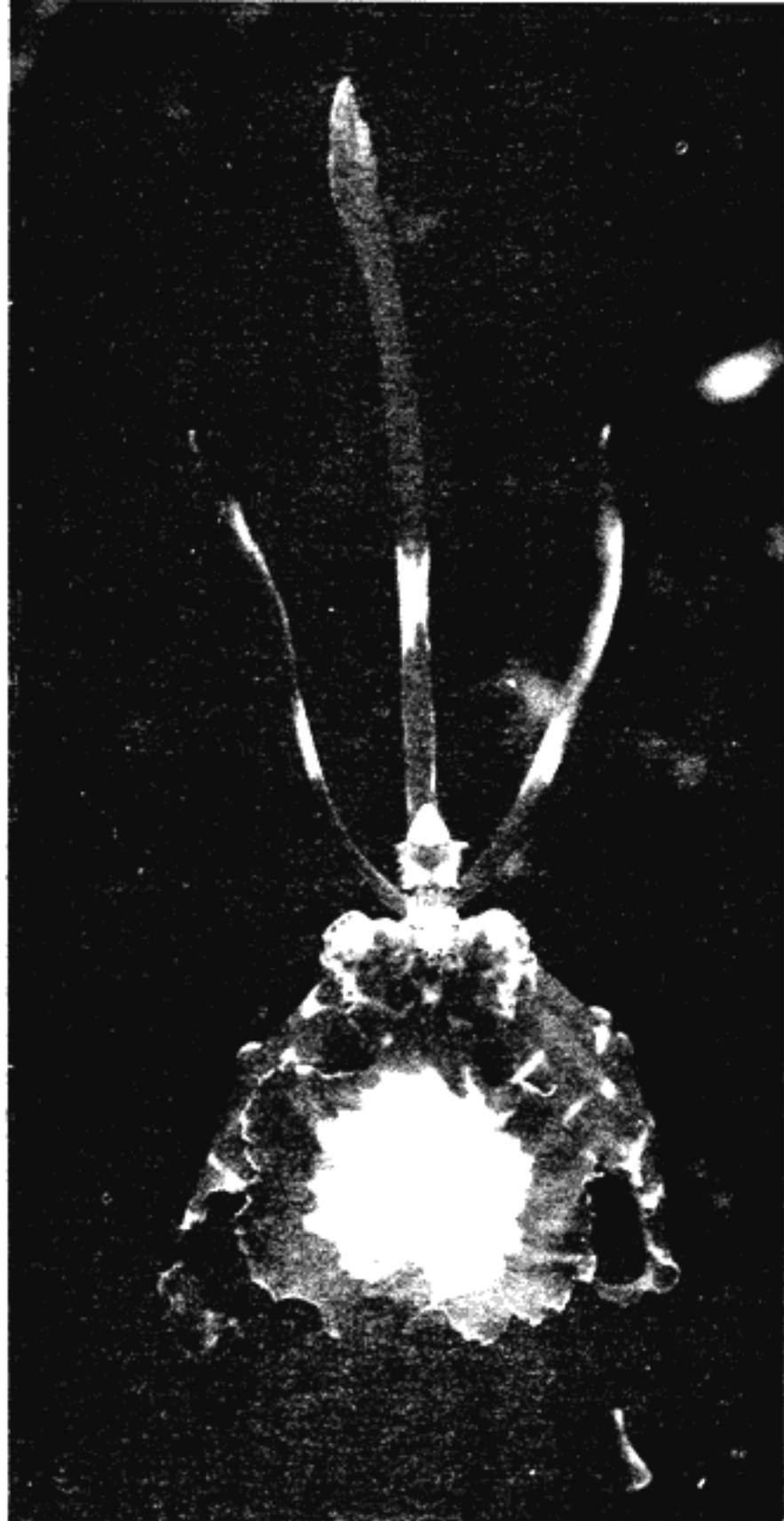


Foto: Ogder Tanner

del cromosoma. East (1929) plantea que efectivamente, estas series forman segmentos integrados de los cromosomas, donde no ocurre la recombinación, entonces, el origen de los alelos múltiples es el cambio en cada lugar en este fragmento lineal, produciéndose los distintos alelos de manera independiente.

Este problema fue abandonado temporalmente ya que los experimentos no estaban planeados para detectar la recombinación entre alelos de una misma serie. A partir de un gran número de descubrimientos de series alélicas este problema fue retomado nuevamente.

En 1940, Oliver reporta una reversión al tipo silvestre asociada con la recombinación en *Drosophila melanogaster*; esta reversión puede deberse a recombinación desigual o es posible explicarla bajo la hipótesis de repetición de Bridges (1925) en la cual loci diferentes están involucrados en la expresión de dos mutantes, proponiendo la evolución de los genes por duplicaciones en tandem con su subsecuente evolución independiente.

Lewis (1941) reporta otro caso con el mutante dominante Star y su alelo recesivo. Encontró dos tipos complementarios de

recombinaciones y los fenotipos de dos arreglos, denominando a estos alelos, **seudoalelos de posición**, porque existía una diferencia de acuerdo a los arreglos *cis* y *trans*; los alelos son distinguibles por su expresión y por la diferencia *cis-trans*, interpretándose como si hubiesen aparecido por duplicación y estuviesen en proceso de cambio y su similitud de función estaría mantenida por un efecto de posición.

La presencia de una diferencia *cis-trans* indica la existencia de genes relacionados (seudoalelos de posición). En el caso *trans*, cada cromosoma estará bloqueando el camino bioquímico en uno o dos de los puntos posibles, previniendo la formación de cierta sustancia. En el arreglo *cis*, un cromosoma con dos alelos normales complementa el paso bioquímico y, por lo tanto, ese arreglo tenderá a presentar un fenotipo más normal que el *trans*. Lewis dirá: "La posibilidad de que genes duplicados diverjan uno de otro en su funcionamiento en el sentido antes mencionado es atractiva, ya que ofrece un proceso conservativo y progresivo, mismo que se requiere para una teoría general de la evolución génica. Más aún, el desarrollo de pasos secuenciales en este nivel sólo es posible en el caso de genes que alguna vez fueron idénticos" (Lewis, 1951).

Sin embargo, Pontecorvo en 1955 hace una distinción entre el efecto Lewis (seudoalelismo de posición) y la complementación. Para Pontecorvo, el gene debería ser definido en tres sentidos: unidad de recombinación, unidad de mutación y de acción fisiológica, y en este sentido debía explicarse el efecto Lewis como un fenómeno *cis-trans* que parecía ser un caso particular de la complementación, así la distinción entre efecto Lewis y complementación es consecuencia de la organización espacial, es decir, de la distancia. Sitios mutables muy cercanos dan origen a alelos con efecto Lewis y sitios muy separados muestran complementación. Hay una relación entre la distancia de los alelos y su grado de complementación.

#### Estructura fina.

En genética bacteriana, los mutantes que pierden la capacidad para crecer en un medio determinado, pero que de otra manera son viables en un medio suplementado, se llaman auxótrofos. En la prueba de transducción, los virus infectan bacterias normales y llevan fragmentos de los cromosomas del huésped, los cuales son parecidos a los fragmentos transformantes de ADN. Cuando se infectan cepas auxótrofas, las células son inmunes a los efectos del virus e incorporan el fragmento en su genoma. Si el fragmento lleva el alelo normal del mutante auxótrofo, la célula se transduce de manera análoga a la transformación. Los auxótrofos pueden separarse por la prueba de transducción en grupos bien definidos. Entre miembros del mismo grupo, la transducción, o no toma lugar o es menos frecuente que entre los miembros auxótrofos de otros grupos, o tipos silvestres. El reagrupamiento a través de la prueba de transducción, coincide con los métodos bioquímicos que investigan bloqueos en las cadenas de reacción para la síntesis de compuestos requeridos por los auxótrofos. Esto quiere decir, que los miembros de cada grupo son alélicos y la ocurrencia de la transducción dentro de un grupo se explica igual que la poca frecuencia de recombinación entre pseudoalelos, sugiriendo que el locus se extiende sobre una sección del cromosoma y los cambios ocurridos en diversas regiones de esta sección dan lugar a diferentes alelos. También indica que las regiones dentro de esta sección son separables y recombinables con regiones homólogas dentro de un locus de otro cromosoma.

Benzer en 1955, estudiando la región rII del bacteriófago T4, plantea la pregunta de qué tan cerca este nivel de resolución refleja los límites moleculares del material genético. El

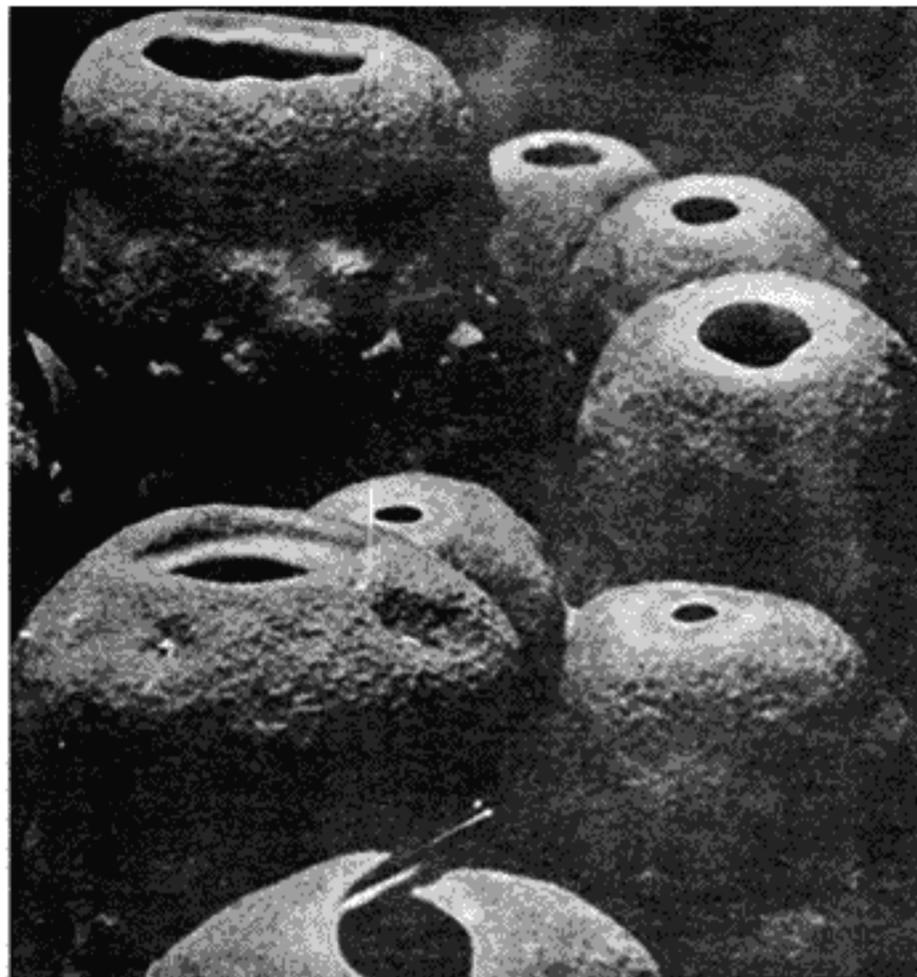


Foto: Stark

procedimiento de mapeo se basó en la frecuencia de recombinaciones de las diferentes cruces: a mayor distancia entre las mutaciones, mayor número de placas, y por extensión, se caracterizó, en términos moleculares, el tamaño de las unidades de recombinación, mutación y función. En los primeros experimentos (Benzer, 1955) se calculó que el orden de magnitud de la unidad de recombinación era de una docena de pares de nucleótidos y la unidad mutacional hasta de varios cientos de pares de nucleótidos.

Un análisis más detallado de la organización de la región rII de T4, describió que esta región está dividida en dos regiones (A y B) en donde los genes "clásicos" se hallan ordenados en un arreglo dimensional en cromosomas divisibles por recombinación (Benzer, 1956); lo cual le permitió definir al gene de una manera novedosa: **recón** a la unidad de recombinación más pequeña en un arreglo unidimensional que es intercambiable —pero no divisible—, por recombinación genética; **mutón** como la unidad de mutación, entendida como el elemento más pequeño que, alterado, da lugar a una forma mutante del organismo; y **cistrón** como la unidad de función; que podría definirse genéticamente, independientemente de la información bioquímica, por medio de la comparación *cis-trans* de Lewis, es decir, un grupo de mutantes no-complementarios que caigan dentro del segmento limitado del mapa genético.

El gene definido como unidad de función, de mutación y de recombinación, se convirtió, a partir de estos estudios sobre estructura fina, en obsoleto. Benzer (1961) usando nuevos términos conceptuales, simplificó la discusión acerca del gene: el gene clásico era dividido en cistrón, recón y mutón, los cuales no coincidían ya que sus medidas eran distintas. El "gene" que produce una proteína específica o un mensaje, se denominó como cistrón; el segmento más pequeño capaz de recombinarse, se denominó recón; y el gene definido como el segmento mutable más pequeño, fue llamado mutón. De estos términos, el cistrón es el más ampliamente usado, especialmente en sistemas microbianos, como sinónimo de gene, pero con una clara connotación que hace referencia a la estructura fina encontrada por Benzer en la región rII del bacteriófago T4.

### Explicación molecular de la mutación.

Muller (1932) reconoció y demostró la característica altamente localizada de las mutaciones puntuales y propuso que su origen era consecuencia de un cambio químico o físico del gene. El modelo de Watson y Crick (1953) y los estudios de Benzer (1955) sobre estructura fina en la región rII del bacteriófago T4, proveyeron las bases moleculares para las teorías de la mutagénesis que intentaban resolver la paradoja de Stadler (1954) según la cual, primero, la mutación es un cambio de naturaleza desconocida, y segundo, es imposible distinguir entre las mutaciones puntuales y los rearrreglos.

El modelo de Watson y Crick sugirió que un par de nucleótidos, al ser sustituido o sustraído (delección) causaría una mutación puntual. Benzer demostró que existe una relación entre la molécula de ADN y los sitios mutables en la estructura fina del mapa genético. Freese (1959) mapeó las mutaciones producidas en el fago T4 por una base análoga 5-bromouracil y observó que los agentes usados requerían que el ADN se replicase para producir una mutación. A partir de estas observaciones propuso dos diferentes clases de mutaciones: las transiciones y las transversiones.

Las transiciones las atribuyó a errores de apareamiento causantes del remplazo de una purina por otra purina o una pirimidina por otra semejante, causando una mutación "de sentido equivocado" (missense) para dar lugar a una proteína en la cual se ha sustituido un aminoácido. Las transversiones son el remplazo de una purina por una pirimidina y viceversa, provocadas por compuestos de acridinas. Sin embargo, Brenner (1958) había demostrado que las acridinas producían delecciones intragénicas minúsculas o duplicaciones no mayores de un par de nucleótidos. Brenner propuso que los compuestos de acridina se intercalan en la molécula de ADN causando una copia inexacta de la secuencia por la inserción de una o más bases; a este tipo de mutaciones se llamaron "mutaciones de corrimiento" (frameshift mutations) y los mutantes que aparecen tienen la característica de que no producen la proteína similar a la del tipo original o silvestre.

Existen dificultades en la interpretación de la actividad mutagénica de otros compuestos como, ácido nítrico, formaldehído, o agentes alquilantes, cuyas reacciones con el ADN son complejas. Los estudios de Freese y Brenner sobre la explicación molecular de las mutaciones puntuales han servido de estímulo para la investigación de las mutaciones en organismos superiores.

### Genes fragmentados.

Uno de los descubrimientos más sobresalientes en la biología molecular, es el hecho de que los genes están fragmentados en una serie de regiones alternantes que codifican para dominios discretos de las proteínas (exones) y regiones intercaladas (intrones) que no codifican, pero son transcritas junto con las anteriores formando una sola molécula de ARN. Por medio de un proceso llamado de "maduración del ARN" los intrones son removidos del ARN para generar un ARN mensajero funcional que contiene la información requerida para la síntesis proteica. Así, los exones son las unidades evolutivas y funcionales que codifican para las proteínas. Esta idea sugiere que muchos de los genes actuales, probablemente se originaron de la duplicación de un exón primordial, por lo que la evolución de muchos multidominios de las proteínas se explican por duplicación de un exón original y la subsecuente divergencia del homólogo; sin embargo, no todos los genes pueden tener funciones nuevas. Un gene duplicado puede acumular mutaciones deletéreas y convertirse en no funcional

(seudogene). Un seudogene es un segmento de ADN que muestra gran homología con un gene funcional, pero que contiene defectos tales como mutaciones sin sentido o de corrimiento, el cual evita que se elabore el producto funcional (un péptido). La evidencia actual indica que los seudogenes tienen características que hacen pensar que estos se derivan de la no-funcionalización de genes duplicados (cfr. Li, 1983). De esta manera, los seudogenes aparecen como mutantes que generan codones de terminación entre los exones, cambios en el procesamiento del ARN o secuencias de interrupción que producen cambios en la lectura de las secuencias del ADN. Como la selección opera sobre exones funcionales y no en los seudogenes ni sobre los intrones, la unidad de selección es el exón. Este es el concepto actual de gene a nivel molecular.

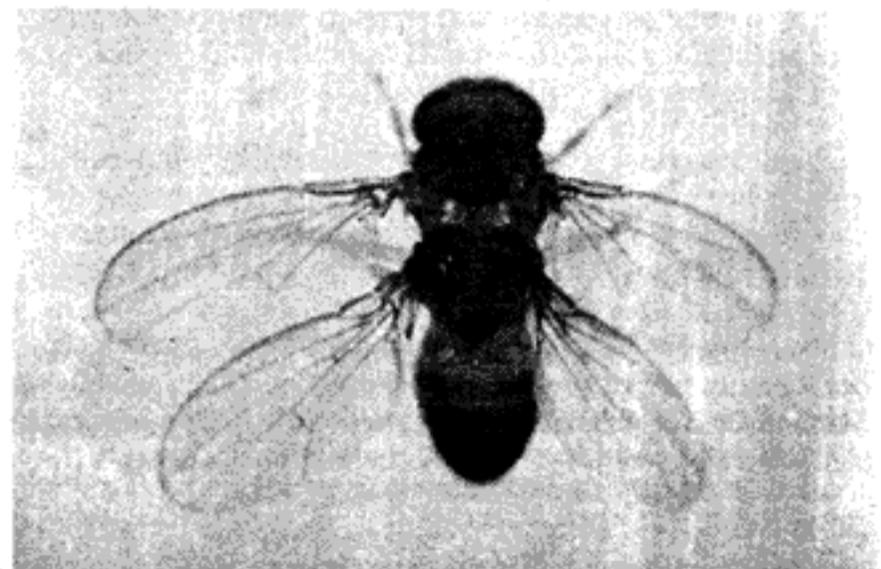
### Transposición.

Otro descubrimiento importante durante el desarrollo de la biología molecular, es la existencia de pequeños segmentos de material genético, capaces de moverse en el genoma. Este descubrimiento fue hecho por B. McClintock en 1947, trabajando con maíz; encontró que las irregularidades en la coloración de las semillas de las mazorcas del maíz se debían a mutaciones ocurridas —ya fuera en época temprana o tardía— del desarrollo. El número de estos mosaicos de coloración reflejaría la tasa a la cual estas mutaciones estarían ocurriendo. Cada semilla tenía su tasa característica de mutación, la cual no variaba durante el ciclo de vida. McClintock interpretó este hecho pensando que había algo que estaba controlando la tasa de mutación. Estas tasas regulares demostraban la regularidad del desarrollo ligada a eventos genéticos y no —como hasta entonces se pensaba—, a eventos embriológicos, donde la mutación tenía dos efectos directos: primero, permitía seguir la historia de la diferenciación celular, y segundo, permitía establecer que estos patrones no se producían al azar.

La transposición o movimientos de pequeños segmentos de ADN es un proceso de dos pasos. La liberación de un elemento del cromosoma de su posición original (disociación) y su inserción en una nueva posición. Fue así como McClintock designó a la primera familia de elementos móviles (o controladores) como familia Disociador-Activador (Ds-Ac).

El término genérico disociador se utilizó para designar elementos no autónomos, y su nombre se derivó de las observaciones de que este elemento puede formar rompimientos o disociación en un sitio específico, produciendo dos fragmentos en el cromosoma. El nombre del elemento autónomo, activador, se derivó de su habilidad para activar el rompimiento en el sitio donde está el elemento disociador, el cual a su vez, puede moverse o transponerse.

B. McClintock demostró que las mutaciones producidas por Ds, alteran el nivel de expresión génica, la estructura del producto génico y el desarrollo de la expresión como



consecuencia de cambios de la secuencia en y fuera de la unidad de transcripción en un locus. Estos estudios indican que las mutaciones por Ds alteran la estructura y expresión del locus de diversas formas, por ejemplo, pueden reducir el nivel de transcripción, mover los tiempos del desarrollo y alterar la estructura primaria de la unidad transcripcional. Esta capacidad de producir mutaciones se manifestaba en el maíz, en el tamaño uniforme de los sectores somáticos provenientes de las células mutadas.

El problema que plantearon estos elementos móviles a la genética fue el siguiente: si los elementos genéticos están sujetos a regulación y control, incluyendo los rearrreglos y las mutaciones, qué significado tendría el gene como unidad hereditaria. Los elementos controladores, más tarde los transposones, secuencias de inserción, ADN extracromosomal o accesorio — plamidios y virus— y bacteriófagos, demostraron la existencia de determinadores genéticos que cambian su posición en el genoma alterando la expresión del gene, en el cual o junto al cual, se han insertado.

Durante los últimos años se han llevado a cabo muchos estudios sobre transposición (vrg. Shapiro, 1983) y han emergido las similitudes de otros organismos, por ejemplo, hongos y *Drosophila* con el maíz.

Es ya aceptable la idea de que el genoma no es una entidad estática, sino una estructura compleja en estado de equilibrio dinámico, donde los elementos móviles, todos con una misma organización estructural, son una característica de los organismos superiores e inferiores.

## CONCLUSIONES

El gene ha sido considerado como una unidad indefinida, un carácter unitario, un factor, un punto abstracto en un mapa de recombinación, un segmento lineal en un cromosoma, una secuencia lineal que codifica para una proteína, un exón, un pseudoalelo, un segmento de cromosoma sujeto a efecto de posición, un gene móvil, una secuencia de nucleótidos que especifica un producto estructural o funcional, o como un cistrón donde su estructura fina puede demostrarse.

Desde el nacimiento de la genética se ha clarificado el concepto de gene. La localización del gene en el cromosoma y su modo de transmisión fueron los problemas inmediatos, mismos que fueron atacados por los pioneros de la genética. Su modificación por mutación marcó una segunda fase, dando lugar al desarrollo de nuevas técnicas y al uso de nuevos organismos para explicar los problemas de estructura, tamaño y función. La fase molecular con sus modelos de codificación y regulación han hecho del gene un concepto preciso. Los resultados obtenidos por el conocimiento científico a través de la experimentación, demostraron la posibilidad técnica de tratar viejos problemas y darles nuevas soluciones.

En cuanto al concepto de mutación, se demostró que constituye la fuente de la diversidad orgánica. El descubrimiento de los mutantes de *Drosophila*, muchos de los cuales son alelos de otros mutantes, fueron la clave de las "mutaciones génicas", el origen de nuevos alelos como la materia prima de la evolución. La pregunta acerca de si las mutaciones pueden ser deliberadamente inducidas y cuantificadas, fue contestada afirmativamente. La intensa actividad en el estudio de la mutación trajo como consecuencia la creación de una nueva rama de la

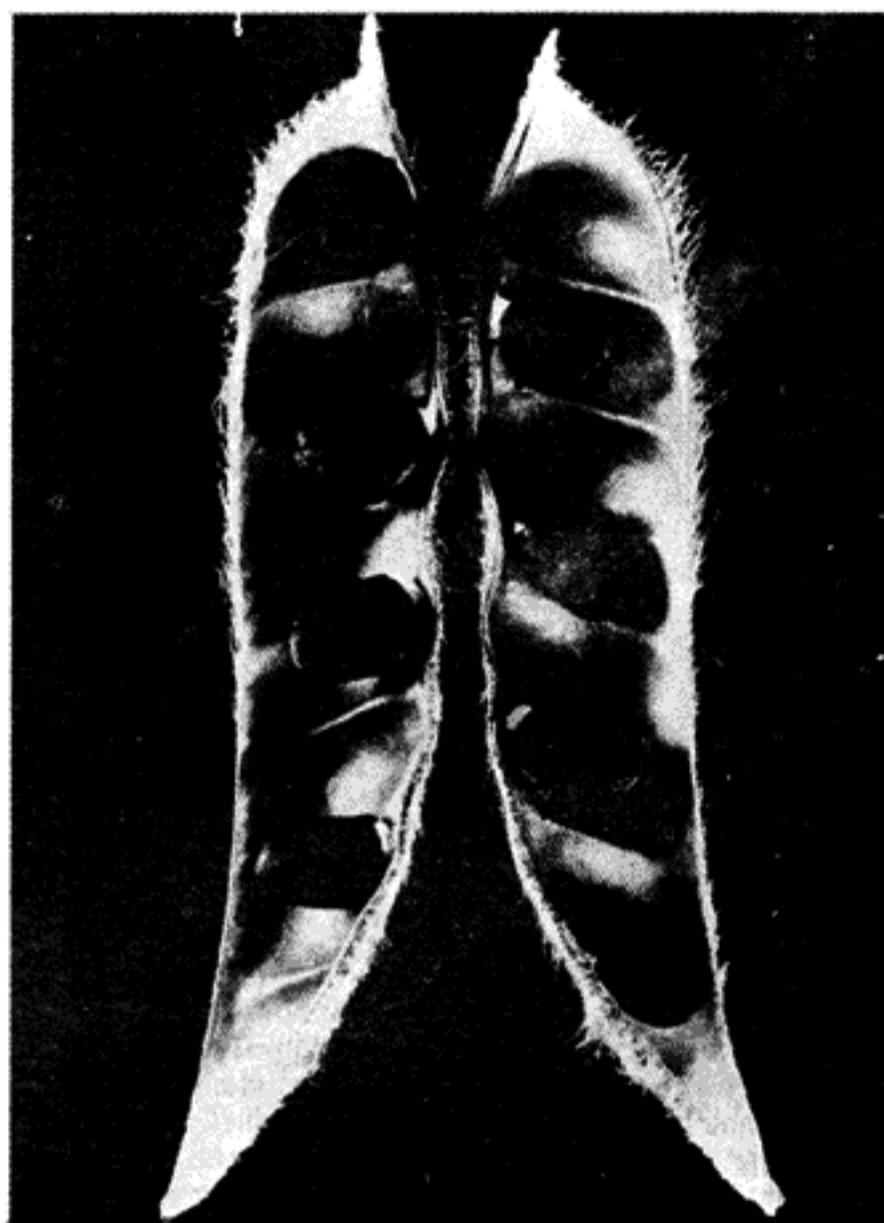


Foto: William Harlon

genética: la mutagénesis. Vista a manera de una noción concebida como límite (proceso sobre el cual se desconocen sus causas) se convierte en teoría y en explicación refinada de la evolución genética, confirmándose que la mutación es el proceso "responsable" de la generación de variantes nuevas en la evolución. ⊕

## BIBLIOGRAFIA

- Beadle, G.W., y E.L. Tatum. 1941. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 27:499-506.
- Brenner, S., Benzer, S. y L. Barnett. 1958. *Nature* 182:983.
- Benzer, S. 1955. Fine structure of a genetic region in bacteriophage. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.* 41:862-863.
- Benzer, S. 1956. Genetic fine structure and its relation to the DNA molecule. *Brookhaven Symposia in Biology* 8:3-5.
- Benzer, S. 1961. Fine structure mapping of the rII region of bacteriophage T4. *Proceedings of the Nat. Acad. of Sci. U.S.* 47:403-415.
- Benzer, S., 1961. Genetic Fine Structure en *Harvey Lectures* vol. 56. Ac. Press Inc. N.Y.
- Bridges, C.B. 1925. Sex relation to the chromosomes and genes. *American Naturalist* 59: 127-137

- De Vries, H. 1901-03. *Die Mutationstheorie* Veit & Co. Leipzig.
- Davis, B. M. 1912. *Genetical Studies in Oenothera III*. Am. Nat. 1912.
- East, E. M. 1929. The Concept of the Gene. *Proc. of Inter. Cong. of Plant Sci.* 1:889-895.
- Freese, E. 1959. On the Molecular Explanation of Spontaneous and Induced Mutations. *Brookhaven Symposia in Biology* 12:63-75.
- Johannsen, W. 1909. *Elemente der Exakten Erblchkeitslehre*. G. Fischer, Jena.
- Lewis, E. B. 1941. Another case of unequal crossing over in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the Natl. Acad. of Sci.* 27:31-34.
- Lewis, E. B. 1951. Pseudoallelism and Gene Evolution. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 16:159-174.
- Li, W. H. 1983. Evolution of duplicate genes and pseudogenes. En: *Evolution of Genes and Proteins*. Nei, M. y R.K. Kohn (eds.) Sinauer Ass. Inc. Sunderland, Mass.
- McClintock, B. 1947. Cytogenetic studies of Maize and Neurospora. *Carnegie Inst. Wash. Year Book* 46:146-152.
- Morgan, T.H. 1909. For Darwin. *Popular Science Monthly*. Abril 70:367-380
- Morgan, T. H. 1910. Chromosomes and Heredity. *American Naturalist* 44:449-496.
- Morgan, T. H. 1917. The Theory of the Gene. *American Naturalist* 51:513-544.
- Morgan, T. H. 1922. On the Mechanism of Heredity. *Proceedings of the Royal Society of Biology* 94:162-197.
- Morgan, T. H., A. H. Sturtevant, H. J. Muller, y C. B. Bridges. 1915. *The Mechanism of Mendelian Heredity*. Henry Holt and Co., New York.
- Muller, J.H. 1914. The bearing of the Selection Experiments of the Castle & Phillips on the variability of genes. *American Naturalist* 48:567-576
- Muller, H. J. 1917. An *Oenothera*-like case in *Drosophila*. *Proc. of the Nat. Acad. Sci.* 3:619-626.
- Muller, H. J. 1932. Further Studies on the Nature and Causes of Gene Mutations. *Proceedings of the 6th International Congress of Genetics* 1:213-255.
- Muller, H. J. 1938b. The Present Status of the Mutation Theory. *Current Science* March, 1938.
- Oliver, C.P. 1940. A reversion to wild type associated with crossing-over in *D. melanogaster*. *Proc. of the Natl Acad. Sci.* 26:452-454.
- Pontecorvo, G. 1955. Gene Structure and Action in Relation to Heterosis. *Proceedings of the Royal Society of Biology* 144:171-177.
- Shapiro, J. 1983. *Mobile Genetic Elements*. New York/London: Academic. 688 pp.
- Stadler, L. J. 1954. The Gene. *Science* 120:811-819.
- Watson, J. D. y F. H. C. Crick. 1953. Molecular Structure of Nuclei Acids. *Nature* 171:737-738.
- Watson, J. D. y F. H. C. Crick. 1953. Genetical Implications of the Structure of Desoxyribonucleic Acid. *Nature* 171:964.

Artículos de difusión en todas las áreas de la ciencia, notas, comentarios, cuentos, etcétera.

**Colaboraciones:**

Revista Ciencias  
Departamento de  
Física (320 y 321)  
Facultad de Ciencias, UNAM  
CP 04510, México D.F.  
Tel 550-5909 550-5215 ext. 3924

**Adquisición:**

Coordinación de Servicios  
Editoriales (Fotocopias)  
Facultad de Ciencias, UNAM  
Tel. 550-52-15 ext. 3960  
con Leticia Pacheco