



HAY UNA BARRERA ENTRE LA HERENCIA CROMOSOMICA Y LA HERENCIA CITOPLASMATICA (II)

En este libro de genética elemental se exponen los conceptos de la herencia cromosómica y de la herencia citoplasmática, que están usualmente definidos como herencia mendeliana y no mendeliana, o la herencia de los genes y la herencia de los factores citoplasmáticos, a la cultura del núcleo y del citoplasma que incluye las mitocondrias en la transmisión hereditaria de los caracteres que no están ligados a los cromosomas. En el presente trabajo se exponen los conceptos de la herencia de los genes y de la herencia de los factores citoplasmáticos, a fin de que se pueda apreciar la diferencia entre la herencia cromosómica y la herencia citoplasmática, y también que los métodos de análisis se basen en los caracteres hereditarios mendelianos que se encuentran al ser hereditarios, con excepción de los caracteres que heredan los factores citoplasmáticos y heredan citoplasmáticos.

Los genes y los genes de la cromosoma, cuando heredan los caracteres cromosómicos de la herencia mendeliana, y cuando se le pone especial énfasis a los caracteres hereditarios citoplasmáticos hasta ahora se han considerado hereditarios.

En el presente se exponen los caracteres hereditarios que se heredan al ser hereditarios los genes de la cromosoma y al ser hereditarios los factores citoplasmáticos, por separado, por separado, por separado.

C. BARIGOZZI

**HAY UNA BARRERA ENTRE LA HERENCIA
CROMOSOMICA Y LA HERENCIA
CITOPLASMATICA (1)**

En todo libro de genética elemental se encuentra bien descrita la herencia cromosómica o mendeliana, mientras que a la herencia citoplasmática, que viene usualmente definida como extracromosómica y no mendeliana, se le dedican solo pocas páginas. Por esto ha quedado profundamente arraigado a la cultura del médico y del agrónomo que existen variaciones en la transmisión hereditaria de los caracteres que no-mendelizan, o sea que se heredan como si no estuvieran colocados en los cromosomas. Precisamente veremos en lo que sigue que el número de ejemplos que no se someten a las leyes de Mendel tiende a hacerse mayor. Y que esos caracteres de herencia extracromosómica, a medida que los métodos de análisis se hacen más sofisticados, presentan modalidades que no consienten, al ser interpretados, una distinción neta entre lo que llamamos herencia cromosómica y herencia extracromosómica.

Para hacer más clara esta exposición, veamos brevemente cuáles son las características de la herencia mendeliana, presentes en la gran mayoría de los caracteres hereditarios estudiados hasta ahora tanto en animales como en plantas.

En cuanto a los caracteres cualitativos, lo esencial para saber si se hereda según las leyes de Mendel o no, es el que exista en por lo menos dos maneras contrastantes: por ejemplo, pelo blanco - pelo

1 Instituto di Genetica, Università di Milano (Italia).

negro en el conejo o en otros mamíferos; grupo A - grupo O de sangre en el hombre; capacidad de sintetizar PABA (ácido para aminobenzoico) - incapacidad de tal síntesis en el hongo *Aspergillus*, etc. Cuando existen solo dos variantes que se pueden cruzar (blanco y negro, por ejemplo), deseamos conocer lo que resulta de tal cruce: sucede que resultan dos fenotipos fácilmente distinguibles: uno, es el dominante (negro, por ejemplo) y el otro su contrastante, el recesivo (blanco, por ejemplo). Además puede formarse un tercer fenotipo intermedio a los otros dos ya descritos. Al cruzar los heterocigotos (portadores de ambos caracteres o genes contrastantes digamos A/a para este caso: donde A es el dominante, negro, y a el recesivo, blanco), la progenie resultará $\frac{3}{4}$ negro de pelo y $\frac{1}{4}$ blanco de pelo. Este resultado obedece a las leyes de Mendel perfectamente. Cuando no obtenemos estas proporciones concluimos que el carácter analizado no es mendeliano.

El comportamiento mendeliano de un carácter se explica con el mecanismo de la distribución de los cromosomas durante las divisiones celulares (mitosis), y, en particular manera, durante la maduración de las células sexuales o gametos (meiosis) y la fecundación de estas: es debido a esto que "mendelismo" y distribución "cromosómica" son términos equivalentes. En otras palabras, los caracteres mendelianos están controlados por unidades (genes) que están colocadas en los cromosomas. Si en cambio los pares de unidades contrastantes no "mendelizan", como se acostumbra decir, hay que pensar que al no satisfacer los requisitos "cromosómicos" no estén en el cromosoma, y que en cambio se encuentren en lugares extra-cromosómicos.

Es bien conocido por todos los que se interesan de Biología, que las unidades hereditarias, los genes, están colocados en los cromosomas, en hileras (como las de un collar de perlas) que contienen hasta miles y que cada gene es molecularmente segmento de la macromolécula ácido deoxiribonucleico, los cuales pueden ser separados de la unidad anterior con agentes diferentes. El gran número de genes conocidos que son "mendelianos" y la gran facilidad experimental para identificarlos descubierta por Mendel hace un siglo, explican por qué nuestras ideas sobre los caracteres mendelianos hayan progresado tanto. Antes de abandonar esta explicación resumida sobre la herencia mendeliana, es necesario explicar el cómo se demuestran los genes en organismos que carecen de sexualidad y que por lo tanto no consienten el cruce según el diseño de Mendel: me refiero a las bacterias y a los virus bacterianos llamados bacteriófagos.

Las bacterias se reproducen por fisión, pero también pueden dar lugar a fecundación, en el que un individuo hace de macho ya que introduce en otro individuo que hace de hembra, el propio cromosoma después de haberlo duplicado (las bacterias solo tienen un

cromosoma). Con este procedimiento, la bacteria que hospita el cromosoma, recibe parte o todo el filamento del donador de "sexo" opuesto. Si el cruce se produce entre individuos que pertenecen a cepas diferentes se puede observar la transmisión del carácter por el cual se diferencian de una cepa a la otra. Dado que se puede demostrar la presencia del gene que controla el dicho carácter, se puede concluir, aunque no se hayan seguido las leyes de Mendel, que el carácter es mendeliano, o sea cromosómico. Sea dicho de una vez, que hay casos en los que la bacteria que hospita o recibe continúa como hembra, mientras que en otros casos cambia de "sexo" después de la conjugación. Este hecho curioso (el cual puede ser estudiado gracias a que ambos sexos se reproducen por fisión independientemente del sexo) se explica como efecto de una unidad que se transmite (se llama F') algunas veces independientemente del cromosoma a veces en el cromosoma mismo.

En los bacteriófagos la situación es la siguiente: el bacteriófago es un cuerpo que puede ser bastante complejo, tiene de largo unos pocos centésimos de micra (o aún menos), semejante a un renacuajo, conteniendo un cromosoma (que consiste en un filamento de ácido deoxiribonucleico con un vestido proteico). Esta forma del bacteriófago es de vida breve: mejor dicho, sirve y existe solo para pasar de una bacteria a otra. Cuando el fago entra en una bacteria (mejor dicho cuando entra su cromosoma porque la parte que lo cubre permanece por fuera), pueden producirse dos cosas: 1) o la multiplicación del fago con la destrucción de la bacteria que lo hospita (el término bacteriófago se refiere a este fenómeno), y la consecuente liberación de muchos fagos libres; o 2) se conserva el tal cromosoma multiplicándose al mismo ritmo de la bacteria: en este último caso el fago (llamado profago) se reduce a su propio cromosoma el cual se transmite adherido al cromosoma de la bacteria sin ocasionarle daño alguno.

Los bacteriófagos no son todos iguales: se diferencian no solamente en el tamaño y forma sino también en modos funcionales, tales como el comportamiento de migración de bacteria a bacteria que destruye la misma bacteria. Por esto cuando se siembra un cultivo de fago sobre una cepa uniforme de bacteria en un disco de Petri, el efecto que resulta es de placas, que son los fagos multiplicados que han eliminado zonas enteras de la población de la cepa de bacteria. Ahora bien, las cepas de fago que son genéticamente diferentes producen placas de aspecto diferente y típico.

Es fácilmente comprobable que las formas de las placas es un carácter controlado genéticamente en el cromosoma viral. Con esto concluimos que también los fagos están provistos de una transmisión genética que, si mendeliano quiere decir cromosómico, debe rea-



lizarse por obra de genes que están colocados en el collar del cromosoma.

* * *

Después de haber establecido que los genes (constituído del ácido deoxiribonucleico) están colocados a lo largo del cromosoma (los cuales en todo material viviente, excluyendo bacterias y virus, están colocados en el núcleo) y que son los determinantes de los caracteres mendelianos, debemos considerar los otros casos de herencia que no se transmiten por genes cromosómicos y por lo tanto no se comportan como unidades mendelianas durante los cruzamientos y que en las páginas anteriores habíamos incluido en la herencia citoplasmática. Ya se dijo que estos ejemplos son en número menor a los que ofrece la genética mendeliana: sin embargo, si como se trata de casos heterogéneos, es preciso examinar un mayor número de estos para poder apreciar el cuadro de este fenómeno en su totalidad.

Los criterios en que se basan estos casos citoplasmáticos son varios, y pueden ser tratados en el orden siguiente:

1) *Transmisión matroclina*. Con este término se desea indicar un carácter que, en el híbrido viene de la madre, se transmite solamente a través de los gametos femeninos. Esto corresponde al hecho de que si se hacen dos cruces recíprocos, uno con el carácter en juego (llamémosle A) solamente en la madre y el otro con el carácter solamente en el padre, solo la progenie del primer tipo de cruce será A, mientras que la del segundo cruce será *non-A*.

En la planta *Epilobium hirsutum* se ha descubierto este tipo de herencia en experimentos con cepas diferentes y para cruces que obedecían a un plan especial de investigación. Si se tomaran dos cepas diferentes en un carácter, en el cual uno produce el polen y el otro la oosfera (gameto femenino) y los híbridos así formados se fecundaran con polen de la cepa paterna, y así sucesivamente por muchas generaciones, resultará una sustitución gradual de los genes de la cepa que produjo el gameto femenino. Basta recordar que en la mecánica de la meiosis y de la fecundación, el polen da solo núcleo mientras que la oosfera da tanto núcleo como citoplasma. Si repitiéramos los cruces con el mismo donador de núcleo se llegará a haber una cepa combinada, con núcleo de uno y citoplasma de otro padre. Ahora bien, si se encuentran aspectos nuevos (luego de haber completados los cruces necesarios), querrá decir que el citoplasma posee información independientemente del núcleo, o sean factores extra-cromosómicos. Los resultados encontrados en *Epilobium hirsutum* han demostrado que el citoplasma contiene capacidad hereditaria que se transmite solamente a través de él: la susodicha capacidad hereditaria del citoplasma no es muy fácil de analizar como aquella que se refiere a los genes mendelianos y por esto no permiten encon-

trarse (en este y en otros casos) organillos específicos en donde sean localizables. En su conjunto se les da el nombre de plasmon.

Otro caso importante es el llamado *petites colonies* de la levadura (Ephrussi, B., 1949, 1950, 1951) que permite una discusión aún más profunda de la naturaleza de las unidades citoplasmáticas. Este carácter (del cual se hablará más adelante) consiste en el crecimiento despacioso de las células de la levadura mutante (citoplasmático) (*Saccharomyces*) cuando están bajo condiciones de oxígeno; en condiciones anacróbicas las diferencias de crecimiento entre las mutantes y las normales no se notan. Aclaremos este punto: para utilizar el azúcar o se respira o se fermenta. La utilización de azúcar es más eficiente (se producen 4 - 5 veces más materia orgánica bajo acrobiosis que bajo anaerobiosis) cuando se usan las vías bioquímicas de la respiración que cuando no se usan. El hecho de que el mutante de levadura tenga un crecimiento lento en esas condiciones nos asegura de que hay algo irregular en su mecanismo respiratorio y nada en su mecanismo fermentativo (Tavlitzki, J., 1949). Las causas de las deficiencias del mecanismo respiratorio en la levadura mutante han sido bien estudiadas (Slonimski, P., 1949; Slanimski y Ephrussi, 1949). Resumiendo, se trata de la falta de algunas enzimas respiratorias, entre otras, las del grupo citocromas (dehidrogenasia succinica y la citocroma oxidasia). Ahora bien, la sede de tales enzimas es el mitocondrio. Podría ser que esta sede citoplasmática esté regida por algo que podría ser el ácido deoxiribonucleico-citoplasmático o un agente suyo, de las cuales anomalías funcionales y/o estructurales serían el carácter y el factor que controla, y por lo tanto la verdadera unidad hereditaria: además, podría darse que la sede del control no sea el mismo mitocondrio sino algo a él vecino.

2) *Variación y herencia en los plastidios*. Otro ejemplo típico de la herencia citoplasmática está constituído por la presencia de manchas irregulares e incoloras con zonas verdes en hojas y tallos de algunas plantas, entre las cuales contamos el Pelargonio. La causa de este fenómeno está en la presencia de células sin clorofil (los leucoplastidios) alrededor de células con plastidios normalmente verde (cloroplastidios). Siendo que los plastidios son organillos autorreproductores pueden pasar de una generación celular a otra con diferente distribución de verde y de incolor. Las células formadas solamente de leucoplastidios producirán solamente, por divisiones, colonias de células incoloras. A veces, cuando una plantita está formada de solas células con leucoplastidios, se podrá formar una planta albina, o sea con flores y gametos carentes de plastidios verdes. Es evidente que en estos casos el carácter está producido directamente de la presencia de organillos citoplasmáticos: esta variación en la herencia de los plastidios es el caso más directo de herencia citoplasmática. Consideremos brevemente la estructura de los plastidios.

Debido a la compleja forma que presenta la ultra-estructura de los plastidios es por lo menos bastante difícil generalizar sobre el comportamiento que los plastidios tienen durante la división celular. Por ejemplo, hay casos en que los plastidios se dividen antes de la división celular, mientras que hay otros casos en que se transmiten partículas muy simples que más tarde se convierten en plastidios; las observaciones conducidas con el microscopio electrónico nos inducen a pensar que la unidad citoplasmática que corresponde al gene sea en realidad responsable por la estructura de los plastidios, pero que ella no sea el plastidio mismo: se puede pensar que, aun en este caso, se encuentre en juego el ácido deoxiribonucleico, presente como ya es sabido en el citoplasma y en los plastidios. En el citoplasma este ácido no se encuentra formando polímeros en cadena (por lo que se sospecha) como aparece en los cromosomas. Se cree que la consecuencia de un ácido deoxiribonucleico en forma irregular dé lugar a una transmisión igualmente irregular y al nivel de las células somáticas solamente; la transmisión del carácter de una generación a otra será matroclina, o sea que pasa solo por el gameto femenino y en el sentido en que ya hemos discutido.

En *Clamydomonas* (alga verde y unicelular) encontramos un ejemplo de un factor colocado en el citoplasma llamado por esto gene citoplasmático. Según Sager (1960) se trata de un factor denominado Y_1 que controla (no se sabe cómo) la estructura y el color del único cloroplasto que existe en el individuo *Clamydomonas*. La mutación citoplasmática inducida con la estreptomycin cambia el cloroplasto en plastidio amarillo gradualmente a una frecuencia bastante alta. El ejemplo en *Clamydomonas* es bastante importante, porque se ha podido demostrar con suficiente precisión que todos los caracteres del cloroplasto están directamente controlados por un factor que no está en los cromosomas. Observaciones recientes (Sager, 1965) permiten concluir que en *Clamydomonas* existen varias unidades citoplasmáticas unidas entre sí como si se trataran de genes propiamente dichos. Es por este hecho que en este caso se puede hablar de plasmagenes; término este introducido por Darlington (1931) y entonces muy discutido.

4) *Partículas virales transmitidas por los gametos*. Esta es una forma de herencia que está entre la simbiosis hereditaria y la transmisión citoplasmática propiamente dicha, sin que hasta ahora se puedan indicar con exactitud los límites con las infecciones virales. Una definición bastante aceptable podría ser la de considerar como partículas citoplasmáticas todas aquellas que se multiplican obligatoriamente dentro de la célula de una cierta cepa sin ocasionarle disturbio y en manera suficientemente constante de hacer parte definitiva de las características de esa cepa en que el virus se integró originariamente. Se conocen ya algunos casos en los microorganismos; el más

conocido es el de las partículas "Killer" en algunas líneas del paramecio (Sonneborn, 1950). Estas partículas son masas citoplasmáticas provistas del ácido deoxiribonucleico que pasan durante la conjugación de dos individuos de cepas diferentes siempre que el patrimonio nuclear lo permita. Dadas las dimensiones de las susodichas partículas, algunos autores prefieren no considerarlas como virales. De todas maneras *kappa* (que es sinónimo del "Killer" aquí) muta a otros tipos tal como las unidades citoplasmáticas ya descritas (Dippell, 1950). En los casos de partículas virales entra el tipo *sigma* que produce una cierta y particular sensibilidad al CO_2 en *Drosophilae* (L'Heritier, 1958; Goldstein, 1949). Las moscas de *Drosophila* que no poseen *sigma* resisten dosis letales de CO_2 . Siendo que la transmisión de este factor es materna, se trata de herencia citoplasmática también. Con inyecciones de extractos acelulares de moscas sensibles al CO_2 se pueden transformar las resistentes en sensibles. Las moscas sensibles transmiten este fenotipo fielmente a las generaciones sucesivas. La manifestación del carácter se produce solo después de un período determinado en que el virus *sigma* cumple su ciclo de desarrollo.

Por lo tanto, se trata de un elemento que puede introducirse en plasmas a él extraños y en donde se puede multiplicar. Además, el *sigma* se inactiva con los rayos X de acuerdo con la curva de dosis - efecto típica de esos virus. El *sigma* puede también transmitirse por el gameto masculino: es por esto que se piensa que la partícula esté localizada cerca al núcleo aunque se excluye completamente que esté en los cromosomas. Debido a las investigaciones sobre la posición casi nuclear de este virus (aunque a veces el *sigma* está casi integrado, en el sentido en que se encuentra en cada núcleo o célula una partícula), parece no ser muy aceptable de que sea un verdadero ejemplo de herencia semi-mendeliana o episómica en el sentido en que se discute más adelante. Algunos autores (Wilkie, 1964) no son de esta opinión.

Se conocen otras unidades semejantes a los virus: en *Drosophila bifasciata* (Magni, 1953), en las cuales el efecto consiste en la letalidad de los cigotos XY (futuros machos) y por consiguiente la progenie consiste de hembras solamente. Lo mismo se ha encontrado en *Drosophila willistoni* (Poulson y Kawaguchi, 1963), en donde el factor hereditario es una espiroqueta y por lo tanto representa un ejemplo de simbiosis hereditaria.

De estos ejemplos se puede concluir que la contribución del citoplasma a la herencia de algunos caracteres es de naturaleza heterogénea, en algunos casos, ausente en otros, aunque esporádicamente, pero se ha encontrado. Se podría preguntar si los caracteres controlados por el citoplasma presentan un aspecto singular o si son de tipos propio, único, que los distingue de aquellos controlados por

los genes mendelianos. La respuesta a esta pregunta es negativa, dado lo encontrado en las *petites colonies* en la levadura (*Saccharomyces cerevisiae*). Este carácter tiene doble determinación: o está determinado por un ente citoplasmático que actúa sobre los mitocondrios, o por varios genes localizados en los cromosomas. En ambos casos el fenotipo es idéntico. Este doble mecanismo genético para controlar el sistema respiratorio ofrece muchos puntos de gran interés. Aquí mencionaremos uno: los factores cromosómicos y los citoplasmáticos pueden ser transportados por la misma célula. Se descubre entonces (Jakob, 1965) que hay una relación entre la manera de funcionar de estos dos mecanismos. Podríamos preguntarnos si hay alguna relación de derivación entre estos dos mecanismos; mejor dicho, si las unidades citoplasmáticas derivan de las cromosómicas o viceversa. Aún no se puede contestar a esta pregunta, pero el problema es de extrema importancia para la herencia episómica de la cual trataremos en seguida.

* * *

Hasta hace pocos años, los campos de la herencia mendeliana y de la herencia citoplasmática estaban completamente divididos por una barrera. Los fenómenos típicos para la una y para la otra, fuera de los casos raros como el descrito por Roper (1958) en *Aspergillus*, en el cual se descubrió una partícula non-mendeliana probablemente ligada a una membrana nuclear, no dejaban lugar a duda y podían ser fácilmente clasificables en una o en otra categoría. Desde hace pocos años, se han encontrado casos de factores hereditarios tanto en los cromosomas como en sede extra-cromosómica que se comportan mendelianamente o non-mendelianamente. Estas unidades, encontradas en bacterias y en algunos individuos pertenecientes a organismos superiores, no son indispensables a la vida del individuo y pueden faltar completamente; son elementos agregados que recibieron el nombre de episomas en 1960 por Jacob, Schaffer y Wollmann, y que hoy es generalmente usado. Por ejemplo, consideremos el caso del factor F en *Escherichia coli* que sirve para introducir la réplica del cromosoma de un individuo que lo contiene en otro recipiente y que no lo contiene; la presencia facultativa de este factor está en el hecho de que quien no lo tiene no le falta nada vital, simplemente cambia de donador a recipiente. Se cumple así el requisito de no ser obligatoria la presencia del episoma. El otro carácter que reconoce un episoma es su localización en la célula. Cuando está en el citoplasma se considera "infectante", o sea que puede pasar a una célula conjugante y transformarla de femenina recipiente a masculina y donadora. Cuando está en el cromosoma (y no siempre en la misma posición), deja de ser infecciosa. Se deduce que las dos fases de F son fácilmente definibles. Otro ejemplo de episoma es el dado por el bacteriófago, el cual puede ser (como ya dijimos) en fase vegetativa, fuera del cromosoma bacteriano o fuera de la misma

bacteria, en donde es capaz de sintetizar sus proteínas después de su ciclo de multiplicación, para luego lisar la bacteria hospital; o puede estar en fase de profago, flangueando el cromosoma bacteriano y reducido al solo ácido deoxiribonucleico (o sea reducido a solo cromosoma) y en un punto determinado de cromosoma. Quizá sea oportuno aclarar que todas estas características del episoma se conocen no porque se hayan visto al microscopio, sino porque los resultados experimentales nos han permitido determinar la sustancia que separa el lugar en donde se ha colocado el profago respecto a los genes conocidos a lo largo del cromosoma bacteriano.

Además de estos ejemplos de episomas (que son los más documentados y estudiados), hay otros que los asemejan en muchas características y propiedades. Por ejemplo, los llamados "elementos controlantes" en el maíz (McClintock, 1956) y los elementos que determinan los tumores melánicos en *Drosophila*. Los del maíz son unidades transmisibles que pueden faltar (típico del episoma) y que actúan modificando la expresión de los genes a ellos vecinos, causando variaciones del color en el endosperma. Estos "elementos controladores" han recibido diferentes nombres en relación a su manera de actuar: Activator, Disociador, etc.

Tienen además la singular propiedad de no presentar una posición estable en el cromosoma. A pesar de que el "elemento controlador" puede ser localizado, se nota que después de algunas generaciones cambia, salta, por decirlo así, de un lugar a otro en el mismo cromosoma o en otros cromosomas. Estos cambios de posición no son solo debidos a roturas de cromosomas, provocando translocaciones de los elementos en cuestión, sino cambios de posición extra-cromosómica que no pasan jamás al citoplasma. Debido a esta última característica, la analogía con los típicos episomas es incompleta.

Los elementos que determinan los tumores melánicos en *Drosophila* (se trata de masas de poli-indol melanina producida por células específicas o de la sangre, en el caso más general, o por células adiposas y secretoras en el caso particular de la cepa Freckled), representan un caso muy complejo. La gran mayoría de las cepas con tumores que comprenden individuos de 5 - 95% con masas melánicas (abdominales casi todas), poseen genes localizados casi siempre en un determinado cromosoma (el segundo cromosoma en *Drosophila melanogaster*).

Cuando se cruzan estas cepas con cepas sin tumores producen progenie sin tumores, pero que reaparecen en la generación sucesiva según las leyes de Mendel. Dado que los cruces recíprocos dan resultados iguales, se puede concluir que se trata de factores mendelianos. Contrariamente a lo esperado, hay casos saltuarios en que la transmisión es irregular y no explicable. Por ejemplo, después de

varias generaciones sin dar tumores, una cepa puede comenzar a producirlos para luego perder la capacidad de formarlo nuevamente. En estos casos, parece que se trata de unidades extracromosómicas. Otra característica singular en estos elementos es que si se inyecta un extracto de cepa con tumor en larvas de cepa sin tumor, se producen tumores después de varias generaciones, y esta característica se perpetúa después por varias generaciones como si se tratara de un factor tipo sigma. Además, la transmisión de este elemento se efectúa sea por gametos masculinos que por femeninos, como si se tratara de una localización extracromosómica y no citoplasmática. Parece justificado concluir que existen dos tipos de unidades capaces de provocar la producción de tumores melánicos; el uno, más potente en su expresión, es cromosómico; el otro, más penetrante y con menor expresión, es extracromosómico. Este ejemplo difiere algo del que ya vimos sobre las *petites colonies* en la levadura, porque en los tumores melánicos encontramos ambos elementos en la misma cepa. Es lógico pensar en este último caso en una interdependencia de las dos unidades. Si se pudiera dar una respuesta positiva, se tendría como hecho experimental la presencia en ambos lugares, dentro y fuera de los cromosomas, de un solo factor hereditario. Este hecho demostraría su naturaleza episómica. En los tumores melánicos esta prueba definitiva no se ha descubierto aún. Gran progreso se ha obtenido en la cepa *Freckled*. Es oportuno recordar que en esta cepa todos los individuos poseen tumores en todo el cuerpo, y además que cruzando *Freckled* (Frd) con non-Frd se obtiene siempre Frd en la primera generación. En cambio, se obtienen resultados muy modestos transmitiendo el factor por inyección de Frd a moscas sin tumores. Experimentalmente se puede demostrar que en el mismo individuo coexiste el factor cromosómico (localizado en un punto fijo del segundo cromosoma) con uno (¿o más?) factores extracromosómicos (transmisibles en ambos tipos de gametos con frecuencia igual) menos activos y que se transmiten en forma non-mendeliana fiel e indefinidamente. Este fenómeno plantea el problema de la interacción de los dos sistemas de la siguiente manera: 1) ¿hay una independencia funcional y una dependencia de origen? 2) ¿el "gene" cromosómico se deriva o no del elemento citoplasmático o viceversa? Los experimentos todavía en curso nos han servido para hacernos esta pregunta: para respondería otros experimentos serán necesarios. Formalmente, el fenómeno se puede describir como semi-mendeliano debido a los datos de las fases mendelianas y non-mendelianas que hemos resumido arriba. Para demostrar la analogía con el sistema fago-bacterio se puede apelar teóricamente a la transformación de la fase extracromosómica a la cromosómica, pero este hecho todavía no se ha revelado en la práctica. De todas maneras, hechos como estos nos sirven para demostrar que la barrera entre los dos sistemas fundamentales de la herencia no es completa. El día

en que podamos hablar de transmisión episómica en los organismos superiores, habiendo antes probado la inconsistencia del límite entre núcleo y citoplasma, se abrirán nuevas vías de investigación. Veamos especulativamente una posibilidad.

Es fundamental en la ontogenesis (en el desarrollo embrional o larval cuando existe) que las células de la primera fase del embrión sean capaces de dar origen a las células destinadas a diferentes tejidos (son las células del período de la no-diferenciación), mientras que las células de los tejidos (del período diferenciado) no pueden variar su destino embrional-diferenciado. Es también fundamental a la ontogenesis que cada tejido de cada órgano presenta aspectos propios que corresponden a la actividad de ciertos genes y no de otros; por ejemplo, los genes que controlan el color de los ojos en un insecto no pueden funcionar en el intestino o en el sistema nervioso o en los músculos, etc. Por esto se puede pensar que en ciertos órganos ciertos genes se pierdan o se inactiven. Ahora bien, la posibilidad teórica de pasar genes de la sede cromosómica a una extracromosómica menos activa podría constituir un modelo para lo que sucede durante la diferenciación histológica.

Repetimos que este modelo es de interés especulativo por el momento, pero lo hemos recordado para mostrar las ricas oportunidades que ofrece el estudio de los campos menos ortodoxos de la genética y cual sea el interés último de demostrar que la barrera entre la transmisión nuclear y la transmisión citoplasmática no es completa.

Resumen

En esta publicación el autor examina primeramente las particularidades de la transmisión cromosómica en todos los organismos (bacterias y bacteriófagos incluidos), y luego presenta las características de la herencia extracromosómica. En esta última considera la herencia matroclina, la variegación morfológica y los casos más importantes de la genética de partículas de tipo viral.

Luego de haber demostrado la heterogeneidad de la transmisión extracromosómica, el autor discute los casos de la herencia episómica o de las unidades añadidas al genotipo que sirven precisamente para indicar el paso entre la herencia cromosómica (mendeliana) y la extracromosómica (non-mendeliana). Se extiende el análisis a algunos ejemplos aún difíciles de clasificar y encontrados en los organismos superiores, que parecen demostrar la existencia de unidades episómicas en ellos.

Finalmente, el autor discute el interés especulativo que ofrecen los márgenes incompletos entre la herencia cromosómica y la extracromosómica.

Agradecimientos

El autor expresa su agradecimiento al profesor H. F. Hoenigsberg, Instituto de Genética, Universidad de los Andes (Bogotá), por su traducción del texto italiano en castellano.

Bibliografía

- BARIGOZZI, C.: Ereditarietà semimendeliana in *Drosophila* e sua relazione colla ereditarietà episomica. Atti A. G. I. VII, 9, 1962.
- BARIGOZZI, C.: Relationship between Cytoplasm and Chromosomes in the Transmission of Melanotic Tumours in *Drosophila*. Biological Organization at cellular and super-cellular level, 73, 1963.
- CAMPHBELL, A. M.: Episomes. Adv. Genetics, 11, 101.
- DARLINGTON, C. D.: Heredity, Development and Infection. Nature, 154, 164, 1944.
- DIPPEL, R. V.: Mutation of the killer cytoplasmic factor in *Paramecium aurelia*. Heredity, 4, 165, 1950.
- EPHRUSSI, B.: Nucleo-cytoplasmic Relations in micro-organisms. Clarendon Press, Oxford, 1953.
- GOLDSTEIN, L.: Contribution à l'étude de la sensibilité héréditaire au gaz carbonique chez la *Drosophila*. Mise en évidence d'une forme nouvelle du génoide. Bull. Biol. France Belg., 83: 177-188.
- JACOB, F., SCHAEFFER, P., and WOLLMAN, E. L.: Episomic Elements in Bacteria. In Microbial Genetics, University Press Cambridge, 1960.
- JAKOB, H.: Complémentation entre mutants et déficience respiratoire dans les zygotes et dans leur proche descendance. Genetics, 52, 75, 1965.
- JINKS, L. J.: Extrachromosomal Inheritance. Foundations of Modern Genetics Series, Prentice Hall, New-Jersey, 1964.
- L'HÉRITIER, PH.: The hereditary virus of *Drosophila*. Adv. Virus Res., 5, 195, 1958.
- MAGNI, G.: Il carattere sex-ratio in popolazioni naturali ed artificiali di *D. bifasciata*. Rend. Its. Lomb. Sc. Lettere, 93, 1959.
- MCCLINTOCK, B.: Intranuclear systems controlling gene action and mutation. Brookhaven Symp. Biology, 8, 58, 1956.
- ROPER, J. A.: Nuclei-Cytoplasmic Interactions in *Aspergillus nidulans*. Proc. Cold Spring Harbor Symp., 23, 141, 1958.
- SAGER, R., and RAMANIS, Z.: Recombination of Non-chromosomal Genes in *Clamydomonas*. P. N. A. S., 53, 1053, 1965.
- SLONIMSKY, P.: Action de l'acriflavine sur les levures. IV. Mode d'utilisation du glucose par les mutants "petite colonie". Ann. de l'Institut Pasteur, 76, 510-530, 1949.
- SLONIMSKY, P., and EPHRUSSI, B.: Action de l'acriflavine sur les levures. V. Le système des cytochromes des mutants "petite colonie". Ann. de l'Institut Pasteur, 77: 47-63, 1949.
- SONNEBORN, T. M.: Gene and Cytoplasm I and II. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., 29, 329, 1943.
- TAULITZKI, J.: Action de l'acriflavones sur les levures III. Ann. Inst. Pasteur, 76, 497, 1949.
- WILKIE, D.: The Cytoplasm in Heredity. Methuen & Co., London, 1964.