

Navegación del par alelomórfico

por

MIGUEL ODRIOZOLA

PROPÓSITO. Con mano temblorosa empiezo a redactar estas líneas que han de incluirse en un homenaje a D. Cruz: homenaje que, por parte de quien ahora escribe, siempre ha de resultar pobre, insuficiente. Cualquier homenaje es insuficiente de parte de quien le debe tanto, no sólo por el ejemplo clarísimo de su saber sino por el más claro aún de su vida. El convivir con un hombre excelsamente bueno entre los más buenos que uno haya tenido la dicha de tratar, es una experiencia imborrable.

Hay que dominar la emoción; si no, las líneas no se redactarían. Los trabajos de la Misión Biológica de Galicia, en lo que llamaríamos su primera época —para concretar, en su primer cuarto de siglo de existencia, de 1921 a 1946— se realizaron principalmente sobre maíz, patatas y cerdos, aunque también se sentaron firmes jalones para trabajos con otras especies. De esos tres campos de trabajo, los dos que aún se prosiguen en la Misión —maíz y cerdos— ofrecen en los métodos con que se acometieron, muy distintos como correspondía a lo distinto de los problemas, una característica común: en ambos son esenciales la disminución de vigor consecuente a la consanguinidad o el aumento de vigor consecuente a la hibridación.

La metódica de la mejora del maíz, basada en el uso del vigor híbrido, de la heterosis, fué introducida en España en 1921 por D. Cruz Gallástegui. El hecho es frecuentemente, casi iba a escribir «cómodamente», olvidado hoy día; no está de más el recordarlo. Gallástegui fué en Estados Unidos discípulo de East; y era colaborador de trabajo de Jones (quien no ha querido faltara su aportación en este número homenaje) cuando Jones, hacia 1917, cimentaba sobre su idea de los «dobles híbridos» la metódica a que me estoy refiriendo. No es extraño que la mejora del maíz por la Misión Biológica la basara desde un principio en tales métodos Gallástegui, como en ellos siguen basándose sus continuadores en ese trabajo, los hermanos Blanco González.

Los trabajos sobre cerdos en la Misión han girado alrededor de la pira consanguínea de raza Large White, fundada en 1931 y hoy la segunda en antigüedad entre las piras «cerradas» —es decir, consanguíneas— del mundo. Como en otras piras consanguíneas, la posible disminución de vigor representa aquí el problema teórico. La pira de la Misión fué fundada para resolver también un problema práctico: provisión de reproductores de una raza exótica al labrador gallego, primero, y después a toda España. Así, su planteo fué en cierto modo inverso del de esas piras consanguíneas (en Inglaterra y Estados Unidos, por ejemplo) que no habían de acometer a la vez el problema práctico. En éstas: dado un programa de consanguinidad trazado *a priori*, estudiar la disminución de vigor consecuente. En la Misión: dada la obtención de unos lechones

cuyo número —que refleja el vigor fértil de la población— ha de ser suficiente y cuyo conjunto de cualidades ha de ser tal que merezcan ser luego usados por el labrador como reproductores, estudiar el grado de consanguinidad a que puede llegarse y si el programa es compatible con el mantenimiento, a largo plazo, de una piara «cerrada» en un número fijo de verracos y cerdas de cría.

Mas no es el objeto de las presentes líneas tratar de llenar la estructura de la piara de la Misión, cuyos resultados experimentales, a causa de la peculiaridad de planteo, están sin resumir todavía. Visto que el bifronte problema de la heterosis es crucial en los trabajos más extensa y continuamente realizados en la Misión, me ha parecido natural tomar, como tema de estas líneas, la posición actual de dicho problema.

LAS EXPLICACIONES DE LA HETEROSIS. Problema tentador, a juzgar por la frecuencia con que es acometido. DOBZHANSKY (1955) discute el paralelo problema del origen de la «norma adaptiva», el genotipo de una población natural: un conjunto organizado de genotipos individuales. Al discutirlo, lo hace en términos de dos solas hipótesis, que él llamaba «la hipótesis clásica» y «la hipótesis del equilibrio». Tal simplificación le parecería excesiva a HAYMAN, que en 1960 enumeraba cinco «explicaciones usuales» de la heterosis. Luego daré razones por las que tres de estas —dominantes complementarios, acción interloci, multiplicación de efectos— pueden agruparse bajo un mismo pabellón. Las tres que así quedan vienen a ser las mismas que distinguen MULLER y FALK (1961) tras un excelente resumen histórico de la cuestión. Estos llaman «hipótesis mendeliana» e «hipótesis neoclásica» a las que se corresponden respectivamente con la clásica y la del equilibrio en Dobzhansky, mientras que para Muller y Falk el apelativo de «clásica» debe quedar reservado a la que atribuye un efecto vigorizante, por sí mismo, al encuentro de elementos dispares en la conjugación. Incidentalmente, esas tres hipótesis son las mismas que distinguía ODRIOZOLA (1945).

La más antigua hipótesis —la citada aquí en último término— es persistentemente sostenida por los representantes más característicos de la actual escuela rusa que podríamos llamar michurinista; está fuera del campo de conceptos de la Genética presente y su apoyo experimental es hoy por hoy muy precario. Por ambos motivos, queda a la orilla de la presente discusión.

En mi trabajo antes citado fundía con el remanente par otro par de hipótesis, o quizá pudiérase decir posibilidades teóricas, sobre los factores hereditarios —la «de polímeros» y la «de cruciales»— emergiendo así dos hipótesis fundidas que llamaba «teoría ro» y «teoría pi». Tal como Dobzhansky describe las dos solas hipótesis que considera, sus descripciones corresponden punto por punto a las que en mi trabajo se hacían de las teorías pi, ro.

INTERACCIÓN DIRECTA. Es frecuente leer que las dos hipótesis corresponden, respectivamente, a los campos de acción interloci e intralocus. Esta correspondencia se basa en conceptos primitivos: dos cromosomas homólogos se veían como dos vainas de guisante con el mismo número de semillas en sus alveolos. Un cierto alveolo —el tercero por ejemplo, empezando a contar desde el pedúnculo— representaba, en una u otra vaina, el locus; las semillas en él situadas eran los dos genes alelomorfos.

Ya la denominación «intralocus» resultaba ambigua, al referirse al campo de acción de no uno sino dos alveolos que pueden estar, en la interfase, muy alejados entre sí. Menos aún hoy, con los nuevos conceptos sobre la estructura y la función gobernante del cromosoma, puede dejarse pasar sin aclaraciones la correspondencia enunciada.

Con una u otra hipótesis, se trata de la interacción de genes en el campo funcional de gobierno. La primera cuestión es si esta interacción es directa, esto es, afecta a los genes mismos; o indirecta, concerniente sólo a sus productos.

Interacción directa asumía —en cierta oposición a los postulados de la Genética primitiva— la «hipótesis estructural» sobre el efecto de posición. En parte, la asumía también la hipótesis propuesta por LEWIS (1954) para explicar dicho efecto en el locus «bithorax» de *Drosophila*. Lo que en maíz BRINK (1958) llama «paramutación» es en suma el cambio de un alelo por la acción del otro y entra dentro del campo de la interacción directa.

Frente a estos hechos aisladamente observados en vegetales y animales superiores, los resultados con microorganismos no apuntan a un tipo de interacción que acaso en ellos hubiera sido más fácil apreciar. Por ejemplo, CASE y GILES (1960), dicen categóricamente que los resultados con *Neurospora* presentan como general el fenómeno de «complementación» entre mutantes, debido a acciones en el citoplasma entre productos defectivos de esos mutantes.

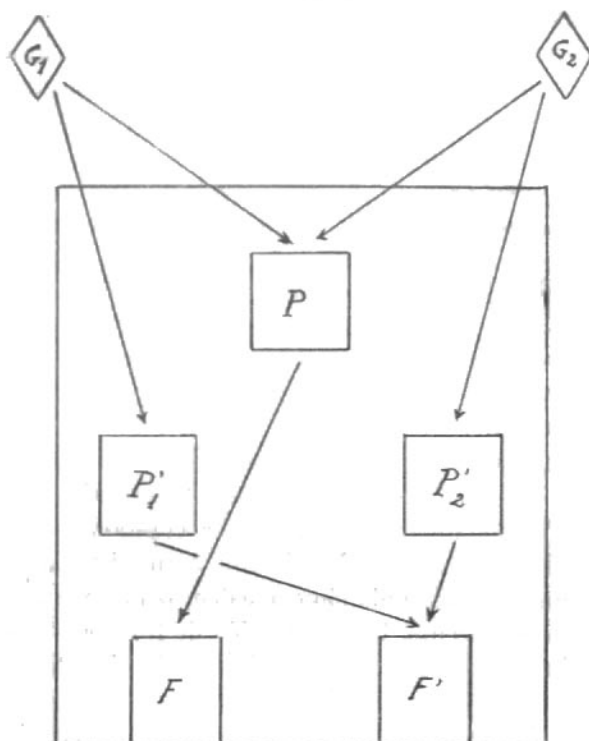
La discriminación entre interacción directa e interacción de productos primarios es delicada mientras haya de realizarse sobre lo dinámico de la función; no menos delicado es trasponer el asunto a lo estático de la estructura. En primer lugar, el producto primario podría ser una suerte de copia del gene. Esta idea poco popular durante algún tiempo ha readquirido fuerza desde que VOLKIN y ASTRACHAN (1956) descubrieron que el ácido ribonucleico (ARN) sintetizándose en *Escherichia* infectada con el bacteriófago T2 era similar —en cuanto a su composición en bases purínicas y pirimidínicas— al ácido desoxiribonucleico (ADN) del virus. La existencia de tal paralelismo en las moléculas de los dos ácidos, comprobada después en otros casos semejantes, ha movido a varios investigadores a postular que el primer paso en la síntesis de proteínas gobernada por un gene puede ser la formación de lo que GEIDUSCHEK y sus colaboradores (1961) llaman «ARN complementario» y otros investigadores han llamado «ARN mensajero» insistiendo en el carácter inestable de este producto que sería el intermedio entre el ADN de los genes y el ARN no especializado de los ribosomas.

En segundo lugar, PONTECORVO (1959) ha hecho observar que discontinuidad en la función —cistrones discretos— es compatible con la continuidad estructural que probablemente posee la molécula de ADN integrando el material genético de un cromosoma. Un efecto puede no tener adscripción discreta a un trecho cromosómico —la idea expuesta en germen por GOLDSCHMIDT en su famoso ensayo de 1920 y desarrollada progresivamente en sus libros de 1927 y 1938— pero resultar discreto en la práctica por la atenuación progresiva —llegando a lo inapreciable— cuando nos alejamos del trecho que con mayor actividad lo determina. Por otro lado, HERSKOWITZ (1961), habla de cistrones adyacentes que pueden compartir unos cuantos nucleótidos, solapándose en el aspecto estructural.

En tanto que nuevos ataques desbrozan esta selva, parece preferible —en el modo tradicional— basarse en la interacción indirecta.

Surge inmediatamente la cuestión de jerarquía en los productos emanados de los genes; genes cuyas pluralidades, por cierto, reclaman una denominación propia hasta ahora no aceptada con generalidad. En este artículo usaré la denominación «bandos de genes», derivada de la Ornitología.

INTERACCION INDIRECTA. Bosquejaré un elemental esquema de efectos (esquema I).



En el marco de la interacción indirecta representan aquí G_1 , G_2 , dos genes cualesquiera; el rectángulo mayor, el soma; los rectángulos menores, productos inmediatos de la actividad génica (tipo P) o sustancias con inmediata manifestación fenotípica (tipo F).

Pudiera pensarse que —en el marco de la interacción indirecta— sólo diferencias de grado cabe establecer, según la jerarquía primaria, secundaria, etc. de los productos.

Y lo que el esquema trata de ilustrar es la posibilidad de una diferencia de clase:

O la interacción se despliega en el campo de las acciones inmediatas de los genes. Dependerá, entonces, no sólo de la índole de aquéllas sino de la distancia entre éstos, del sistema en su disposición espacial. La manifestación final F, emana en este caso de un producto P, formado en el curso de una interacción que llamaremos «próxima».

O bien la interacción no se despliega en el campo de las acciones inmediatas de los genes; no guarda relación con la disposición espacial de éstos que, para efectos de interacción, aparecen distribuidos según un proceso estocástico. La manifestación final F' emana en este caso de los productos P'_1 , P'_2 , derivados de sendos genes y cuya interacción ha sido «remota» con relación a éstos.

La disposición de los genes al azar —en el caso de interacción remota— no excluye la posible definición de un bando de genes. Si la selección fomenta el fenotipo F', automáticamente fomenta la coincidencia de los genes G_1 , G_2 , coincidencia que tenderá a ser cada vez más frecuente. El tipo de bando así definido no tiene, empero, coherencia funcional, sino meramente estadística; lo llamaría «bando selectivo» en oposición al «bando sistemático» que se da en la interacción próxima.

Aquí se puede aludir a la distinción de WILLIAMS (1960), entre interacción «génica» y «somática», que no me parece aceptable bajo la implicación literal de ta-

les términos. La multiplicación (que Williams llama somática) entre efectos no puede, por ningún fundamental criterio, distinguirse de una acción interloci; y, como HAYMAN (1960) hace observar, una mera conversión logarítmica hace los datos propuestos por Williams —que corresponden a un efecto aditivo de alelos seguido de un efecto multiplicativo interloci— compatibles con la versión «dominancia seguida de efectos aditivos interloci».

Así, tres de las «explicaciones usuales» de la heterosis que enumera Hayman pueden reducirse a una sola, basada de hecho en la dominancia.

BANDOS LONGITUDINALES. Consideremos posibles tipos de bando sistemático. Si se acepta la disposición lineal de todos los elementos genéticos a lo largo del cromosoma, el modo más obvio es la cooperación funcional de cistrones contiguos: un sistema de cistrones sucesivos rigiendo funciones que se integran en una función de orden superior. Esto daría lugar a bandos que podemos llamar «longitudinales».

La cuestión envuelta es la de colocación —sistemática o no— de los cistrones, a lo largo del conjunto cromosómico del individuo. Colocación al azar trae ocasional vecindad de cistrones funcionalmente próximos. La cuestión es si tal vecindad, en lugar de excepción, tiende a ser una regla, obedece a un sistema.

Los ejemplos que van acumulándose pueden, o no, apuntar a la existencia de una regla. Tenemos, por de pronto, la constelación de funciones —conectadas con fases tempranas del desarrollo; en concreto: con la diferenciación de la región axial del cuerpo en su parte posterior —que en el ratón resultan gobernadas (DUNN, 1956) por tres loci vecinos *T*, *Ki*, *Fu*, de los que *T*, parece ser un cistrón de gran complejidad, en el que se distinguen unas treinta zonas unitarias de mutación. Es inevitable pensar que situaciones como ésta aparecerán, con frecuencia, cuando se intente desentrañar los procesos del desarrollo. Dunn sugiere que tal vez esa vecindad de loci se encuentre en zona heterocromática. De ser así, la clave pudiera estar en los procesos generales de síntesis de los dos ácidos nucleicos, asunto muy diferente de los bandos longitudinales. Esta posición sería grata a los que se inclinan por la mayor generalidad de la interacción remota, pensando que la integración de funciones en el desarrollo individual no tiene porqué producirse a un nivel próximo a los genes. La integración puede producirse a niveles más lejanos, no lejos de la manifestación externa del carácter, dándose «canalización en el desarrollo» (WADDINGTON, 1952).

Otro ejemplo es el de *Neurospora* donde WAGNER y sus colaboradores (1960) describen un grupo de mutantes, todos contenidos en un segmento cromosómico de no más de cuatro unidades en longitud de mapa y que controlan una secuencia de reacciones. Estas afectan a los precursores de isoleucina y valina, que en los mutantes pasan a ser del tipo alfacetónico, en lugar del betacetónico; lo cual envuelve tres etapas químicas, un cambio en colocación, una reducción y una deshidratación. En ello intervienen varias enzimas y, con arreglo a la idea corriente que adscribe a un cistrón la síntesis de una particular enzima, habría que admitir un bando de genes en el ejemplo. Y con mucho más motivo si se supone que, en ciertos casos, varios cistrones cooperan para la síntesis de una enzima.

En la hipótesis de JACOB y sus colaboradores (1960) lo que llaman un «operón» estaría formado por una sucesión de genes vecinos, de los cuales cada uno controlaría una etapa de una secuencia bioquímica (habitualmente, la estructura de una proteína sintetizada); salvo uno —el «operador»— cuya misión es la de controlar los otros genes por medio de la sensibilidad de aquél a una sustancia inhibidora.

Los autores últimamente citados trabajan principalmente con bacterias; obser-

vación no irrelevante, ya que según PONTECORVO (1959) la existencia de bandos longitudinales parece darse más bien como excepción en organismos superiores y va siendo más regular en peldaños bajos de la escala de organización, por ejemplo en *Salmonella*. Y es curioso que sea Pontecorvo, quien pone reservas a la generalidad de los bandos longitudinales.

El concepto, de manera inmediata y expresa, está en los «campos de orden superior» de GOLDSCHMIDT (1955). Pero fué de PONTECORVO (1950) la brillante idea de mirar lo que entonces se llamaba efecto de posición, no como una perturbación de la acción de un gene por la de otro, sino como una cooperación de ambas acciones; con la lógica consecuencia sobre la selección natural.

En 1956, PONTECORVO encuentra «insostenible» la extensión de esta idea de buena cooperación a cistrones vecinos que controlasen etapas sucesivas de una reacción basada en limitadas existencias de sustrato.

Efecto de posición, en el sentido más amplio, es lo mismo que se ha llamado aquí interacción próxima, efecto de los bandos sistemáticos. Históricamente, empero, efecto de posición empezó aludiendo a una cosa más limitada, correspondiente al efecto de nuestros bandos longitudinales. Las reservas de Pontecorvo sobre la generalidad de éstos harían pensar que muchos fenómenos atribuidos al efecto de posición pueden ser debidos a lo complejos que ciertos cistrones van resultando, ya que cada uno envuelve un gran número de nucleótidos. Con frecuencia, unos cuantos de éstos representan el «sitio» de un mutante, que hace cambiar la función al cambiar uno de sus elementos; todos los nucleóticos del cistrón contribuyen al resultado.

Si se siguen y completan las ideas de GABRIEL (1960), al contemplar los seres vivos según su escala de organización cabe apreciar una escala paralela en la especialización genética. Se comenzaría por el citoplasma encargado de todas las funciones de gobierno: peldaño que por ahora resulta más bien hipotético que ilustrado por ejemplos vivos bien descritos, con excepción —si se toma el ARN como representación del citoplasma— de muchos virus vegetales y algunos animales de los más simples, tales como los que en el intento de clasificación de ANDREWES y sus colaboradores (1961) entran en el grupo de «nanivirus». El siguiente peldaño estaría representado por un genomio separado del citoplasma e integrado por gran número de cistrones, tal vez solapados en lo estructural y cada uno con papel poco importante en el conjunto: así la función genética queda encomendada a un órgano que aparece poco diferenciado, tanto por su estilo algo difuso de gobierno como por también realizar tal vez —como han sugerido varios autores— funciones generales («metabolismo de rutina») que en peldaños más altos son delegadas al citoplasma. En fin, el peldaño más alto sería el que corresponde a la oligogenia: hay una concentración de funciones de gobierno en relativamente pocos y bien separados segmentos cromosómicos, cada uno de los cuales asume un gran papel.

Estas ideas, no imponen de por sí los bandos longitudinales. La especialización en los peldaños altos puede no basarse en largos segmentos sino en meros cistrones, si bien de considerable complejidad; o bien en bandos de otro tipo que el longitudinal.

El concepto de bando longitudinal procede de admitir una disposición lineal en los elementos genéticos. A admitirla se inclina la mayoría de los autores; pero el hecho dista mucho de estar totalmente probado. Una disposición ramificada en ciertos tramos genéticos es considerada posible —esto es, no excluida por los datos actuales— por BENZER (1959) refiriéndose al virus bacterial T4. Ahora bien, el propio BENZER

(1961), ha disecado un pequeño trecho de este fago —los dos cistrones— de la región *rII*— en 47 segmentos, por medio de deleciones solapadas. Si alguna rama existe —escribe— no puede ser mayor que uno de estos segmentos.

En virus bacteriales, las observaciones presentes apuntan a que el aparato genético se compone de tal vez 4 moléculas de ADN formando haz; en ciertas bacterias como *Escherichia*, el haz de un «grupo de 1 gazon» parece componerse de 8 moléculas; al paso que, en organismos superiores, la norma parece ser un haz de 64 moléculas por cromosoma (en profase). Esta creciente politenia cuando se asciende en la escala de organización tiene una repercusión sobre la hipótesis de lo lineal. La idea es suponer que esas 64 moléculas son semejantes entre sí y no ramificadas, formando un haz simple; pero cuando este haz —que esquemáticamente dibujan TAYLOR y sus colaboradores (1957), dándole aspecto comparable al de un tubo de goma helicoidal— es desenrollado y extendido sobre el plano, se comprende lo difícil que, en campo tan ancho, sería probar la ausencia de toda ramificación en las moléculas que lo integran.

OTROS BANDOS SISTEMATICOS. Las posibilidades envueltas en la ramificación, abren paso a tipos de vecindad distintos que los de «cola con cabeza». Una yuxtaposición lateral de cromosomas puede ser base de bandos que aquí vamos a llamar «transversales». Su modalidad mejor conocida es el apareamiento de cromosomas homólogos, sea meiótico o somático. Pero conviene recoger una sugestión de Pollister (citada por PONTECORVO, (1959).

Aunque hoy se considera muy improbable que los cromosomas, como entidades estructurales, puedan desaparecer durante la interfase, se conoce aun muy poco de su disposición estructural y posiciones, durante ella. La importancia del tema, en relación con bandos sistemáticos de vecindad, viene de ser probable que los genes, en cuanto a sus funciones de gobierno, desplieguen gran actividad durante la interfase.

Pollister sugiere la posibilidad de un sistema en la distribución de los cromosomas durante la interfase. Dentro de ese sistema puede haber un plegado y regiones de yuxtaposición lateral que, para distinguirla del apareamiento propiamente dicho, se ha llamado «ectópica»; todo ello, tanto entre trechos no contiguos de un cromosoma como entre cromosomas homólogos o no. Cabría incluso concebir un plegado (o yuxtaposición) repetido a lo largo de la hélice. Así, segmentos poco próximos en el cromosoma o pertenecientes a cromosomas no homólogos podrían encontrarse en vecindad, con las consiguientes oportunidades de interacción próxima.

Los bandos transversales, como los longitudinales, presuponen vecindad de los genes componentes. Se pueden concebir genes unidos por otras relaciones que las de inmediata proximidad; concepción bien natural en biólogos que a cada momento están viendo —por ejemplo— el organismo animal, conjunto de regulaciones menos inmediatas que las que son la regla en el organismo vegetal.

«Gene de regulación» es, precisamente, la palabra con la que JACOB y MONOD (1959), designan un tipo de gen, productor de una substancia inhibidora, a la cual es sensible un operador. El regulador no tendría porqué estar en inmediata proximidad con los genes del operón; su función es esencialmente la misma que la del llamado «supresor» por otros autores; y ya PONTECORVO (1959), hizo observar que la distribución espacial de los supresores en el genomio parece ser independiente de la de las secciones de éste cuya acción inhiben aquéllos.

El entronque de la regulación a distancia puede hallarse en el trabajo de MCLINTOCK (1951) con maíz. Esos elementos que describe —«elementos controladores» los ha llamado en 1956— y que al cambiar de posición en el genomio alteran

su modo de influir en la acción de otros genes, son sin duda los «enlaces» que uno puede hallar en una pluralidad guerrera, como coordinación alternativa a la que resulta de la mera proximidad de apretadas filas de soldados. En nuestra terminología podemos llamar bandos «emisariales» a los que pivotan sobre tales elementos de enlace.

McClintock relaciona sus descubrimientos con la plasticidad de los procesos de diferenciación. Y se comprende. Un genoma, invariable tal vez, podía gobernar a lo largo de la vida del individuo procesos muy distintos, al ir variando el medio somático con el que se enfrenta. Pero es fundamental el «tal vez»: este panorama está sobrevolado por la segregación somática y la mitosis diferencial, por todas esas nubes de la variación génica intra-individuo a las que miraba, fascinado, HUSKINS (1948); entre las que se internó HENKE (1947), al establecer su «principio de compensación» en la formación de las alas de *Ephesia*, desarrollado luego en los resultados experimentales de POHLEY (1953) y de LIPP (1959).

Por si fuera poco esa posible variabilidad génica intra-individuo que mana de la recombinación, he ahí la mutabilidad de los «genes lábiles» que, ya descritos en *Antirrhinum* por BAUR (1926), considera STUBBE (1953) y más recientemente NUPFER (1961), esta vez en maíz; para McClintock, otra investigadora del maíz, estaba guardado el exhibirnos cómo las aventuras mitóticas de los elementos de enlace van dejando un rastro de mutaciones somáticas y germinales.

Todavía, en la comparación bélica, cabe coordinar una tropa sin enlaces personales: mediante señales a distancia. Se puede imaginar, junto a los longitudinales, transversales y emisariales, un cuarto tipo de bandos sistemáticos: los «teleicos».

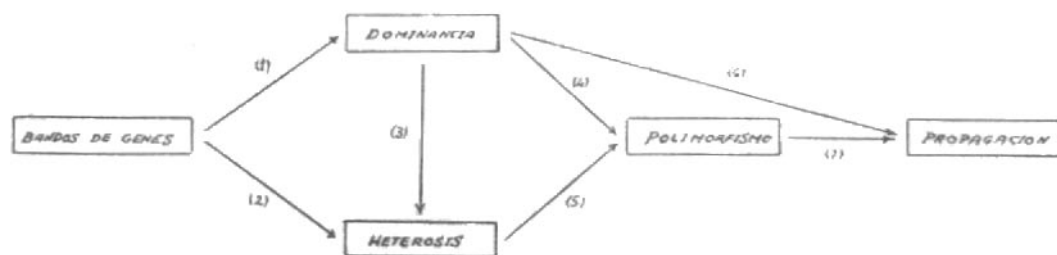
LA TRANSMISION HEREDITARIA. El problema de las pluralidades o bandos de genes, arranque de las dos hipótesis rivales sobre la heterosis, se ha considerado, en los párrafos anteriores, exclusivamente en un ámbito: la función gobernante adscribible a una zona operativa —el cistrón— que a su vez corresponde a una entidad estructural —el gene—. Este no es el único ámbito posible y tal visión del problema resulta parcial.

Las entidades hereditarias son alterables, en ciertas circunstancias, por la acción del medio; y las unidades de esa alteración —mutación— no parecen coincidir con las de gobierno. Pero al menos se ha llegado, en microorganismos, a un tanteo de integración de las zonas unitarias de mutación en los cistrónes o zonas unitarias de gobierno.

En cambio no se consigue, ni aproximadamente, encajar el así integrado sistema en otro ámbito fundamental; el de la formación de las entidades hereditarias. Esta formación comprende dos procesos —replicación de entidades antiguas; recombinación que da lugar a otras nuevas— que parecen ir íntimamente unidos.

Ni que decir tiene que la unidad en tales procesos es la unidad de transmisión hereditaria. La Genética primitiva dio por sentado que coincidía con la unidad de gobierno. Al fallar tal postulado, cada vez que se hable de bandos de genes habrá que precisar si se trata de unidades de transmisión o de unidades de gobierno.

Las dos teorías sobre heterosis pueden situarse en un espacio más amplio, que voy a intentar abarcar en el esquema II. Este parte de «bandos de genes» y reclama, por tanto, las precisiones a que se acaba de aludir. Aquí van a ser precedidas por breves aclaraciones sobre el resto del esquema.



En este esquema el fenómeno final es la propagación, lo que modernamente —si con dudosa propiedad en cuanto al significado literal del término— suelen llamar *fitness* los escritores de lengua inglesa: el vigor fértil de la población, reflejándose en el aumento de la misma. La particularidad del esquema es que tal fenómeno final ocasiona un aumento en generalidad de la cadena de fenómenos. Esto es lo que se implica cuando —en términos estadísticos— se dice que la selección natural favorece, por ejemplo, la dominancia. Es una explicación «para ir tirando», que no exime de la aspiración a describir las flechas funcionales que el esquema refleja. Así, al revés de lo que con carácter general proclaman CHURCHMAN, ACKOFF y ARNOFF (1957) la progresión, en la presente Biología, es más bien de los modelos simbólicos hacia los icónicos.

En el esquema se han numerado las siete flechas funcionales. FISHER, en su libro de 1930, describió con su inimitable estilo las (4), (5) y (6). Los pasajes en cuestión (advirtiendo que las páginas se refieren a la edición americana de 1958, más accesible que la, agotada mucho ha, edición primitiva) están en la pág. 74, las páginas 114 - 115 y la pág. 122, respectivamente para las flechas (4), (5) y (6). En cuanto a la flecha (7), lo concerniente a ella se encuentra en otro trabajo de FISHER (1958) que desarrolla ideas publicadas por él mismo en 1934.

Las flechas (2) y (3) corresponden, respectivamente, a las dos hipótesis sobre la heterosis que se han venido considerando; y, en el esquema, (3) a través de (1), viene a partir, como la (2), de los bandos de genes. El argumento referente a la flecha (3), está ya, en lo esencial, en el trabajo de BRUCE (1910) aunque un importante aspecto —el papel que puede jugar la ligazón— no fué establecido hasta que lo hizo JONES (1917).

Veamos ahora qué bandos de genes son los que dan lugar a las flechas (1) y (2) y por tanto a las dos hipótesis sobre la heterosis (que en lo que sigue llamaré, para abreviar, «de dominancia» y «de superdominancia»). En cuanto a la hipótesis de superdominancia, la respuesta es neta: la heterosis queda directamente adscrita a la heterozigosis y, por tanto, a una cierta modalidad de bando de gobierno. Menos sencilla es la respuesta en el caso de la hipótesis de dominancia.

La flecha (1) está razonada en el Capítulo III del libro de FISHER (1930). Por aquellos años no se concebía una distinción entre la unidad genética de gobierno y la de transmisión hereditaria; ni otras distinciones en que se ha basado aquí la clasificación de los bandos de gobierno. Los razonamientos de Fisher se aplican a unidades de transmisión —concretamente, de *crossinóver*— y desembocan en la formación de bandos del tipo que se ha llamado aquí selectivo dentro de los no funcionales. Cierto que los razonamientos que establecen la flecha (3) en su variante de ligazón implican el fomento de bandos que, por hallarse contenidos en un mismo cromosoma, representan ya un sistema espacial y, si la ligazón es muy estrecha, casi un bando longitudinal. Pero aparte del «casi», no se puede llamar longitudinal —en el sentido aquí empleado— a un bando establecido sobre ideas de mera transmisión hereditaria.

Antes de buscar la salida de este encierro, no hay más remedio que decir algo de un par de banderillas que quedó tremolando, cuando antes se clavó al sesgo.

REPLICACION Y RECOMBINACION. Estos dos procesos, se escribió al pasar, parecen ir íntimamente unidos. Ahora bien, para el proceso clásico de recombinación —el crosinóver— no ha sido demostrada la índole obligada de tal unión. Los fundamentos del crosinóver están ahora bajo un cruce de fuegos. Para SHULT y LINDGREN (1957), tales fundamentos se tambalean con la persistencia de observaciones señalando el carácter politénico del cromosoma; consecuencia no admitida por WEINSTEIN (1958).

Crosinóver es un proceso de recombinación que cae bajo la rúbrica de «rotura y remiendo». Radicalmente distinto es el proceso de «copia libre», cuya importancia en microorganismos parece cada vez mayor y que podría explicar los fenómenos de recombinación no recíproca —llamada a veces «conversión»— ocasionalmente descritos en macroorganismos. Este proceso sí que es inherente a la replicación. Copia libre es la traducción que he adoptado para *copy choice* y, como la expresión inglesa primero usada por LEDERBERG (1955), sugiere elementos estocásticos en la elección. Tal vez no puros: puede el futuro descubrirnos sistemas por los que, en trance de neoformación, una hélice se va moldeando un trecho sobre una, otro trecho sobre otra, de las dos —en el caso de fagos, varias— hélices «antiguas» en presencia.

Un nuevo tipo de bando de genes —entre los que hemos llamado de transmisión hereditaria— emergería de tales sistemas. Y tan sistemáticos bandos de transmisión podría haber, como los hay de gobierno. Así, cuando nos sorprende —bajo la doble idea primitiva de una disposición de genes al azar y de una recombinación del todo libre— cómo dos cerdas nacidas en una camada son tan diferentes a veces, podemos buscar una explicación en la oligogenia; más una explicación alternativa brotaría si se descubren, en animales superiores, fenómenos y sistemas análogos a los fenómenos ya descubiertos en microorganismos y a los sistemas que tras ellos tal vez se ocultan.

EL PAR DE ALELÓMORFOS. Los bandos de genes de donde parte la flecha (2) son de gobierno. Y la flecha (1) según el razonamiento de Fisher habría de arrancar de bandos de transmisión. Pero, ¿son éstos los únicos necesarios a tal razonamiento? La flecha en cuestión termina en la dominancia. Y ¿qué es la dominancia sino una manifestación, —otra es la superdominancia— del fenómeno de interacción de dos alelómorfos?

Así, pues, los bandos de genes de donde parte la flecha (1), son de dos tipos, de transmisión y de gobierno; y los que son de gobierno resultan precisamente los mismos de donde parte la flecha (2). Si bien el origen de la heterosis es concebido de modo muy diferente en las trayectorias de una y otra flecha.

Miremos más de cerca los bandos comunes a las dos teorías: Los de gobierno correspondientes a la interacción de alelómorfos. La pregunta inmediata es si podemos considerarlos como bandos sistemáticos; o sea, si tal interacción es próxima.

La respuesta, en el terreno experimental, ha de ser categórica. La importancia y frecuencia de la interacción de alelómorfos descartan que pueda entrar en el marco estadístico de la remota. No se trata sólo de la interacción de alelómorfos diferentes —de la que dominancia es el mejor conocido ejemplo— sino incluso de la interacción de alelómorfos similares —patentizada por observaciones de monoplóides donde la manifestación del carácter es distinta que en el diploide homocigótico—.

A pesar de que tal interacción ha sido básica para la Genética desde su cuna; a pesar de que mucha gente sigue todavía poniendo a la dominancia el rótulo de «1.^a ley de Mendel», en la literatura contemporánea no hay muchos signos de interés en estudiar el bando formado por dos alelomorfos —más de dos, por supuesto, en la poliploidía— como el bando sistemático que, funcionalmente, no tiene más remedio que ser.

Entre las imaginables posiciones relativas de esos dos genes, hay una que es básica cuando la reproducción se basa en la meiosis: el presunto apareamiento de aquéllos al ocurrir la sinapsis de los cromosomas homólogos. Se ha pensado tal vez que este fenómeno es de tanta importancia para la transmisión hereditaria como escasa para el gobierno; que, al desdeñar ese posible bando transversal, no había que volver a pensar en el asunto. La meiosis, en suma, ha podido hacer aquí el papel de una cortina de humo.

Este naipe —el dos de bastos— cabe jugarlo de más maneras. Se dan casos de sinapsis en células somáticas y ello ocurre con toda regularidad en *Drosophila*. Puede ser importante, durante la interfase, la yuxtaposición ectópica (en células somáticas más bien que germinales) y darse de preferencia entre alelomorfos. Sobre todo, yuxtaposición lateral —sináptica o ectópica— no es la sola posibilidad interesante.

Apareamiento preciso de alelomorfos parece ser un requisito para la normal transmisión hereditaria. Nada indica que lo sea para el normal gobierno. Estudios de mutantes en los loci *W* y *Sl* en el ratón han probado que las células germinales se forman al principio de la vida del embrión, y sus descendientes mitóticos persisten en el adulto hasta la madurez. Si las fuerzas que relacionan a los alelomorfos y los hacen aparearse existen tan al principio del ciclo vital, bien pueden comparables fuerzas determinar su cooperación para el gobierno en células somáticas, con o sin yuxtaposición.

Cooperación sin yuxtaposición presupone un bando bien del tipo emisarial, bien del teleico, es decir, con o sin elementos de enlace. No hay que perder de vista la complicación politénica, especialmente en organismos superiores con sus 64 moléculas por cromosoma, aunque se supongan iguales entre sí y aunque se resuelva la dificultad de la posible mutación en una sola molécula. En el mar revuelto de la interfase, de no mantenerse juntas las barcas de los dos alelomorfos, buenos enlaces o señales han de tener para que los productos primarios de aquéllas se «encuentren», realizándose la cooperación. Problemas de éstos parecen preocupar a STEFFENSEN (1959) cuando reconoce nuestra gran ignorancia en la cosa; no se sabe siquiera si las estructuras alelomórficas son de la misma «especie molecular». Desde tan débiles bases, no cabe avanzar más en la conjetura, hacia las posiciones y relaciones —en las células somáticas— del par.

SILOGISMO. No se podrá, en 1961, avanzar más en esa conjetura; en cambio es bien llegada la hora de poner «el dos de bastos» en relación con la idea de PONTECORVO (1950), que antes llamé brillante y que no ha sido explotada como merece, no ya por genetistas en general, sino ni siquiera por él mismo. Tal vez porque la expuso para el efecto de posición con su significación restringida, hoy poco grata para ese autor. Cabría extenderla así: la cooperación, de distintas funciones, a que da lugar el gobierno de ellas por un bando sistemático *de cualquier clase*, es favorable al organismo individual y, a la larga, a la propágación de su población.

Una vez confrontadas las dos premisas, la conclusión brota sola. Si los bandos sistemáticos de gobierno representan ventaja y el par de alelomorfos es un bando sistemático de gobierno, ha de representar ventaja. Y es natural que la cooperación de fun-

ciones resulte más potente cuando las dos funciones son diferentes: en el heterocigoto.

Tal es la formulación que hoy puede darse a la flecha (2), conteniendo el razonamiento de la heterosis mediante la hipótesis de superdominancia.

LA DISCRIMINACION EXPERIMENTAL. Un aspecto se estará echando de menos: la posible discriminación experimental entre las dos hipótesis.

La demostración indubitable de heterosis frecuente por la sola acción de un par demostraría a la vez la hipótesis de superdominancia. Algunos resultados apuntan en tal dirección. MUKAI y BURDICK (1959) probaron en dos distintos «ambientes genéticos», heterosis adscribible a la simple dosis del letal $l(2) 55 i$, contenido en el segundo cromosoma de *Drosophila melanogaster*. La heterosis ha resultado referible a mayor fecundidad en las hembras heterocigóticas.

Siendo tan difícil, hoy por hoy, aislar de modo neto la acción desencadenada por un par de alelomorfos —descartar, ante todo, el que se trate de dos cortos segmentos homólogos abarcando varios cistrones— no se puede esperar una demostración frecuente de tal tipo de efectos.

Hay otro criterio discriminante. Dos genes cualesquiera podrán, o no, tener acciones tales que les permitan cooperar; pe o dos alelomorfos se encuentran normalmente en ese caso. Así la hipótesis de superdominancia, en su forma más pura, no requiere una selección previa a la heterosis.

Por el contrario, la hipótesis de dominancia requiere, no sólo —como la otra— el bando de gobierno, sistemático, de dos alelomorfos, sino unos bandos de transmisión que la hipótesis no describe como sistemáticos sino como selectivos; la hipótesis, por tanto, requiere una selección previa a la heterosis.

Los experimentos realizados por WALLACE (1959) con *Drosophila melanogaster* parecían demostrar, en ciertos casos, heterosis sin selección previa. Pero, como FALK (1961) detalla, hay aspectos en el planteo de aquellos experimentos que los hacen poco concluyentes. Para vencer estas diferencias MULLER y FALK (1961) han planteado con esa misma especie una serie de experimentos de técnica refinadísima, consistiendo en esencia, como los de Wallace, en la comparación de un cromosoma expuesto a los rayos X con uno no irradiado, quedando el homólogo sin irradiar en ambos casos. Las condiciones del experimento de Falk, que como parte de la serie citada ha sido ya publicado, trataban de impedir toda selección. Los resultados, con tendencia —si bien débilmente significativa— a menor propagación en los contingentes con cromosoma irradiado, ciertamente no sostienen la hipótesis de superdominancia.

Por el contrario BONNIER (1961), también con *Drosophila melanogaster*, obtuvo resultados que indican clara heterosis en los híbridos entre poblaciones no emparentadas, difícil de atribuir a selección.

BONNIER y JONSSON (1957), habían estudiado los efectos de exposición a los rayos X en el segundo cromosoma de esa misma especie. Se trataba de apreciar los efectos perjudiciales, clasificando las estirpes irradiadas en vitales, subvitales, semiletales y letales con arreglo a los criterios establecidos por HADORN (1949). Es curioso que la proporción de subvitales fué mucho menor en los experimentos de Bonnier y Jonsson que, en los realizados por KAUFER (1953). Los experimentadores suecos atribuyen tal resultado a que ellos limitaron la irradiación al segundo cromosoma, eliminando interacciones consecuentes a la irradiación de otros cromosomas.

La técnica de irradiación de cromosomas permite gran refinamiento y nada tiene de extraño que, en el caso de Muller y de Wallace, la discordia sobre el origen de la

heterosis esté siendo ventilada sobre ese campo técnico. Al mismo tiempo, tal preferencia es reveladora en cuanto a las actitudes teóricas.

Si la irradiación, las mutaciones que provoca, resulta, o no, en general, dañosa en lo genético: esto es lo que en el fondo preocupa a los investigadores. Perfilase, tras la hipótesis de dominancia, la concepción mulleriana de las mutaciones hipomórficas; tras la de superdominancia, la concepción timofeéfica de las mutaciones neomórficas.

En este antagonismo de actitud ante las mutaciones al que me referí en el capítulo X de un libro (ODRIOZOLA, 1951) radica la dificultad de reconciliación entre las dos teorías sobre heterosis, pese a las protestas de coexistencia pacífica que suelen hacer los respectivos partidarios.

DOS CONCEPTOS DE LA MUTACION. Y a esas dos actitudes ante el efecto de la mutación se podría encontrar otra correspondencia, basada en dos conceptos de aquélla.

La generalidad del hipomorfo se adapta como un guante al concepto de la mutación como un suceso ante todo físico; una herida de flecha impredecible, azarosa: el concepto del *Treffer*.

En el momento presente se extiende cada vez más el concepto de la mutación como una reacción entre el mutágeno —que puede estar en el medio somático o en el medio exterior, entre quienes WADDINGTON (1957) va borrando las fronteras— y el cromosoma. Flechazo, también, aquí; pero en el otro sentido: el de que cada cual se enamora, precisamente, de quien puede inspirarle amor. En este panorama, cada variante de la reacción es un potencial neomorfo.

En su trabajo presentado al Congreso de Genética en Ithaca, TIMOFEEFF-RESSOVSKY (1932), describió de mano maestra las «mutaciones del gene en diferentes direcciones» y anticipó el concepto de la mutación como reacción entre moléculas. A casi treinta años de distancia, resulta interesante un pequeño diálogo, parte del coloquio que siguió al trabajo de FREESE, presentado en 1959 al Symposium de Biología en Brookhaven. Como remate del presente escrito voy a permitirme copiar, en su texto original, ese diálogo entre Crick y Freese:

CRICK: In one of your sites of spontaneous mutation, the mutants show different reversion rates which fall into three classes. My question is, can these three classes be induced to revert in a special way?

FREESE: There are three mutants of different spontaneous reversion indices at seemingly the same genetic site; one of them could be induced to revert and the two others could not. This agrees with the picture that each nucleotide pair can exist in four different states with respect to its neighbors, three of them being mutant in this case.

R E F E R E N C I A S

- ANDREWES, C. H., F. M. BURNET, J. F. ENDERS, S. GARD, G. K. HIRST, N. M. KAPLAN y V. M. ZHDANOV, 1961: Taxonomy of viruses infecting vertebrates: present knowledge and ignorance. *Virology*, 15: 52.
- BAUR, E. 1926: Untersuchungen ueber Faktormutationen. I. *Antirrhinum majus* mut. phantastica. *Z.L.A.V.*, 41: 47.
- BENZER, S., 1959: On the topology of the genetic fine structure. *Proc. nat. Acad. Sci., Wash.*, 45: 1607.
- BENZER, S., 1961: On the topography of the genetic fine structure. *Proc. nat. Acad. Sci., Wash.*, 47: 403.
- BONNIER, Gert, 1961: Experiments on hybrid superiority in *Drosophila melanogaster*. I. Egg laying capacity and larval survival. *Genetics*, 46: 9.
- BONNIER, Gert y Ulla B. JONSSON, 1957: Studies on X-ray induced detrimental in the second chromosome of *Drosophila melanogaster*. *Hereditas*, 43: 441.
- BRINK, R. A., 1958: Paramutation at the *R* locus in maize. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 23: 379.
- BRUCE, A. B., 1910: The Mendelian theory of heredity and the augmentation of vigor. *Science*, 32: 627.
- CASE, Mary E. y Norman H. GILES, 1960: Comparative complementation and genetic maps of the *pan-2* locus in *Neurospora crassa*. *Proc. nat. Acad. Sci., Wash.*, 46: 659.
- CHURCHMAN, C. W., R. L. ACKOFF y E. L. ARNOFF, 1957: *Introduction to Operations Research*. Wiley, Nueva York.
- DOBZHANSKY, Th., 1955: A review of some fundamental concepts and problems of population genetics. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 20: 1.
- DUNN, L. C., 1956: Analysis of a complex gene in the house mouse. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 21: 187.
- FALK, Raphael, 1961: Are induced mutations in *Drosophila* overdominant? II. Experimental results. *Genetics*, 46: 737.
- FISHER, R. A., 1930: *The Genetical Theory of Natural Selection*. Clarendon Press, Oxford.
- FISHER, R. A., 1934: Randomization, and an old enigma of card play. *Math. Gaz.*, 18: 294.
- FISHER, R. A., 1958: Polymorphism and natural selection. *J. Ecol.*, 46: 289.
- FREESE, E., 1959: On the molecular explanation of spontaneous and induced mutations. *Brookhaven Symp. Biol.*, 12: 63.
- GABRIEL, M. L., 1960: Primitive genetic mechanisms and the origin of chromosomes. *Amer. Nat.*, 94: 257.
- GEIDUSCHEK, E. P., T. NAKAMOTO y S.B. WEISS, 1961: The enzymatic synthesis of RNA: Complementary interaction with DNA. *Proc. nat. Acad. Sci., Wash.*, 47: 1405.
- GOLDSCHMIDT, R. B., 1920: *Die quantitativen Grundlagen von Vererbung und Artbildung*. Vort. u. Aufs. ueber Entwicklungsmechanik, H. 24. Springer, Berlin.
- GOLDSCHMIDT, R. B., 1927: *Physiologische Theorie der Vererbung*. Springer, Berlin.

- GOLDSCHMIDT, R. B., 1938: *Physiological Genetics*. McGraw-Hill, Nueva York.
- GOLDSCHMIDT, R. B., 1955: *Theoretical Genetics*. Univ. Calif. Press., Berkeley y Los Angeles.
- HADORN, E., 1949: Begriffe und Termini zur Systematik der Letalfaktoren. Arch. d. Jul. Klaus-Stiftung, 24: 105.
- HAYMAN, B. I., 1960: Heterosis and quantitative inheritance. *Heredity*, 15: 324.
- HENKE, K., 1947: Einfache Grundvorgaenge in der tierischen Entwicklung. I. Naturwiss., 34: 149.
- HERSKOWITZ, I. H., 1961: The hypothesis of nucleotide sharing by adjacent functional units of DNA (Abstract). *Genetics*, 46: 870.
- HUSKINS, C. L., 1948: Segregation and reduction in somatic tissues. I. Initial observations on *Allium cepa*. *J. Hered.*, 39: 311.
- JACOB, F. y J. MONOD, 1959: Gènes de structure et gènes de régulation dans la biosynthèse des protéines. *CR Acad. Sci., Paris*, 249: 1282.
- JACOB, F., D. PERRIN, C. SANCHEZ y J. MONOD, 1960: L'opéron: groupe de gènes á expression coordonnée pr un opérateur. *CR. Acad. Sci., Paris*, 250: 1727.
- JONES, D. F., 1917: Dominance of linked factors as a means of accounting for heterosis. *Genetics*, 2: 466.
- KÄFER, Etta, 1953: Vitalitätsmutationen, ausegeloest durch roentgenstrahlen bei *Drosophila melanogaster*. *Z. I. A. V.*, 84: 508.
- LEDERBERG, J., 1955: Recombination mechanisms in bacteria. *J. Cellular Comp. Physiol.*, 45, Suppl. 2: 75.
- LEWIS, E. B., 1954: The theory and application of a new method of detecting chromosomal rearrangements in *Drosophila melanogaster*. *Amer. Nat.*, 88: 225.
- LIPP, Christine, 1959: Cytologische Untersuchungen zum Komposationsprinzip nach Henke am Fluegel von *Ephestia kuehniella*. *Z. Biol. Zbl.*, 78: 1.
- McCLINTOCK, Barbara, 1951: Chromosome organization and genic expression. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 16: 13.
- McCLINTOCK, Barbara, 1956: Controlling elements and the gene. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 21: 197.
- MUKAI, Terumi y A. B. BURDICK, 1960: Concerning equilibria of heterotic lethals in random mating populations with particular reference to *l(2) 55i* in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 45: 1581.
- MULLER, H. J. y Raphael FALK, 1961: Are induced mutations in *Drosophila* over-dominant? I. Experimental design. *Genetics*, 46: 727.
- NUFFER, M. G., 1961: Mutation studies at the *A₁* locus in maize. I. A mutable allele controlled by Dt. *Genetics*, 46: 625.
- ODRIOZOLA, M., 1945: Estudios en el cebadero de Porriño: I. Alrededor de una pira cerrada. *Bol. Inst. Invest. Agron., Madrid*, 12: 9.
- ODRIOZOLA, M., 1951: *A los colores del caballo*. Sind. Nac. Ganadería, Madrid.
- POHLEY, H. J., 1953: Untersuchungen ueber differentielle Zellteilungen und somatische Mutationen am Schuppenkleid de Mehlmotte *Ephestia kuehnieella*. *Z. Biol. Zbl.*, 72: 577.
- PONTECORVO, G., 1950: New fields in the biochemical genetics of micro-organisms. *Biochem. Soc. Symp.*, 4: 40.

- PONTECORVO, G., 1956: Allelism. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 21: 171.
- PONTECORVO, G., 1959: *Trends in Genetic Analysis*. Oxford Univ. Press.
- SHULT., E. E. y LINDEGREN, C. C., 1958: Orthoorientation: a new tool for genetical analysis. *Genetica*, 29: 58.
- STEFFENSEN, D., 1959: A comparative view of the chromosome. Brookhaven Symp. Biol., 12: 103.
- STUBBE, H., 1954: Ueber mutable Gene bei *Antirrhinum maus*. Proc. IX Int. Congr. Genet. (Caryologia Suppl.), 1: 218.
- TAYLOR, J. H., P. S. WOODS y W. HUGHES, 1957: The organization and duplication of chromosomes as revealed by autoradiographic studies using tritium-labeled thymidine. Proc. nat. Acad. Sci., Wash., 43: 122.
- TIMOFEEFF-RESSOVSKY, N. W., 1932: Mutations of the gene in different directions. Proc. VI Int. Congr. Genet., 1: 308.
- VOLKIN, E. y L. ASTRACHAN, 1956: Phosphorus incorporation in *Escherichia coli* ribonucleic acid after infection with bacteriophage T2. *Virology*, 2: 149.
- WADDINGTON, C. H., 1952: Canalisation of the development of quantitative characters. En *Quantitative Inheritance* (dir. por Reeve y Waddington), H. M. Stationery Office, Londres.
- WADDINGTON, C. H., 1957: *The Strategy of the Genes*. Allen and Unwin, Londres.
- WAGNER, R. P., C. E. SOMERS y A. BERGQUIST, 1960: Gene structure and function in *Neurospora*. Proc. nat. Acad. Sci. Wash., 46: 708.
- WALLACE, Bruce, 1959: The role of heterozygosity in *Drosophila* populations. Proc. X. Int. Congr. Genet., 1: 408.
- WEINSTEIN, A., 1958: The geometry and mechanics of crossing over. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 23: 177.
- WILLIAMS, Watkin, 1960: Heterosis and the genetics of complex characters. *Heredity*, 15: 327.

(Trabajo remitido en Diciembre de 1961)