

LES LLEIS MENDELIANES

per

JULIUS BAUER

Els fonaments de l'herència interessen a tots. En realitat no hi ha res més meravellós i més enigmàtic que el mecanisme biològic que assegura la transmissió de caràcters i qualitats tan diferents i tan minuciosos dels pares als fills. L'òvul fecundat porta tot el que caracteritza el gènere, l'espècie, la raça, la família, a més de moltes qualitats individuals que es desenrotllen independentment de qualsevol influència exterior. El germen té, doncs, les més grans i gairebé inconcebibles energies potencials. Des dels temps més llunyans, s'han registrat i observat els més estranys fenòmens hereditaris per part dels metges i els naturalistes. S'han fet esforços per a establir les lleis que regulen la transmissió hereditària, però sense aconseguir-ho fins al moment que Gregor Mendel, el sacerdot de Moràvia, enuncià la seva concepció genial dels fenòmens genètics, concepció deduïda d'una sèrie d'importants observacions botàniques. Les seves experiències, amb el creuament de diferents races de pèsols, i les conclusions convincents que es desprenien d'aquestes experiències, es publicaren l'any 1865; descuidades i oblidades, les lleis de la hibridació de Gregor Mendel foren redescobertes l'any 1900, gairebé simultà-

niament, per Correns a Berlín, Tschermak a Viena i De Vries a Holanda; aleshores s'exhumà la petita publicació de Mendel que havia estat oblidada. Ben aviat les lleis de Mendel s'anomenaren lleis de la hibridació, i es donà el nom de Mendelisme a la ciència dels creuaments. La concepció de Mendel, en formular les lleis generals de l'herència, es basava tan sols sobre els resultats de creuaments ben estudiats i analitzats amb un esperit genial. Molt més endavant, aquesta concepció fou confirmada i recolzada pels estudis citològics, sobre el comportament dels cromosomes i el fenomen de llur divisió i repetició exacta en les cèl·lules que es desenvolupen en l'òvul fertilitzat. Els fenòmens carioquinètics de la divisió cel·lular que presenten tantes de meravelles i curiositats, no es comprendrien, sense relacionar-los amb les lleis mendelianes que es van desprendre d'observacions d'un ordre completament diferent. Però d'aquesta manera han arribat a ésser una base sòlida de les idees de Gregor Mendel. Fins i tot s'ha parlat d'una analogia d'aquest descobriment amb el planeta Neptun, l'òrbita del qual era coneguda per un càlcul de Leverrier abans que se l'hagués descobert.

El mendelisme ha arribat a ésser en els darrers deu anys una ciència tan complexa i extensa, que és impossible tractar en una sola conferència més que dels punts fonamentals i alguns dels resultats més importants i indispensables per a comprendre molts dels fenòmens de la patologia humana.

L'experiència fonamental de Mendel fou la següent: creuà dues races diferents de pèsols; una raça de flors roges amb una raça de flors blanques. Aquestes races eren el que s'anomenen descendències pures, o sigui que creuades entre elles mateixes donaven solament flors de color roig o blanc respectivament. La primera generació

que resultà d'aquest creuament tenia flors roges com un dels seus progenitors. En aquesta primera generació filial no hi havia flors blanques, però tanmateix el caràcter blanc no s'havia extingit, no estava més que en estat latent, recessiu, car en creuar els individus de la primera generació filial entre ells, s'obtenia, en la segona generació, entre les flors roges, un promedi d'una quarta part que tenia color blanc. És a dir, tornaven al tipus suprimit del progenitor. El caràcter recessiu s'havia manifestat a la segona generació filial en un 25 per 100 dels individus, i creuant aquests entre ells, es comportaven com a descendents purs, o sigui que no donaven origen a flors d'altre color que el blanc. La majoria de les flors de la segona generació eren blanques, però encara que totes tinguessin la mateixa apariència hi havia entre elles una diferència fonamental. Entre el 75 per 100 de la F_2 , 25 per 100 representaven una diferència pura i llurs descendents florien, sense excepció, en roig. Però un 50 per 100 es comportava com llurs pares. Creuades entre elles, es redissociaven a la tercera generació en una quarta part de flors blanques i tres quartes parts de flors roges. Mendel deduí d'aquestes experiències les següents conclusions : tots els individus l'origen dels quals es deu a una reproducció sexuada, han rebut per a cada caràcter i cada qualitat constitucional un factor del pare i un altre de la mare, factors la interferència dels quals determina les pròpies característiques. Si el factor rebut dels progenitors és el mateix, per exemple, si les flors han hereditat del pare i de la mare el mateix factor que produeix color roig, el resultat serà la producció de flors roges. A aquests individus se'ls anomena homocigots. Però les flors de la F_1 que han hereditat per una banda el factor roig i el factor blanc per l'altra, se'ls anomena heterocigots, i el resultat actual serà el producte

d'interferència entre els roigs i els blancs. Regularment, un dels dos factors diferents predomina sobre l'altre, és el factor dominant; l'altre suprimit és el recessiu. Els individus de la F_1 són roigs, perquè roig és el factor dominant, i el blanc és un factor recessiu. Els individus de la F_1 tenen la mateixa apariència que un dels pares; es diu que llur fenotipus és el mateix. Però la seva estructura factorial és diferent; són heterocigots, el que vol dir que no constitueixen una descendència pura i que es dissocien quan es creuen entre ells. Llur genotip és diferent. D'aquestes observacions s'han deduït dues lleis mendelianes fonamentals. La llei d'uniformitat de tots els individus de la F_1 que resulten del creuament de dues races diferents i que representin descendències pures. La llei de dissociació de caràcters en la F_2 , si els individus heterocigots de la F_1 es creuen entre ells. Les proporcions numèriques anomenades mendelianes que hem trobat, són d'un 25 per 100 de flors blanques, 25 per 100 de flors roges homocigots i 50 per 100 de flors roges heterocigots, que es redissocien durant un creuament entre elles mateixes. Aquestes proporcions no poden observar-se més que en un gran nombre de descendents. Són el resultat global estadístic, conseqüència de les combinacions dels gàmetes diferents que contenen el factor roig o blanc. D'aquestes experiències, Mendel arriba a la conclusió que els gàmetes que es desprenen dels òrgans sexuals contenen solament un factor per a cada caràcter, és a dir, que els individus heterocigots de la F_1 porten o el factor roig o el factor blanc. La dissociació té lloc d'aquesta manera durant l'evolució dels gàmetes. Ja que el nombre de gàmetes de factor roig és el mateix que el nombre de gàmetes de factor blanc, en fer-se a l'atzar combinacions entre els dos tipus de gàmetes, resulta que qualsevol combinació possible — roig-roig, roig-blanc,

blanc-roig, blanc-blanc — pot fer-se amb la mateixa probabilitat. Això explica les proporcions mendelianes: 25 per 100 de flors blanques, 25 per 100 de flors roges homocigots, 50 per 100 d'heterocigots, i ensems, ens posa en guàrdia per a no fer conclusions precipitades de les proporcions fortuïtes que poden observar-se entre els membres d'una família humana que sofreixin una malaltia constitucional heredada.

Hem comprovat que el resultat fenotípic dels heterocigots depèn de la interferència entre els dos diferents factors, dels quals és regla que un sigui dominant i l'altre recessiu. Hem d'afegir, tanmateix, que hi ha també productes intermitjos entre alguns caràcters; per exemple, hi ha plantes amb flors roges i blanques el creuament de les quals dóna lloc a plantes heterocigots amb flors roses. En aquest últim cas no hi ha predomini d'un caràcter sobre de l'altre; predomini i recessivitat són termes relatius en proporció mútua de certs factors.

El conjunt de factors que produeixen un caràcter o una qualitat com en el nostre exemple, és a dir, els factors que produeixen el color de les flors s'anomenen alelomorfes. Se sap que hi ha factors que poden sofrir diferents modificacions i presentar-se en estats alelomorfes múltiples. Respecte al color, per exemple, un factor amb modificacions diferents pot produir un color blanc o roig, rosa, o un altre. Entre els estats alelomorfes múltiples d'un factor, n'hi ha que poden ésser dominants amb referència als uns i recessius amb referència als altres. No hi ha recessivitat ni predomini en si. Fins ara no podem considerar més que els creuaments de les descendències pures que difereixen per un sol factor. ¿Quins són els resultats dels creuaments de les descendències pures que difereixen entre elles en 2 o 3, o com és la regla en la naturalesa en molts de caràcters? Es parla

de monohibridisme en el cas que hem discutit fins ara i dihibridisme, trihibridisme i polihibridisme en els casos en què les races creuades difereixen en dos, tres o diversos caràcters. Mendel ha posat en evidència que la disjunció dels caràcters diferents té lloc a l'atzar, com si fossin completament independents els uns dels altres. Es comprendrà millor aquesta tercera llei de Mendel, de la disjunció independent dels factors, si es dedueix d'un exemple efectiu els resultats obtinguts en la realitat. Quan creuem, per exemple, una raça de la fórmula genotípica $AA.BB.CC.$ amb una altra que difereixi d'aquesta en dos factors, és a dir, de fórmula $aa.bb.CC.$, tindrem en la F_1 solament individus de la fórmula $Aa.Bb.CC.$, que s'assemblen en tot a un dels pares, el caràcter A del qual domina sobre el caràcter a de l'altre. Els gàmetes produïts per aquests individus representaran quatre tipus: ABC , AbC , aBC , abC . Segons les lleis de probabilitats, són possibles setze combinacions entre aquests quatre tipus diferents amb la mateixa probabilitat de realització. Entre aquestes combinacions no n'hi ha més que una que retorna completament a l'un, i una altra que retorna completament a l'altre progenitor, o sigui, que presenten les fórmules $AA.BB.CC$ i $aa.bb.CC$. Les altres difereixen dels pares per llur heterocigot. La repartició dels fenotips serà $9AB-3Ab-3aB-1ab$. Entre setze individus de la F_2 , nou tenen un fenotip del pare de caràcters dominants, tres tenen un caràcter dominant i l'altre recessiu. Presenten tipus nous que no existien abans del creuament. Quan es practica un creuament trihíbrid, és a dir, de races que difereixen l'una de l'altra per tres factors, s'obtenen vuit tipus diferents de gàmetes i seixanta-quatre tipus de llur acoplament. Entre aquests, solament un torna completament a la raça originària. És fàcil demostrar que sota una mateixa apariència fenotípica, hi

ha dues constitucions genotípiques diferents : vint-i-set d'aquests seixanta-quatre tipus de la F_2 tenen la mateixa apariència fenotípica de l'ascendent de caràcters dominants ABC , però solament un és idèntic a l'ascendent en el referent al genotipus, perquè solament un té la fórmula homocigota dels tres caràcters $AA.BB.CC$. Com més augmenta el nombre dels caràcters alelomorfes diferents, més classes hi ha de gàmetes i, per consegüent, més combinacions genotípiques realitzades. D'aquest augment del nombre dels genotipus i dels fenotipus per hibridació, se'n desprenen conseqüències força interessants. La segona llei de Mendel de la disjunció dels caràcters està basada sobre la reaparició dels tipus familiars en la segona generació filial. En el cas del monohibridisme, cada un d'aquests tipus apareix un cop entre quatre, en el dihibridisme un cop entre setze, i en el trihibridisme un cop sobre seixanta-quatre combinacions. Però si hi ha deu caràcters diferents en les dues races creuades, solament reapareixerà el genotipus del pare una sola vegada sobre 1.048,576. En realitat, aquestes combinacions no s'observaran, i el fenomen característic de la regressió als tipus originaris podrà semblar que no tingui lloc. El nombre creixent del fenotipus corresponents a tipus nous, donarà cada cop més la impressió d'una multitud de formes menys fàcilment separables les unes de les altres. Es tindrà necessàriament la impressió d'una variabilitat contínua, ja que certes formes heterocigotes són molt més freqüents que les altres, i entre els descendents d'un creuament polihíbrid, es tindrà la impressió que la llei de la disjunció falla, sobretot si tenim en compte que la descendència de la F_2 és limitada. És important considerar-ho en presència d'un creuament polihíbrid, si mirem els resultats dels creuaments en l'home. En la reproducció humana no és possible reco-

nèixer les lleis mendelianes més que per excepció, o sigui en les famílies que tenen una tara hereditària força rara. L'estudi de la transmissió hereditària d'una anomalia constitucional poc freqüent, com és, per exemple, la polidactília, l'albinisme, la retinitis pigmentària, corea de Huntington, la miotonia congènita, el tremolor hereditari i moltes altres anomalies, permetran reconèixer les lleis mendelianes, perquè aquestes són produïdes per factors patològics molt poc propagats en la població humana, i perquè es tracta d'un cas de mono o dihibridisme. En veritat, tota l'herència normal o patològica es fa en l'home també, seguint les lleis mendelianes, però la situació és generalment tan complicada, degut al polihibridisme, que no és possible provar-la tan clarament com ho és en els creuaments experimentals en les plantes i en certs animals.

Una conseqüència dels fenòmens ja discutits o presentats per la hibridació polihíbrida, és el fet que el patrimoni hereditari o el que s'anomena idioplasma no ha d'ésser considerat com un tot indissociable, sinó format de parts diferents, de les unitats hereditàries o mendelianes. És precisament la variabilitat infinita de les seves diferents combinacions durant la reproducció, la causa de la variabilitat tan gran de la constitució individual. El fet tan meravellós i notable de què entre molts milions d'éssers humans no hi hagin dos individus que siguin completament idèntics en quant a fenotipus i genotipus, s'explica fàcilment pel nombre infinit de les combinacions possibles de les unitats mendelianes dels gàmetes. Solament hi ha una excepció del que hem observat en aquest moment, en els bessons univitelins, que es desenvolupen en un sol òvul fertilitzat per una divisió completa de l'òvul durant els primers estadis de l'evolució i posseïnt per consegüent el mateix patrimoni hereditari. Els bes-

sons univitelins s'assemblen l'un a l'altre, com és ben sabut, no solament en el referent a talla, figura, i a tots els petits detalls externs, sinó també en llurs funcions fisiològiques, llur reactivitat i, sobretot, llur constitució morbosa. L'estudi sistemàtic de la patologia dels bessons univitelins ha arribat a ésser un mitjà de gran valor per a fer-se càrrec del paper de la constitució i de la disposició constitucional en patologia. El nombre de treballs científics que s'ocupen d'això ha augmentat molt en els últims anys des que l'any 1921 vaig assenyalar la importància d'aquest problema.

Hi ha encara un punt que mereix ésser discutit i que es refereix als fets dels quals no hem fet esment fins ara : és la qüestió dels matrimonis consanguinis i de l'incest. Des de fa molt de temps es coneixen les greus conseqüències que neixen, de vegades, d'aquestes unions, havent-se tret conseqüències legals, encara que sense fonament, per a explicar els fets observats, fins al moment que el mendelisme va aclarir aquesta qüestió tan important des del punt de vista pràctic. Hi ha molts factors patològics que es comporten com a recessius en relació als alelomorfes normals. Aquests factors patològics poden ésser transmesos en estat latent a través de les generacions, sense que pugui notar-se llur existència en una família. Solament es manifesten en el moment en què dos portadors del mateix factor recessiu s'acoplen, i fins i tot en aquest cas solament pot esperar-se un 25 per 100 dels nens, essent homocigots en el referent a aquest factor recessiu. És a dir, que un factor igual no pot provocar l'anomalia constitucional sense que dos heterocigots es trobin, i la probabilitat de la manifestació de l'anomalia en llurs fills solament és d'un 25 per 100. El fet de trobar-se dos heterocigots quant a un factor comú, és força freqüent; però és excepcional si es tracta

d'un factor poc propagat. En aquest cas, un matrimoni consanguini o l'incest augmenta molt la probabilitat de l'ajuntament de dos portadors latents del factor patològic. És per aquest motiu que es troben sords-muts, albins, individus amb retinitis pigmentària, amb xeroderma pigmentosum i altres anomalies en l'herència recessiva tan freqüent entre els descendents del matrimoni consanguini. Aquest fet per si mateix no té cap influència nociva sobre els nens, però afavoreix la manifestació fenotípica dels caràcters recessius que existien en el patrimoni hereditari d'una família, perquè augmenta la probabilitat que dos portadors latents d'un caràcter semblant, és a dir, dues persones fenotípicament sanes, però genotípicament malaltes, en una paraula, heterocigots, s'uneixin.

S'ha intentat analitzar el patrimoni hereditari partint del mètode de creuament dels fenotipus diferents d'una espècie o raça per a treure d'ells les unitats genotípiques que no es dissocien més que a través de les generacions. Aquestes unitats mendelianes representen, com hem vist, una espècie d'energia potencial específica, la veritable força vital, que produeix caràcters i qualitats morfològiques, així com funcionals, i que regula els mecanismes vitals de la constitució. Els genes són una deducció lògica dels fets i observacions que no ens són presentats per la ciència genètica. No són visibles ni concebibles més que per llurs meravellosos efectes. Els organismes l'estructura del patrimoni hereditari dels quals millor coneixem, mercès a treballs penosos de llarga durada, són : la mosca drosòfila, estudiada per T. Morgan, i la planta *Antirrhinum*, estudiada per Ervin Baur. S'han observat unitats productores de determinades formes dels òrgans, grandària, colors i pigments i llur distribució; així com genes, l'existència dels quals és la condició per

a la manifestació d'altres o que modifiquen l'acció d'altres factors. S'ha trobat que existeixen unitats responsables de la reactivitat dels individus a temperatures diferents, sota influències químiques o tòxiques; se n'han conegut d'altres que regulen la velocitat de l'evolució de l'organisme, així com la de la seva involució senil, i que determinen la durada de la mateixa vida fisiològica. Són de gran interès mèdic els factors patològics, la influència dels quals impideix l'evolució i la vida del germen, de manera que se'ls ha anomenat factors letals. Però també sabem que no hi ha límits entre aquests factors letals absoluts i els factors que es podrien dir letals relatius, l'acció dels quals minva, fins a un cert punt, solament la vitalitat i l'existència del germen i de l'organisme que d'ell es desenvolupa. Aquests factors letals relatius veurem que estan en joc, considerant les diferents anomalies constitucionals, d'extraordinària importància en Patologia humana, perquè arrastren una disposició marcada en l'evolució de les malalties, ja que exposen l'individu a un perill més o menys gran, o bé escurcen la durada de la seva vida. Actualment sabem que hi ha caràcters patològics l'existència dels quals depèn de l'acció de dues o més unitats mendelianes que es comporten a través de les generacions com un resultat d'un creuament di o polihíbrid. En realitat, tots o gairebé tots els factors hereditaris que representen el patrimoni hereditari obren per una cooperació més o menys estreta, és a dir, que depenen els uns dels altres. Un factor per si mateix no val res, ni pot produir res, no evoluciona més que relacionant el seu meravellós poder amb els altres factors. En això consisteix la unitat i la inseparabilitat de la persona que es manifesta a partir de la fertilització de l'òvul fins a la mort i que comprèn tots els caràcters i totes les qualitats físiques i psíquiques. No

hi ha dubte que aquests fets tan clars i tan impressionants no es poden oblidar quan es discuteixen les relacions psicofísiques. En el germen, aquesta relació té ja lloc des d'un començament. Es parla de factors pleiotrops en presència de les múltiples conseqüències arrastrades per l'acció d'un sol factor. Mendel va observar ja el fenomen de pleiotropia. Els pèsols de flors blanques tenen grans de cobertes blanques. Les flors de color roig transmeten, ensem la coloració gris o fosca de les cobertes. Segons Nilsson-Ehle, un determinat factor de la cibada obra simultàniament sobre la forma de les barbes de les espigues i sobre la pilositat i fragilitat de les tiges. El mateix succeeix, per exemple, en els rengífers, en els quals els factors de pigmentació obren no solament sobre els colors dels pèls, sinó també sobre el de l'iris i el de la pell. Els animals albins com les rates blanques, no solament presenten una absència total de pigmentació, sinó també una resistència menor a les infeccions. Hi ha molts exemples deguts a les experiències acurades que demostren la presència de manifestacions morfològiques lligades a caràcters funcionals diferents, heredats en conjunt i que són testimoni de l'activitat d'un sol factor, d'una sola unitat hereditària. És molt versemblable que tots els factors siguin fins a un cert grau pleiotrops. Entre les particularitats que determina un factor, n'hi ha una sobretot, aparent, que és el «caràcter» sobre el qual es fixa l'atenció; és probable que un examen detingut pogués demostrar que el tal factor té una acció molt més universal, però els seus resultats escapen a un examen sumari, purament morfològic. És aquest punt el que ens permet comprendre les enigmàtiques relacions entre certs caràcters morfològics del cos en l'home i certes qualitats psíquiques descobertes per Kretschmer, comprenent la naturalesa de les

relacions entre certs estigmes degeneratius i la morbilitat dels seus portadors. Si s'ha notat que les persones de pèl roig sucumbeixen a una neumònia amb més facilitat que les altres i que desenrotllen amb més freqüència un linfo-sarcoma o linfo-granuloma; si es veu que els portadors de malformacions diferents i de defectes de desenvolupament, així com els representants de variacions constitucionals extremes o rares, tenen una resistència freqüentment minvada per una tara constitucional, per afeccions tòxiques i infeccioses, que presenten, a més, una mortalitat i morbilitat generalment augmentada, es deu al principi de la pleiotropia dels factors hereditaris, que explica aquestes relacions curioses que sens dubte hi ha entre els signes visibles de la constitució personal i el comportament de l'individu en front de malalties diferents.

Hem fet esment, en començar aquesta conferència, del comportament dels cromosomes i d'altres fenòmens citològics descoberts en els darrers deu anys. No és possible discutir aquí les meravelles de la formació dels cromosomes, de la cromatina, del nucli cel·lular, durant cada divisió de la cèl·lula i descriure amb detall els diferents estats d'aquesta divisió anomenada mitòtica. Recordem solament alguns fets principals demostrats en l'estudi de la divisió cel·lular mitòtica. Sempre hi ha el mateix nombre de cromosomes que apareixen en cada cèl·lula normal de l'espècie en estat de divisió. El nombre és característic i típic per a cada espècie. En algunes espècies, els cromosomes ofereixen diferències força marcades en llur morfologia. En aquest darrer cas pot notar-se que existeixen sempre dos cromosomes en apariència idèntics, és a dir, que cada cèl·lula presenta un nombre constant de parells de cromosomes. En un cert moment de la carioquinesi, els cromosomes s'associen de

dos en dos, i aleshores es pot notar com els elements que s'acoplen són precisament els dos elements que tenen el mateix tipus. Abans que la cèl·lula es divideixi en dues cèl·lules filles, cada un dels cromosomes es divideix longitudinalment, i una meitat de cada cromosoma va a una cèl·lula filla, de manera que cada una d'aquestes posseeix, en definitiva, un exemplar de cada un dels cromosomes primitius. Aquest mecanisme carioquinètic assegura la constància del nombre i les categories de cromosomes a través de totes les divisions cel·lulars, des de l'ou fins a les cèl·lules diferenciades del parènquima dels òrgans i fins a les cèl·lules germinals del nou organisme. Aquest procés dóna compte de l'estabilitat de la matèria tancada en els cromosomes a través de les generacions cel·lulars consecutives. No hi ha dubte actualment que aquests fenòmens tan curiosos de la carioquinesi guarden la relació més íntima amb els fenòmens de l'herència. S'admet que els cromosomes porten les forces potencials dels factors hereditaris, dels «genes» mendelians. Hi ha entre la mecànica factorial després de les operacions i experiències de cultius i d'hibridació i la mecànica cromosòmica, estudiada amb l'ajut del microscopi un paral·lisme absolut. Un fenomen d'importància considerable i d'una generalitat absoluta ve, per fi, a recolzar la teoria cromosòmica de l'herència. És la reducció cromàtica en el curs de la formació de gàmetes mascles i femelles. En les cèl·lules germinals, els ovocits i espermatocits, els parells de cromosomes després d'haver-se acoplat de dos a dos, d'una manera usual, no es divideixen longitudinalment com és general en totes les altres divisions cel·lulars, sinó que presenten el que se'n diu la divisió reductora, és a dir, que els cromosomes reunits de dos en dos es separen, i passen, sense augment, un a una cèl·lula filla i l'altre a l'altre. Els

gàmets, així, doncs, no tenen més que la meitat dels cromosomes que estan presents en totes les altres cèl·lules de l'organisme. Mentre que en totes les cèl·lules del cos cada varietat de cromosomes és doble o «diploide», i està constituïda per dos elements; en els gàmets cada classe de cromosomes no està representada més que per un sol element, al qual se l'anomena «estat haploide». Aquesta reducció del nombre dels cromosomes a la meitat en els gàmets permet de mantenir el nombre típic de l'espècie, perquè el procés de la fecundació reuneix dos gàmets que cada un porta la meitat d'aquest nombre. Ensenms, la divisió reductora augmenta les probabilitats de la variabilitat per combinacions de factors diferents. La divisió reductora és la senyal morfològica més impressionant de la llei mendeliana de disjunció dels caràcters.

Fins ara no hem esmentat l'observat en molts animals de què un parell de cromosomes es presenta diferentment en els mascles i en les femelles. Se'ls anomena heterocromosomes, cromosomes sexuals o cromosomes X i Y, en oposició a tots els altres cromosomes o autosomes. No ens volem ocupar aquí dels tipus diferents, segons els quals els cromosomes sexuals manifesten llur estat asimètric en el mascle o en la femella. No volem discutir tampoc si la distribució dels cromosomes determina el sexe, com sembla el més probable, o si solament l'acompanya o si n'és la conseqüència. Els fenòmens que ens interessin en aquest moment són els que es refereixen als casos d'herència lligada al sexe, i que no es poden comprendre més que tenint en compte els fets revelats per l'estudi dels cromosomes sexuals. Avui s'admet, com a cosa ja establerta, que el sexe masculí en l'home i en els mamífers no posseeix més que un sol cromosoma X en les cèl·lules somàtiques, mentre que el sexe femení en porta dos a cada cèl·lula. La fórmula genotípica seria, doncs,

per a les cèl·lules mascles $2n + X$ si designem els autosomes per n i per a les cèl·lules femelles $2n + 2X$. Així, doncs, resulta que els gàmetes femenins contenen sempre, sense excepció, un cromosoma X , mentre que els gàmetes masculins es comporten d'una manera diferent. La meitat dels espermatozoides porta un X , i l'altre meitat no els porta. La fórmula dels òvuls seria $n + X$, la dels espermatozoides $n + X$, o bé solament n . La combinació d'un òvul amb un espermatozoide de l'estructura $n + X$ donarà origen a un individu femení. La combinació d'un espermatozoide que no tingui cap X produirà l'evolució del sexe masculí. Així, els espermatozoides determinen el sexe. Aquests fets tenen conseqüències molt interessants. Com és cert que el nombre d'unitats mendelianes excedeix al dels cromosomes, que són els portadors d'aquestes unitats, resulta que les unitats estan repartides entre cromosomes diferents. Si considerem les unitats localitzades en el cromosoma X , que ensems determina la diferenciació sexual, haurem deduït teòricament tots els fets que es realitzen en veritat en els casos representant l'herència lligada al sexe. Prenem com exemple l'hemofília, que és a Espanya de tant més interès, ja que ha estat un espanyol el que ens ha donat el remei poderós per a combatre-la. El factor genotípic productor de l'hemofília està sens dubte localitzat en el cromosoma X , i es comporta com a recessiu en relació al seu alelomorfe normal. Afecta sempre la malaltia a l'home, perquè aquest no posseeix cap altra cromosoma X que tingui un alelomorfe normal, el qual prevaldria sobre el factor patològic. No succeeix el mateix en la dona, la qual no serà hemofílica, perquè el factor patològic contingut en un cromosoma X quedarà suprimit en la seva manifestació, per l'altra cromosoma X que contingui l'alelomorfe normal. La dona no estarà malalta, però pot

transmetre la malaltia a la meitat dels seus fills. Aleshores se l'anomena conductora. La transmissió de l'hemofília per l'home no pot tenir lloc, perquè el seu únic cromosoma *X*, que és el portador del factor hemofílic, no pot entrar en un organisme femení, on està suprimit per l'alelomorf normal. Tanmateix hi ha una excepció. Si un home amb hemofília es casa amb una «conductora» que tingui el factor patològic en un estat latent, hi ha el perill de tenir fills, i fins i tot filles, hemofílics, si ambdós cromosomes *X* malalts es troben per casualitat. És el que pot passar en un matrimoni consanguini d'un home hemofílic. Coneixem un nombre d'estats patològics constitucionals, el factor hereditari dels quals està localitzat en el cromosoma *X*, perquè el mecanisme de l'herència és, com acabem de veure, el mateix que en l'hemofília. El daltonisme, una determinada forma d'hemeralopia, l'atròfia hereditària del nervi òptic, un tipus d'amiotròfia progressiva i altres estats estarien en aquest cas.

El fenomen de l'herència lligada al sexe ens porta a un altre conclusió no menys important. Hem discutit la tercera llei de Mendel, segons la qual la disjunció dels factors diferents es fa per casualitat, com si els factors no depenguessin uns dels altres. A això hem d'afegir-hi una restricció, conseqüència de la teoria cromosòmica de l'herència, i que ha estat confirmada, en realitat, per un gran nombre d'observacions. Com que els cromosomes presenten la segregació durant la producció dels gàmetes, i com que els factors mendelians es troben repartits en els cromosomes, en resulta que la independència de la disjunció de factors està limitada als grups de factors que estan localitzats en cromosomes diferents. Al contrari, els factors continguts en un mateix cromosoma passen tots junts, amb els cromosomes que els porten, als gàmetes. Aquest principi d'associació entre els factors,

estudiat per T. Morgan, que l'anomena «linkage», no és més que la generalització del fenomen que es presenta de l'herència lligada al sexe i que acabem de discutir. És interessant fer constar que a mesura que coneixem, per a una espècie, un nombre de factors superiors als d'aquests cromosomes, els fenòmens d'associació apareixen d'una manera segura, ço que és una prova convincent de la teoria cromosòmica.

El fenomen d'associació dels factors hereditaris, per la seva localització en el mateix cromosoma, és també interessant des d'un altre punt de vista. Quan hom s'ocupa de la qüestió de l'origen dels factors anormals, es comprèn amb facilitat que una alteració d'un cromosoma per un agent qualsevol portarà com a conseqüència una alteració de diferents factors mendelians localitzats en el mateix cromosoma. És impossible, per manca de temps, entrar en discussió dels motius que poden tenir com a conseqüència una alteració en els factors mendelians, però comprenem bé perquè es troben de vegades, en la Patologia humana, diferents anomalies constitucionals, lligades les unes a les altres més o menys estretament durant llur transmissió hereditària, a través de les generacions. Se sap, des de fa molt de temps, per les recerques de De Vries, que són les variacions brusques del patrimoni hereditari, les anomenades mutacions, el punt de sortida de nous genotipus. S'ignoren les causes de l'aparició de les mutacions. El fet que les mutacions es presentin generalment com a accidents, que són realitzades en un individu únic entre centenars de milers, sembla indicar que llur aparició ha d'ésser atribuïda al que anomenem atzar. A mi m'ha semblat més estrany que aquestes alteracions aparentment espontànies d'un cromosoma no fossin més freqüents que no pas el fet de llur aparició. Muller, de Texas, ha fet el descobriment

notable de què la irradiació amb els raigs Roentgen en la *Drosophila* té per conseqüència un augment ben clar del nombre de les mutacions. Resulta que els raigs Roentgen tenen una acció marcada sobre l'aparell cromosòmic, i poden alterar el patrimoni hereditari, el que succeeix sens dubte, també, en l'home. Però no s'han d'esperar els resultats d'una operació semblant en els nens dels individus irradiats perquè l'alteració de l'aparell factorial cromosòmic es presenta en general com la producció de factors anormals recessius. Això vol dir que les alteracions genotípiques produïdes pels raigs X no arribaran a manifestar-se més que en el moment de l'acoplament de dos individus portadors d'un factor patològic. Solament que el creuament entre dos heterocigots pot donar la probabilitat de l'aparició fenotípica d'un factor patològic, l'origen del qual pot provenir de moltes generacions. Aquests fets i deduccions són d'una importància incontestable pels metges, i sobretot pels ginecòlegs i pels radiòlegs, els quals no sempre se'n donen compte en aplicar els raigs X a les glàndules genitals de la dona la funció reproductora de la qual no està finida. No és possible parlar en tan poc espai de problemes que són de tant interès des del punt de vista mèdic. Però em donaria per satisfet si amb el que he dit aconseguia estimular l'interès dels metges, i si consideressin així els coneixements de la genètica tan importants per a la Medicina científica com moltes altres ciències auxiliars.

*II Clínica de Medicina Interna.
Universitat de Viena.*