

Tesis de Posgrado

Vacillans, un síndrome hereditario del ratón doméstico

Sirlin, Julio Leo

1954

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Naturales de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Sirlin, Julio Leo. (1954). Vacillans, un síndrome hereditario del ratón doméstico. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0789_Sirlin.pdf

Cita tipo Chicago:

Sirlin, Julio Leo. "Vacillans, un síndrome hereditario del ratón doméstico". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1954.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0789_Sirlin.pdf

RESUMEN

El tema de esta investigación es una mutación espontáneamente acaecida en la cepa pura de ratones DBA/1, designada vacillans (vc). Esta mutación se detectó por la aparición de un síndrome complejo, novel en la patología del ratón, que envuelve compromisos de equilibrio, de la conducta y metabólicos. Vacillans se probó hereditaria y todos sus síntomas se hallan respecto a la mutación en la relación simple de efecto a causa.

Probablemente, vacillans es una mutación génica. Se hereda como un carácter recesivo simple, autosómico y sin limitación de sexo. El gen está ubicado en el grupo VIII de ligamiento y estrechamente ligado con el gen brown; el porcentaje de crossingover entre ambos genes, basado sólo en 40 gametas recombinantes, es de 0,06 - 13,92. Este valor está precisándose actualmente. Algunas segregaciones son anómalas y se interpretaron tentativamente las causas, que podrán ser analizadas con más ventaja en experimentos en continuación. En los experimentos genéticos se utilizaron, además de la cepa original, las cepas conteniendo shaker-1 y agitans.

Se sintetizó la cepa isogénica DBA/1-vc, manteniendo el gen vacillans al estado heterocigota para obviar la mala reproducción de los homocigotas. El síndrome vacillans ha sido caracterizado en la cepa isogénica, y su estabilidad fenotípica o independencia respecto del genotipo residual, fué comprobada en la descendencia híbrida de genotipo residual variable.

Los mutantes han sido parcialmente estudiados en su anatomía, fisiología y conducta, en busca de la caracterización o de la aclaración de la secuencia causal del síndrome. Las inferencias conseguidas son de carácter preliminar debido a las limitaciones de distinto orden que pesaron sobre la investigación. El síndrome ha sido discutido, en el status presente de las observaciones, a la luz de lo adquirido en patología hereditaria de roedores. Algunos de los síntomas de vacillans son noveles, otros son comunes con varios otros genes. Vacillans presenta la complejidad fenotípica que es la regla en la neuropatología hereditaria del ratón. Se señaló el aporte de esta patología en el estudio del mecanismo de la acción génica.

H. Filin

Res. de Tiss 789

MINISTERIO DE EDUCACION
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

"YACILLANS". UN SINDROME HEREDITARIO DEL RATON DOMESTICO

J. L. Sirlin
Lic. Cien. Mat., Cr. Biol.

TRAB. FINAL 789

TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS NATURALES

Buenos Aires, mayo de 1954.

CONTENIDO

I.	Introducción	Página	1.
II.	La mutación vacillans	"	3.
	IIa. Estabilidad	"	5.
	IIb. Evolución de la estabilidad	"	7.
	IIc. Perturbaciones psíquicas	"	8.
	IIId. Perturbaciones de reflejos	"	10.
	IIe. Evolución de los reflejos	"	12.
	IIIf. Perturbaciones metabólicas	"	12.
	IIIg. Evolución de las perturbaciones metabólicas..	"	16.
III.	El material	"	20.
IV.	Genética de vacillans	"	22.
	IVa. Origen de la mutación vacillans	"	22.
	IVb. Segregaciones	"	23.
	IVc. Estudio de ligamiento	"	28.
V.	Otros estudios conducidos sobre vacillans	"	32.
VI.	Discusión	"	46.
VII.	Conclusiones	"	53.
VIII.	Bibliografía citada	"	54.

La Introducción

Desde hace años el ratón doméstico (*Mus musculus* L.) viene siendo material preferido del investigador por la semejanza de su fisiología con la humana, variedad y frecuencia de su cancerización espontánea o inducida, su pequeño tamaño, corto ciclo vital, cuantiosa reproducción y fácil cuidado. Durante el trabajo se cayó en cuenta de la ventaja de preparar cepas de alta homocigosia, para eliminar al máximo la variabilidad biológica y obtener razonables cantidades de animales experimentales con igual genotipo. El sistema de endocria más efectivo y más generalmente usado es hermano x hermano, con el cual después de una veintena de generaciones se alcanza una homocigosia teórica cercana al 100% (5, 42) y se tiene lo que se da en llamar "cepa pura" (bibliografía de cepas puras en 46). Las primeras cepas puras de mamíferos fueron, por lo tanto, obtenidas para el ratón (26), además del co-bayo (Sevall Wright), pero en la primera especie su número pasa hoy las treinta (3) y continuamente aumenta aventajando largamente a las otras especies. En la formación de estas cepas puras, y en menor número directamente al estado silvestre, fueron descubriéndose diferentes genes; en julio de 1953 los 'buenos' genes descriptos sumaban 115 (38). Desde luego que el haber génico, incluyendo los genes múltiples (herencia cuantitativa) y otras situaciones hereditarias aún por aclararse, es mucho mayor.

Esta tesis estudia una nueva mutación descubierta por el autor en una cepa pura de la Cátedra de Biología, Escuela de Medicina de Chile. Vacio-

llena es la segunda nueva mutación aparecida en la Cátedra, después de agitar (2E, 3). Por comodidad en esta tesis se considera a vacillans como un gen, aun cuando falta la demostración estricta de que se trata de una mutación génica y no, *vg.*, de una mutación cromosómica; ciertamente la primer alternativa es la más probable.

Una reseña de la línea seguida en esta investigación es la siguiente. Descubierta la existencia de un posible nuevo síndrome en los animales que primero le manifestaron, se buscó determinar su herencia; en ello se obtuvieron los primeros datos sobre su genética. Mientras tanto, se pudo caracterizar aceptablemente el síndrome, por el estudio anatómico, de la conducta y fisiológico; pero, por las limitaciones materiales del estudio, mucho en este sentido quedó sin completar, especialmente la etiología. En esta labor se hizo aparente la conexión del nuevo síndrome con los principios establecidos en la patología hereditaria del ratón, aunque, por las mismas limitaciones, esta conexión queda en el nivel descriptivo sin pasar al analítico. Nuevos cruces, entonces, se diseñaron para completar la evidencia genética.

Mientras que el ratón aporta poco a la Genética formal, salvo quizás algunas situaciones no claras en el grupo de ligamiento IX, su contribución a la fenogenética reviste un interés muy especial. La presente mutación nos parece un buen ejemplo en este sentido. Se estudia preliminarmente varios efectos pleiotrópicos del gen en la esperanza de que el futuro análisis podrá resolver el 'pedigree de causas' (Grünberg) que remonte a todos ellos a una 'acción unitaria del gen'.

Reconocemos especialmente los consejos del Profesor A.A. Fernández Manotti, padrino de tesis, sobre la composición de la misma. El autor agradece al Profesor C. Casás por su apoyo, como también por su autorización para presentar el material en su tesis. También agradece al equipo científico del Instituto de Biología "Juan Noé" y del Instituto de Neurocirugía e Investigaciones Cerebrales, ambos en Santiago de Chile, por el intercambio de opiniones que ha permitido elaborar algunas de las que aquí se dan, sin que ellos solidaricen con todas ellas. J. B.S. Haldane ha dicho: "The geneticist, by the nature of his work, is condemned to be a Jack of all Trades and a Master of none", y esto cabe particularmente a cierto tratadista de la genética de mamíferos. La colaboración del personal técnico de la Cátedra de Biología ha sido de ayuda en la tarea de rutina. Por último, nos es grato mencionar las facilidades ofrecidas por el Profesor C.H. Waddington para continuar los cruzamientos en el Instituto de Genética Animal, Universidad de Edinburgo.

Estos resultados han sido parcialmente comunicados en forma preliminar (39, 41, 46), y a la Sociedad de Biología, Santiago de Chile.

II. La mutación vacillans

A medida que la genética del ratón avanza poco a poco son los aspectos morfológicos, fisiológicos y también del psiquismo básico, que todavía esperan el control genético. Casi puede decirse que llenar las omisiones

le es cuestión de tiempo y de industria. Una ligera inspección a la tabla del contenido del libro de Grünsberg (24) convence sobre la variedad de las diferencias hereditarias: Reproducción y Desarrollo, Integumenta, la Herencia del Color del Pelaje; Manchado; Fiel y Estructura del Pelo. Glándulas Endócrinas, Sistema nervioso central, El Ojo, Sangre y Organos hematopoiéticos, El Esqueleto, Tracto digestivo y Organos respiratorios, Sistema urogenital; Glándulas mamarias, Diferencias cuantitativas, Resistencia a Enfermedades, Cáncer. (El autor no revisa la literatura sobre psicología). Como bien dice Grünsberg, la aseveración de Little y Bagg (1924) de que "los ratones...están singularmente libres de variaciones morfológicas" felizmente se ha probado falsa.

Debido al marcado pleiotropismo de la nueva condición hereditaria que se describe -- vacillans --, se deben precisar los criterios por los que se le atribuye todo el síndrome. Estos criterios son: 1) el síndrome apareció completo en los primeros cuatro mutantes, junto a tres hermanos normales; 2) en los distintos cruzamientos genéticos (ver sección IV) los mutantes que segregaban junto a hermanos normales presentaban todo el síndrome. Lo mismo puede decirse de animales obtenidos con un genotipo residual variable. Es válido, pues, asimilar el síndrome a los efectos del gen. En otras palabras, el síndrome vacillans tiene unidad genética.

Se describe el síndrome en su expresión sobre el genotipo residual de IBA/1. En estas condiciones el síndrome es sensiblemente uniforme en todos los mutantes, es decir, su expresividad es uniforme. Es posi-

ble que sobre otro genotipo residual haya variaciones de expresividad. Puede adelantarse que el síndrome una vez establecido no sufre modificaciones posteriores, en contraste con otros genes neurológicos, *vg.*, ataxia (36), *hobbly* (35) y *agitated* (28). Para mayor claridad se analiza el síndrome adulto con relación a cuatro complejos convencionales de perturbaciones: de la estabilidad, psíquicas, reflejológicas y metabólicas, aunque su natural interdependencia obliga a cierto traslapamiento en la descripción de los cuatro grupos. Después de cada sección se hace una comparación con los efectos de otros genes, aunque sin pretensiones de ser exhaustiva. Sobre muchos de los rasgos que se describen se han conducido estudios especiales que figuran en la sección V, a la que el lector es remitido.

La evolución del síndrome puede ser de interés para el estudio fisiológico si eventualmente algún episodio crítico coincide temporalmente con el establecimiento de alguna función importante para el organismo, o si puede revelarse el orden temporal en que distintas partes del organismo son comprometidas, lo que aportaría alguna idea sobre la cadena de acción(es) del gen, o sea, su pedigree de causas. Por ello, se ha agregado después de cada una de las secciones la evolución de la parte del síndrome de que tratan, incluyendo también una comparación con otros genes.

IIa. Estabilidad

Los mutantes tienen un andar de paso y menos rápido que lo normal.

No muestran los arranques veloces del animal normal. En la marcha el cuerpo es llevado alto, la cabeza en posición normal y las pinas de las orejas, erguidas; las patas traseras trabajan más salidas y sus dedos más distanciados entre sí. La cola es llevada rígida y no laxa u horizontal como en el animal normal. No saltan y no son capaces de erguirse sobre las patas en la actitud característica del ratón que explora. Cuando comen e se asean suelen sentarse en una posición acurrucada, con las patas hiperextensas. Ocasionalmente, sobre todo al estirar el cuerpo, muestran un temblor amplio, generalizado, que puede hacerse desaparecer con tomar al ratón por la cola (temblor intencional).

Si se mueve bruscamente en jaula las vacilans se ven en una actitud tensa del cuerpo, con los miembros extendidos.

El conjunto permite inferir una perturbación de la estabilidad con evidentes síntomas de compensación. Al describirse la evolución del síndrome (sección IIb) esta inestabilidad se hará más evidente.

Comparación con otros ratas: Ducky (7), Yarintint-waddler (24) y agians (28) tienen andar de pata. Igualmente Webbler-lethal al estado heterocigota (7, 8). A robby, en la rata, le falta el deslismiento rápido del normal (4); el lactante al caminar se balancea hacia adelante y hacia atrás. Igual postura de las patas presenta ghsker-1 (observaciones personales) y reoler (11). waltzing (24) no salta y dilute-lethal (44) se acurruca con las patas hiperextensas después de los ataques convulsivos.

El temblor en Trembler (11) es característico de la cabeza en el adulto, y en pallid (31, 32), en la cabeza de los animales que no tienen respuesta al cambio de posición. En Wabblers-lethal (7, 8), en agitans (28) y en frax (gen inédita, 25), toma todo el cuerpo. En agitans el temblor es fino, rápido, casi continuo e intencional, impresionantemente en el adulto.

Robbly (35) presenta temblor en la 2^a- 3^a semana de vida, estableciéndose un andar desbalanceado y finalmente parálisis progresiva.

Iib. Evolución de la estabilidad

El ratón lactante comienza a desplegar actividad desde el 9^o día. Alrededor de esa edad los vacillans, a veces, se dan vuelta y ruedan. Al 11^o día los lactantes ya caminan, y se puede reconocer por la marcha a los vacillans. Sus movimientos son menos seguros y menos resueltos. Cuando caminan tambalean ostensiblemente. Muchas veces aflojan una pata perdiendo pie, y pueden rodar. Si se los coloca de espaldas retornan sin dificultad la posición normal. Puede suceder que algún vacillans no camine todavía al 11^o día; en ese caso, se los podrá clasificar al 12^o día; excepcionalmente es necesario esperar al 13^o día. Sobre esta base se puede hacer una clasificación segura. Rarísimamente se reconoció recién al destete (21^o día) algún vacillans que había escapado a la identificación.

Paulatinamente el lactante va compensando su inestabilidad y va adop-

tando al 'andar de pato'. Al momento del destete alcanza todas las características del síndrome adulto. Durante la adopción del andar de pato es bien evidente la posición separada de los dedos.

Comparación con otros roedores

dreher (14) jóvenes se enderezan con dificultad si se los pone de espaldas. A la tercera semana algunos pueden avanzar acostados con el vientre hacia arriba, propeliéndose con el cingulo torácico. Jimmy (gen inédito, 38) jóvenes también se enderezan con dificultad si se los pone de espaldas.

Iic. Perturbaciones náuticas

Los vacillans son más débiles que lo normal al manipuleo, este es, no hacen mayormente por escapar y no tienen tendencia a morder (en relación con este conviene tener presente la hipotonía muscular, ver sección V). Es característica su extrema indecisión al colocarlos en un ambiente no familiar. Cuando entran en confianza con el nuevo ambiente su indecisión se convierte en un error continuo, que persiste al devolverlos a su jaula. También el manejo de rutina de las jaulas puede desencadenar este error. Durante el error los vacillans no distraen su mirada del suelo. En la mesa de observación si se acercan al borde están propensos a caer.

Los hembras son incapaces de atender sus crías después de nacidas; no alojan a las crías en un nido sino que las dejan desparramadas por la jaula, no las limpian comiendo las placentas y los anexos fetales,

no los aumentan. A una vacillans recién parida que mostraba inusual preocupación por su cría se le dieron a criar dos crías vigorosas de unos tres días de edad, pero murieron de inanición durante el período de lactancia. Por esta razón, para criar descendencia de hembras vacillans se debe dejarlas parir frente a nodrizas lactantes de buenas copas lecheras (BAIB; 37). Como en DBA/1 hay marcado canibalismo debe juntarse a la vacillans que va a parir con la nodriza con crías recién la noche del parto, calculada con la determinación del coite fértil por el método del tapón vaginal (17; el tapón vaginal es producido por la consolidación de la secreción de las glándulas seminales del macho). Las hembras tienen sus pezones aparentemente normales.

Las vacillans de ambos sexos carecen de las reacciones normales de agresividad. Estas reacciones se caracterizan en el macho normal, puesto en presencia de otro macho, por el erizamiento del pelo, retraimiento transitorio de la actividad, repiqueteo de la cola, y desencadenas en el combate. Las hembras normales en anestro se defienten encarnisadamente de los machos tenaces.

El conjunto es altamente sugestivo de una deficiencia mental. La conducta general de la impresión de las vacillans actúa dentro de un ambiente psíquico más reducido que el normal.

Entre los 45-60 días, algunas veces hacia el fin de la lactancia (21 días), se instala una sordera parcial, que se mantiene constante. El test de audición consiste en la reacción frente a sonidos convencionales de intensidad creciente: castañeteo de los dedos, aplauso, succión

violenta de aire con los labios apretados y agitación de un amojado de llaves. Los otros sentidos, a simple observación, son normales.

Comparación con otras cepas: La desorientación es típica de ghaker-1 (24). La hiperexcitabilidad de agitors consiste en una reacción de escape, chillidos y rascadura con una transición final hacia un error parecido al de vacillans. ghaker-1 cuando se excita muestra movimientos cervicales más activos. En condiciones análogas la cepa 89 (House News Letter, febrero de 1953, N° 8: 19), que presenta movimientos circulares (valseo) e hiperexcitabilidad auditiva, valsea rápidamente, a veces en parejas.

La ineptitud maternal aparece en rozier (11), tsung (16) y en muchos otros genes. En tsung, sin embargo, las hembras no desarrollan los pezones.

La agresividad falta en rozier. Las sorderas determinadas por otros genes se cuentan especialmente en la sección VI. A las perturbaciones del ojo Gruneberg (24) dedica un capítulo entero.

II. Perturbaciones de reflejos

Reacción al cambio de posición: Cuando se suspende un ratón normal por la cola es característica una abducción y movimientos desordenados de los miembros. Cuando se suspende por la cola un vacillans presenta un pottern* de respuesta característica. Las manos se agarran una con

* Palabra inglesa que no tiene equivalente preciso en castellano.

La traducción más aproximada sería 'arregle'. A. Daleq ha incorporado por las mismas razones dicho término inglés a sus trabajos escritos en francés.

otra, casi instantáneamente, y luego también las patas, aunque a veces no tan definitivamente, y el animal queda en esa actitud (fotografía 2). Esta respuesta se obtiene también en decúbito-dorsal, pero más débilmente. Es obvio que esta actitud no sirve a ningún propósito útil.

Reacción a la aceleración lineal: consiste en que al descender rápidamente la mano que sostiene al ratón por la cola, el ratón normal abduce las manos. Los vacillans, cuando tienen sus manos agarradas, no hacen esta reacción.

Un ratón normal, suspendido de la cola, estira las manos hacia todo apoyo que se le presente ("placing reaction"). Un vacillans tiene esta reacción disminuida y por ello se puede, a veces, tocarles la nariz cuando tienen las manos agarradas. Dicha posibilidad está documentada en la fotografía 2. Si al ratón normal se le presenta un apoyo sobre sus cepuldas, el ratón se encorva prontamente. Esta reacción está debilitada en el vacillans.

Comparación con otros ratos: Wabblers-lethal (8) presenta reacción de agarre sólo en las patas. agitans (28) cruza especialmente las patas, pero según la experiencia del autor dicha reacción es inconstante. Los ratones gallid (31) que no reaccionan al cambio de posición tampoco reaccionan a la aceleración lineal.

La "placing reaction" está disminuida en agitans, sobre todo en el animal adulto con el síndrome agudizado, y entonces tampoco se encorvan sobre el dedo que les toca la espalda.

Iie. Evolución de los reflejos

Reacción al cambio de posición: La reacción del cierre de las manos se instala generalmente durante la 4.^a semana de edad. La reacción de las patas aparece, por lo común, más tarde. En los animales jóvenes las patas, a veces, se aprehenden a la piel del vientre. Los lactantes normales pueden presentar fugazmente alguna reacción de este carácter pero, en todo caso, esta tendencia se desvanece con un poco más de edad sin dejar rastros en el adulto.

Comparación con otros genes: Lyon (31) ha comprobado que distintos reflejos se instalan en diferentes momentos de la vida temprana del ratón normal. Seguramente esto guarda relación con el tiempo de maduración de los circuitos nerviosos que determinan a dichos reflejos. Por la misma relación no extraña, pues, que una perturbación reflexológica como la de vacillans aparezca en determinada edad.

IIf. Perturbaciones metabólicas

Los vacillans adultos tienen un aspecto 'consumido'. A consecuencia de ello presentan una moderada xifosis. En la fotografía 1 se puede apreciar el diferente aspecto de un vacillans y un normal; con todo, el contraste real es mayor.

Su peso adulto está alrededor de los tres cuartos del peso normal, para ambos sexos, y son de menor tamaño (figura 1). No pudieron suñ hacerac mediciones en cantidad suficiente como para determinar si hay

alteración de las proporciones externas, pero debido a la detención del desarrollo que se describe más adelante, unido a la variación de las tasas del crecimiento alométrico durante este período de la vida del ratón, creemos posible que un análisis apropiado pueda revelar alguna alteración de las proporciones.

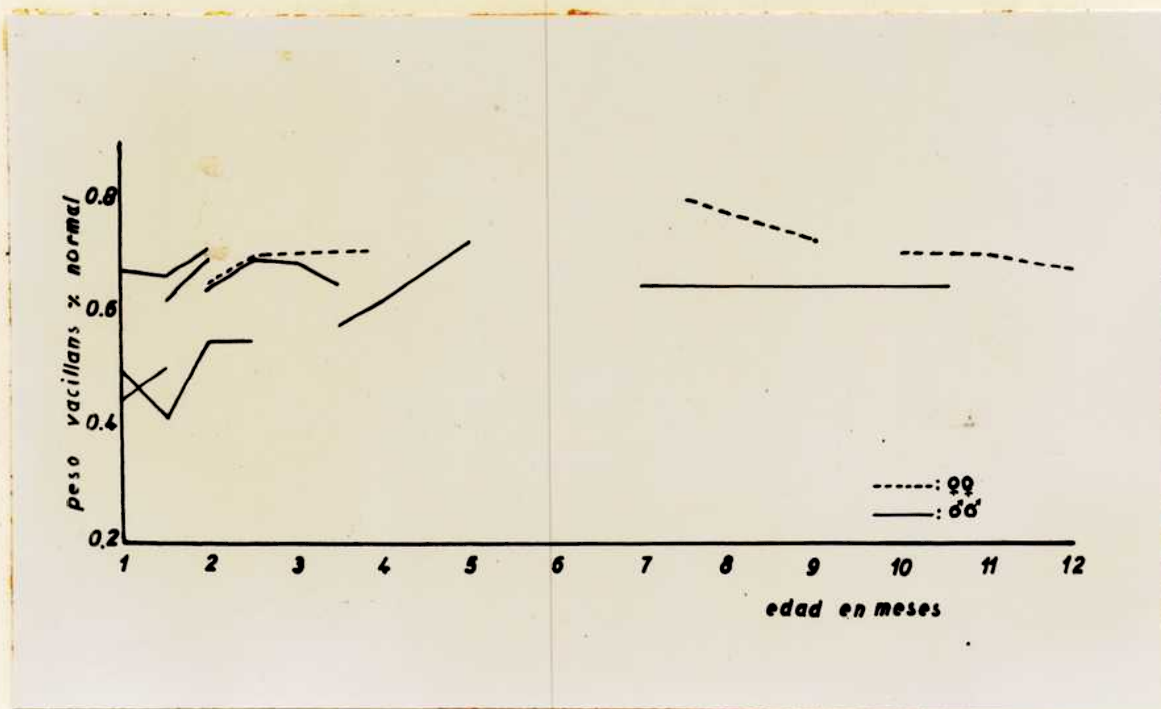


Figura 1. Comparación de los pesos adultos entre vacillans y sus hermanos de camada normales.

En la autopsia se comprueba constantemente una drástica disminución de los pániculos adiposos (subcutáneos, que siguen los campos mamarios; intrascapulares y perirrenales) y de los cuerpos grasos que acompañan las gónadas. Frecuentemente, en las hembras la piel sobre la vulva está tensa, de modo que la pared ventral de la vagina es exteriormente visible y el clítoris está desplazado hacia adelante (el clítoris de la ratona es una protuberancia anterior a la vulva, y en la que se

abre el mento; ver fotografía 2).

El desarrollo muscular es subnormal.

El pelaje se ve desprolijo y opaco, y es poco denso. Los vacillans, empero, pueden usar su lengua y extremidades para asearse. Posiblemente contribuye al aspecto del pelaje la facilidad con que son exoparasitados, a distinción de sus congéneres normales de joula. Los adultos, especialmente los machos, presentan un tinte pardo, más destacado sobre las caderas (el color de DBA/2 es gris pálido).

En las hembras adultas aparece una úlcera permanente en el ano, que es visible en la fotografía 2. Esta úlcera se localiza generalmente en el labio anal ventral y se cubre de un coágulo seco. Como al examen bacteriológico no presentan gérmenes patógenos, su carácter probablemente es trófico.

En algunas hembras el comienzo de la carrera reproductora, a juzgar por la primera preñez, se hace en la edad normal (aprox. dos meses). En otras parece retrasarse. Una vez comenzadas las preñeces suelen no repetirse con regularidad. El tamaño de las crías obtenidas es normal. En los machos la maduración sexual no empieza antes de los cinco meses, e sea, dos veces y media el plazo normal. Una vez fértiles son sexualmente vigorosas.

Frete a condiciones ambientales adversas los vacillans tienen mayor chance de morir. Sin embargo, a pesar de un aspecto tan infeliz los vacillans observados por el autor sobrellevaban bien el año de edad.

El conjunto no deja ninguna duda respecto de un compromiso general del metabolismo.

Comparación con otros genes: Diferentes genes tienen acción sobre el tamaño. Algunos, como pituitary dwarfism (dw) y Yellow (A^I), por un efecto génico de orden inferior, *vg.*, 1° o 2° orden (en el sentido de Gruneberg [23]), sobre el sistema endócrino. Otros disminuyen el tamaño, *vg.*, Trembler (poco; 11), scintans (28), short-ear, pallid, lean y pygmy. Otros la aumentan, *vg.*, brown y dilute. En estas dos últimas series no es claro el mecanismo de acción del gen sobre el tamaño (ver discusión en 24, p. 404).

La acción de vacillans sobre las pániculas adiposas sería opuesta a la de Yellow y obese (30). El desarrollo masculino pobre se observa en scintans.

Vacillans quisé paraleliza la situación en Trembler (11) respecto de su experiencia desprolifa. Falconer supone que el aspecto decaído de Trembler se debe a la falta de asco, aunque los animales parecen físicamente habilitados para ascarse.

La infestación parece propia de los genes 'debilitantes' en general. Es extrema en scintans.

En los genes pallid, Varitint-wedder (24) y dilute-lethal (44) se combina la acción neurológica con la acción sobre el color del pelo, pero, a diferencia de ellos vacillans sólo tiene acción sobre el color del pelo adulto. En rigor, la acción de vacillans sobre el color dista

mucho de ser lo radical que es en los otros genes mencionados. Muchos ejemplos de genes pleiotrópicos con acción sobre el color del pelo pueden verse en el libro de Grünberg (24).

La perturbación sexual es típica consecuencia de muchos genes (24), pudiendo variar desde la esterilidad o la reproducción irregular de algunos animales, en alguno de los sexos, para algunos genes, hasta la esterilidad de todos los animales para otros genes (vg., 28), por causas mecánicas o más complejas. En Trembler (11) las hembras crían normalmente aunque la retardación del crecimiento demora su madurez.

La mortalidad temprana será comentada en la sección VI. Es sabido que muchos genes de acción drástica acortan la vida. Ejemplos son grin-lad (13) y cutan. El cutan de más edad observado por el autor alcanzaba los seis meses, aun cuando Hocker et al. (28) dan el límite de edad en los tres meses. fittery (6) muere a una edad promedio de 32 días.

III. Evolución de las perturbaciones metabólicas

Como lo recalca Grünberg (24, p. 404) el estudio de los efectos de los genes sobre el peso de nacimiento puede dar valiosos indicios respecto del comienzo de la actividad génica. En vacillans muchas veces el tamaño es menor desde los primeros días de edad. En este caso, puede haber un atraso en la pigmentación de la piel (que comienza en el normal en el 3^o o 4^o día), debida a la formación de los folículos pilosos colorados, y un atraso en la aparición del pelaje (en el normal se

ha completado al 8° - 9° día).

En la figura 2 se da una curva de crecimiento de los animales de una misma camada, una hembra vacillans y tres machos normales. Los pesos al nacimiento son iguales en los cuatro animales, pero paulatinamente el crecimiento del vacillans se va deteniendo y al clasificarlo al 12° día por su inestabilidad (sección VIa) generalmente ya se lo distingue por su menor tamaño. Esta curva puede considerarse como representativa de la situación; no obstante, en la figura debe tenerse en cuenta que a partir de los 21 días el peso de los machos es normalmente algo superior al de las hembras. No parece que la detención de vacillans provenga de ningún impedimento para mamar o comer (en el ratón la ingestión de alimento sólido es importante a partir del 15° día); sugiere más bien una competencia por la cantidad total de leche disponible, ya que es más frecuente encontrar vacillans hipodesarrollados antes de la utilización del alimento sólido en las camadas más numerosas.

Muchos vacillans hacia el fin de la lactancia tienen una apariencia más peluda, debido a que los pelos guardadores son más evidentes sobre el resto del pelaje que en los normales (ver descripción del pelaje en la sección V). Esto ocurre especialmente en los vacillans cuyo tamaño es bastante menor que el normal, p. ej., en camadas numerosas; es ocasionalmente evidente en los vacillans de tamaño casi normal.

Los ojos comienzan a abrirse alrededor del 14° día y al par de días después ya se mantienen permanentemente abiertos. En los vacillans es fre-

cuenta ver aún después de esta edad que los párpados de uno o de los dos ojos estén cerrados por legaña. Esto no trae consecuencias para el ojo adulto.

Durante la lactancia, después de la edad de clasificación, puede ha-

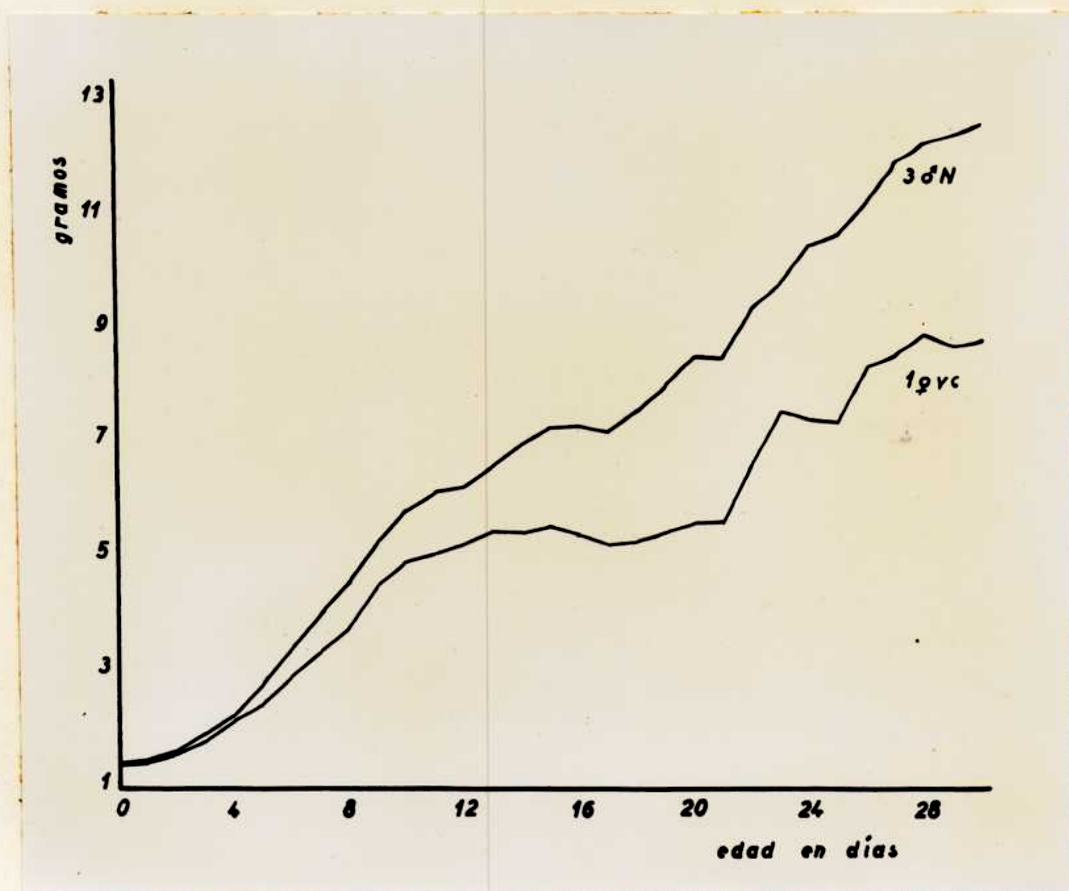


Figura 2. Curvas de crecimiento de una camada conteniendo una cría vacillans y tres normales (promedio de las tres crías normales).

ber una muy discreta proporción de muertes en los vacillans. Esto tiende a ocurrir en las camadas numerosas. El período en que más vacillans mueren es inmediatamente después del destete (21^o día), en lo que coincide con el animal normal. Pero la mayoría de los vacillans sobrevive

estas crisis y llega bien a la edad adulta.

Comparación con otros genes: Muchos son los genes que dan menor peso desde el nacimiento. Un ejemplo es crinkled (13). En mitans (28) los autores dicen que sucede lo mismo. Sin embargo nuestras observaciones personales no lo han comprobado; en cambio comprobamos que el peso puede ser menor desde los primeros días.

En dilute-lethal (44) los pesos al nacimiento son iguales a los normales, pero a partir del 12º día las curvas de peso de los mutantes se aplanan y caen. Esto parece deberse a la dificultad para alimentarse. En gray-lethal (24) el peso al nacimiento es levemente inferior en los mutantes. Las curvas de crecimiento de los mutantes se estacionan alrededor del 15º día y luego caen.

En Veritint-verdler (24) los shocks epileptiformes determinan una gran mortalidad de los homocigotas (Va / Va) antes del mes de edad. Heeler (11) a los 15 días son menores que sus hermanas normales. Frag-lier (11) pasa por una crisis de mortalidad a las tres semanas de edad, y son considerablemente menores que las normales. Esta crisis parece deberse a la dificultad para tomar el alimento. Con atención especial supera esta crisis y alcanza un tamaño adulto apenas menor que el normal. El crecimiento se retarda en la medida de la severidad de los síntomas. Mientras que en dilute-lethal y en veillans el síndrome no se alivia después de la crisis juvenil --si, habida cuenta de la letalidad del primero, se considera válida todavía la analogía --, en Frag-

blar se produce un abatimiento de los síntomas en los animales que la frecuentan.

Las curvas de crecimiento de littery (6) se aplanan a los 15 días de edad. En ichthyosis (3) hay crisis de viabilidad alrededor de la cuarta semana.

En crinkled (13) los autores consideran la crisis en la época del destete, como vinculada a un abatimiento inespecífico de la viabilidad por el gen, antes que a una o unas patológicas específicas. Esta parece la interpretación más generalizable para los otros genes con iguales efectos, inclusive wacillans.

En varios genes, vg., crinkled, alguna apariencia particular de los ojos en el lactante es la consecuencia de desordenes anatómicos que dejan huella en el ojo adulto, en este caso, opacidad de la córnea.

III. El material

La nueva mutación apareció en la 18ª generación, en la Cátedra de Biología, de la cepa pura DBA/1 (37). Esta es una de las cepas puras más antiguas, iniciada en 1909 por C.C. Little, y sobrepasa hoy las 120 generaciones (5, 26); las características de DBA/1 están dadas para cada caso dentro del contexto. Se propuso para la nueva mutación el nombre wacillans, con intención descriptiva y no interpretativa (símbolo vg, con arreglo a las recomendaciones del Comité de Nomenclatura

en Genética de Ratones [10])

Por utilización de ratones heterocigotas probables e forzosa (provenientes de F_1 e retrocruza, respectivamente) se fijó el gen en la cepa pura, obteniéndose con ello una cepa isogénica, DBA/1-yg (5). Actualmente el gen se ha depositado en el Laboratorio de Genética, Instituto de Medicina Experimental, Universidad de Buenos Aires y en el Instituto de Genética Animal, Universidad de Edimburgo.

Se estudiaron las características del síndrome en la cepa isogénica, sacando partido de la alta homocigosia que se traduce en la uniformidad de los fenotipos; la variación individual se eliminaba al máximo desde los primeros mutantes. (Puede señalarse que cuando una mutación aparece en un stock genéticamente incontrolado es frecuente para su estudio uniformar el genotipo residual retrocruzando unas cinco veces a una cepa pura). En ratones híbridos se determinó la estabilidad del síndrome frente a nuevos genotipos residuales.

Los métodos empleados en cada observación particular se describen en el texto. Varias observaciones en la sección V se hicieron sobre un muy limitado número de ratones de pedigrí, lo que conspira contra su validez definitiva. La razón de esto estriba en la brevedad del período que corrió entre la aparición de la mutación y el alejamiento del autor

* En la nomenclatura de los genes se sigue la del principal tratado en la materia (24) e la de las publicaciones originales, para evitar abultar en traducciones arbitrarias.

de la Cátedra de Biología; en distintos casos fué poca la cantidad de mutantes sacrificables o el tiempo disponible. Sobre las conclusiones en estos casos, como se dice en el texto, no se pone ningún peso.

En el estudio genético se utilizaron, conjuntamente con DBA/1, las cepas conteniendo shaker-1 y agitated, mencionadas en (37) (agitated apareció como nueva mutación en la cepa mencionada en la referencia anterior como hairless^{rhino}; detalles en Mouse News Letter, Research Supplement, febrero de 1953; 20). El genotipo de color de las tres cepas, relevante para los experimentos de ligamiento, está dado en la sección IV al describir los experimentos.

IV. Genética de vacillans

IVa. Origen de la mutación vacillans

La primera evidencia de la mutación en la cepa DBA/1 fué una camada de siete crías, conteniendo cuatro mutantes. Por su descendencia dos de los tres hermanos normales resultaron ser heterocigotos para el gen.

Inmediatamente a la aparición de los mutantes cabían dos interpretaciones sobre el origen del gen: 1) mosaicismo gonadal para gen dominante en alguno de los padres, como se conocen casos (24, p. 525; 2); 2) mutación recesiva transmitida por ambos padres heterocigotos. En el estudio genético la segunda hipótesis resultó la cierta, de modo que la mutación debe haber acaecido algunas generaciones antes de que el gen se evidenciara por la endocria.

IVb. Segregaciones

En la cepa DBA/1, entre machos vacillans y hembras normales no emparentadas, se obtuvo la descendencia (F_1) consistente en 40 individuos normales (cruzamiento No. 1, tabla 1). Vacillans, por lo tanto, es un carácter recesivo (porque de ser dominante habría vacillans en la F_1).

Se deseó probar el alelismo con los genes sh-1 y ag (shaker-1 y agitans), que presentan también incoordinación nerviosa y se disponían en el vivero; sh-1 pertenece al grupo de ligamiento I, ag no se ha ubicado todavía. Los cruzamientos 2 y 3 con homocigotas para sh-1 y heterocigotas (probados por descendencia) para ag, respectivamente, prueban que vacillans no es alelo de estos dos genes. De ser alelos la mitad de la descendencia en el cruzamiento 2 debería ser ag o yg, y el total de la descendencia en el cruzamiento 3 debería ser sh-1 o yg. Si se suman las descendencias de estos cruzamientos a la del cruzamiento 1, las exocruzas para F_1 produjeron 135 animales normales. La prueba de alelismo con sh-1 fue realizada con anterioridad a la prueba de ligamiento con otros genes que reveló que yg se halla en distinto grupo de ligamiento que sh-1 (cruzamiento 6).

Para los cruzamientos que siguen debe asentarse que los recuentos son fidedignos porque un vacillans es perfectamente distinguible de un normal. El cruzamiento 4 -- exocruza para F_2 entre animales de la cepa pura -- revela una deficiencia significativa de vacillans en la descendencia ($\chi^2 = 9,772$, $P < 0,01$; para $P = 0,01$ y G.L. = 1, es $\chi^2 = 6,635$) ($P =$ probabilidad, G.L. = grados de libertad). En este cruzamiento se hi-

Tabla 1. Segregaciones de vacillans.

CRUZAMIENTO		GENOTIPO PARA EL LOCUS VC ♀ x ♂	DESCENDENCIA					
			NORMAL			VACILLANS		
			♀ ? ♂	TOTAL	♀ ? ♂	TOTAL		
1	EXOCRUZA PARA F ₁ DBA/1-vc	+/+ x vc/vc			40			-
2	EXOCRUZA PARA F ₁ sh-1 x DBA/1-vc	"			52			-
3	EXOCRUZA PARA F ₁ ag x DBA/1-vc	"			43			-
4	EXOCRUZA PARA F ₂ DBA/1-vc 3 : 1	+/vc x +/vc	92	897	197	15	22	38
5	EXOCRUZA PARA F ₂ HIBRIDA 3 : 1	"	34	41	75	9	12	21
6	RETROCRUZA (DBA/1-vc) 1 : 1	vc/vc x +/vc +/vc x vc/vc	4	6	10	5	4	9
7	RETROCRUZA (HIBRIDA) 1 : 1	+/vc x vc/vc	8	13	21	8	11	19
8	INTERCRUZA	vc/vc x vc/vc				4	1	5
						41	50	

NOTA: ? indica que no se determinó el sexo.

Debajo de los cruzamientos segregantes se ha inscripto la expectación teórica.

se selección con pequeña intensidad porque algunos de los reproductores fueron reconocidos como heterocigotas por su descendencia; quedaron así automáticamente eliminadas aquellas parejas de reproductores heterocigotas que por error no produjeron vacillans. La corrección, que se podría calcular con la fórmula de Lens, disminuiría el número de vacillans relativo al total, pero la pequeña de la misma no alteraría el cuadro y por ello no fue intentada.

A diferencia de la exocruza para F_2 en la cepa pura, la exocruza para F_2 obtenida de reproductores híbridos (cruzamiento 5) concuerda con la expectación teórica ($\chi^2 = 0,5$, G.L. = 1, $P = 0,30-0,50$). En esta exocruza se utilizaron las hembras provenientes del cruzamiento 5 y los machos del 2. En un par de casos se aparearon heterocigotas obtenidas del cruzamiento 7. En el cruzamiento 5, siendo todos los reproductores heterocigotas por su origen no se hizo selección alguna. Aunque la deficiencia de esta segregación no es significativa, creemos sin embargo que es real (ver más adelante).

En la descendencia del cruzamiento 6 las proporciones corresponden bien con la expectación teórica, habida cuenta del pequeño tamaño de la muestra. El cruzamiento 7, siendo una muestra algo mayor, responde también bien a la expectación teórica. El cruzamiento 8, como es de-
bido separar de un gen recesivo, produjo sólo vacillans.

Resulta de interés analizar ahora porque una de las segregaciones mencionadas (cruzamiento 4) difiere significativamente de la expectación en contraste con las segregaciones de los cruzamientos 5-7. Pa-

ra decidir sobre la heterogeneidad entre las dos exocruzadas para F_2 ambas fueron cotejadas en una tabla de contingencia de 2×2 . A la izquierda se operó con el modelo y a la derecha, con los datos actuales; los datos han sido corregidos sumando 0,5 a las clases de los ángulos opuestos que dan un menor producto y restando 0,5 a las clases de los ángulos opuestos que dan un mayor producto, para obtener una estimación más fiel de χ^2 . Esta prueba lleva sólo un grado de libertad -- la componente de heterogeneidad e independencia.

a	b	a+b	Cruceamiento 4:	196,5	38,5	235
c	d	c+d	(corregido)			
a+c	b+d	a+b+c+d	Cruceamiento 5:	75,5	20,5	96
			(corregido)	272,0	59,0	331

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 (a+b+c+d)}{(a+c)(b+d)(c+d)(a+b)}$$

$$\chi^2 = 1,1, \text{ G.L.} = 1$$

$$P = 0,20 = 0,30$$

La prueba indica que con los datos actuales las dos segregaciones no son discordantes entre sí, es decir, que existe una probabilidad de 20 - 30 % de obtener en un ensayo similar dos muestras de una misma segregación que difieran en la medida de las anteriores. Sin embargo, estamos predispuestos a creer que, aunque no discordan estadísticamente, las dos segregaciones revelan la distinta viabilidad de vacillans en combinación con dos genotipos residuales diferentes. En la cepa para DSA/1, por efecto de la depresión de endocoría que acompaña a la homocigosis para todos los genes, vacillans está desfavorecido para competir, ya sea in utero o durante la lactancia, con los homocigotos normales. En la segregación obtenida con progenitores híbridos el

genotipo residual es muy heterocigota y determina un vigor híbrido que lo hace más apto para sobrevivir. También el mismo efecto puede producirlo el vigor híbrido de las madres (efecto materno); en este sentido habla el que el vientre de DBA parece ofrecer condiciones poco favorables comparado con el de otra cepa pura, C57BL (24, p. 12). (Este punto podría ser específicamente resultado por el trasplante de ovarios $+/yq$ de la cepa DBA/ $1-yq$ a hembras híbridas y $+/yq$). En abono de esta opinión es pertinente lo dicho en la sección VII sobre la muerte de algunos vacillans después de la edad de clasificación. Actualmente proseguimos este análisis aumentando ambas exocruzas para F_2 .

No se cree posible una falta de penetrancia absoluta en vacillans pues, a este respecto, aunque el cruceamiento probatorio 8 es pequeño para decidirla, nunca hemos tenido evidencia de que suceda, *vg.*, ningún animal de fenotipo normal se comportó genéticamente como yq/yq . Además, la completa expresividad de vacillans es otra evidencia indirecta de que la penetrancia es absoluta.

De acuerdo con estas consideraciones, la retrocruza efectuada en la cepa DBA/1 (cruceamiento 6) ha segregado bien posiblemente porque en este tipo de cruceamiento existen cenoc hermanos normales contra quienes competir que en una exocruza para F_2 , sin olvidar por cierto que la muestra es pequeña para descartar una buena segregación por pura casualidad.

Si se atiende a la segregación del sexo en los cruceamientos 4-8 se obtienen 41 vacillans hembras y 50 vacillans machos (más un animal cuyo sexo no se determinó), una aproximación buena a la expectación teórica.

rica 1 vacillans hembra ; 1 vacillans macho, lo que descarta una herencia ligada e limitada a un sexo,

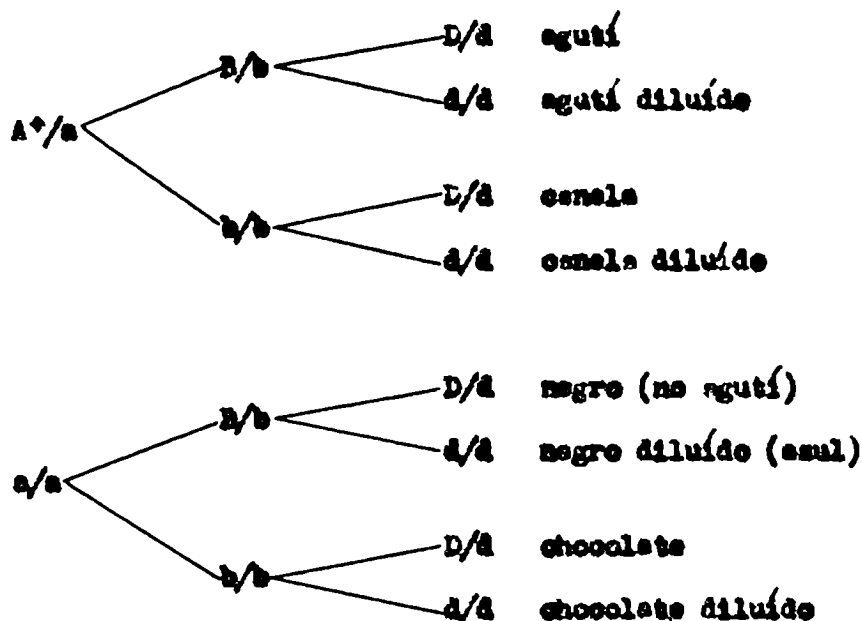
Vg. Estudio de ligamiento

En ratón se habla de grupos de ligamiento y no directamente de cromosomas, como en Drosophila, porque recién está elaborándose la transcripción del mapa genético al mapa cromosómico. La detección haploide del ratón es de 20 cromosomas, incluyendo al heterocromosoma sexual; se conocen 15 grupos de ligamiento, incluyendo el sexual (2), al que se le asigna el grupo XX. Al momento de publicarse el libro de Grünsberg (24) se conocían sólo 13 grupos y existía alguna opinión (errónea) de que el grupo VII incluía al sexo.

Afortunadamente para nuestro estudio la cepa DBA se caracteriza, y de ellos toma su nombre, por tres genes de color de pelo, maltosa (blue) dilution (d), brown (b) y non-agouti (black, a), que son marcadoreas de los grupos de ligamiento II, VIII y V, respectivamente. Estos genes son apropiados para una prueba de ligamiento porque por su acción mayor sobre el color no interfieren con el síndrome vacillans. Además, por su falta de interacción epistática, d, b y a pueden siempre reconocerse en la descendencia.

Por lo explicado, en la cepa DBA/1-yq estaba dado el múltiple recesivo (d/d; b/b; a/a; yq/yq). Faltaba producir el múltiple heterocigota (D/d; B/b; A/a; ±^{yo}/yq) para retrocruzarlo con el anterior y analizar si en la descendencia yq segregaba independientemente de los

loci \underline{d} , \underline{h} y \underline{g} . El múltiple heterocigota se obtuvo exocruzando machos $DBA/1-yg$ con hembras de la cepa segregante para yg , que eran portadoras de los alelos para color dominante y , por supuesto, no llevaban yg (cruzamiento 3). La retrocruza subsiguiente es el cruzamiento 6, que se detalla en las tablas 2 y 3. El siguiente esquema dicotómico muestra como resulten ocho fenotipos (e igual número de genotipos) de color.



La tabla 2 muestra la segregación de yg respecto de los ocho fenotipos de color resultantes; en una segregación independiente debe esperarse igual número de yg y de \underline{a}^{vg} de cada color. Sobre la nomenclatura convencional de los pelajes, agutí, canela, negro y chocolate, se inscribe el genotipo correspondiente. Resulta claro que yg tiende a reaparecer junto (está ligado) con \underline{h} en la descendencia, es decir, manteniendo la combinación paterna, y a faltar cuando \underline{h} está presente, ex-

Tabla 2. Análisis del cruceamiento 6 (Tabla 1).

AGUTI A ⁺ /- ; B/-		CANELA A ⁺ /- ; b/b				NEGRO (NO-AGUTI) a/a ; B/-				CHOCOLATE a/a ; b/b					
INTENSO D/-		DILUIDO d/d		INTENSO D/-		DILUIDO d/d		INTENSO D/-		DILUIDO d/d		INTENSO D/-		DILUIDO d/d	
+	vc	+	vc	+	vc	+	vc	+	vc	+	vc	+	vc	+	vc
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
1	1	1	4	2	2	2	3	2	2	1	4	6			
2		5		4		5	4	1	10						7

• R •

Tabla 3
Ligamiento de recubrimientos con brown

B/-		b/b	
vc / +	vc / -	vc / vc	+ / -
1	21	18	-
10	10	10	10

(datos de la tabla 2) $\chi^2 = 36,6$, G.L. = 3, P 0,001
(para P = 0,001, $\chi^2 = 11,341$)

PROPORCIÓN TEÓRICA EN CASO DE SEGREGACIÓN INDEPENDIENTE

cepto en un solo caso (crossover). En la tabla 3 se analiza en particular la segregación de yy respecto de h. Puede concluirse que es altamente probable que yy esté ligado con h. Los límites fiduciaros para un crossover en las 40 gametas probadas son 0,06-13,92 % (Pa 2,5) en ambas colas de la distribución; 18, tabla VIII 1). Si los dos genes no estuvieran ligados eran de esperarse 20 recombinaciones en las 40 gametas, atendiendo a los datos el porcentaje de crossingover sería de 2,5 aunque a simple título informativo, ya que oportunamente el valor será ajustado con los nuevos datos que brinde el cruceamiento 5.

En este cruceamiento yy y h entraron en fase de acoplamiento y con el sexo hembra como el heterocigota (en ratón generalmente la recombinación es algo mayor en la hembra).

yy pertenece, entonces, al grupo VIII de ligamiento, del cual se conocían cinco genes (24) que son: pinky, brown y su probable alelo light brown y pinkish (29). pinky dista 7-8 centimorgans (o unidades de crossingover) de brown; éste dista 3 centimorgans de pinkish y 3 de pinkish. El orden respectivo de los genes no se conoce. Está en camino un experimento de tres puntos para determinar la posición relativa de yy, h y g (pinky).

Llama la atención el estrecho ligamiento en todo el grupo VIII porque citológicamente el cromosoma correspondiente es de buen tamaño (2). Entonces, si se descuenta que el descubrimiento de un ligamiento estrecho en todo el grupo es casual, en el sentido de que estos genes están verdaderamente próximos en el cromosoma y por eso se han revelado sólo

estos genes y no otros distribuidos en el resto del cromosoma, debe pensarse, a) que estos genes están realmente próximos en la región genéticamente activa del cromosoma, siendo lo restante de él inactivo, b) que estos genes están distribuidos parejamente en todo el cromosoma y que su aglomeramiento es sólo aparente, debido a rodear la región del centromero u otras regiones heterocromáticas donde el crossingover está reducido. Pero, a falta del conocimiento de la distribución de la heterocromatina y de los distintos loci en el cromosoma, el problema está lo suficientemente inmaduro como para que este planteo no sea más que especulativo.

Para evitar el uso de nodrizas al stock segregante para yg conviene mantenerlo por cruzamientos entre heterocigotas. Gracias al estrecho ligamiento con el gen de color ahora es posible sintetizar un stock en el que casi todos los heterocigotas se reconozcan por el color, asegurando así la conservación del gen con un número menor de reproductores.

V. Otros estudios conducidos sobre vacillans

Se repitieron con vacillans las pruebas que se estilan para con las demás incoordinaciones hereditarias. Nadan bien, pero rápidamente se agotan debido a su hipotonía y se hunden. En una centrífuga sufren vértigo rotacional igual que los normales.

Vacillans muestra gran ataxia cuando se lo coloca sobre un puente de aproximadamente 1 cm de ancho. Mientras que un normal se mueve con

seguridad y le recorre con rápidos, vacillans demuestra poca estabilidad cayendo frecuentemente y vuela con movimientos desgarbados. El avance lo realiza 'embalgando', en vez de caminando, sobre el puente. El temblor es entonces más manifiesto que nunca; compensa la inestabilidad con un pronunciado balanceo de la cola, indicando que tiene la noción de posición.

Si a vacillans se le coloca sobre cualquier apoyo plano y este se sube y se baja en el aire, sufre un ataque convulsivo. La intensidad del ataque varía con la frecuencia y velocidad de los movimientos del 'ascensor'. Si estas son crecidas el ataque se mantiene continuo. Esta reacción es la causante de la actitud tensa de vacillans cuando se mueve rápidamente su jaula (ver sección IIa). Todo esto indica una hiperexcitabilidad del órgano vestibular.

Se prestó atención a la anatomía del sistema nervioso central en busca de alguna anomalía que explicase las perturbaciones observadas. El aspecto exterior del cerebro es normal y cortes macroscópicos no mostraron anomalía alguna como presencia de cavidades, etc. Un estudio preliminar del sistema nervioso central fue hecho por el Dr S. Donoso, Instituto de Anatomía Patológica, Hospital del Salvador, Santiago de Chile, y no reveló alteración de las capas celulares ni otros defectos grosseros.

Los vacillans presentan marcada hipotonía. Se realizaron algunas determinaciones de su vigor muscular con el dinamómetro esquematizado en la figura 3. Se aprovecha la reacción natural del ratón de reisie-

tirse a la tracción cuando se lo tracciona por la cola. La fuerza con que resiste a la tracción permite una medida del vigor muscular. (El aparato fué sugerido por el Profesor E. Hoffman, Instituto de Fisiología, Universidad de Chile y construido en su taller).

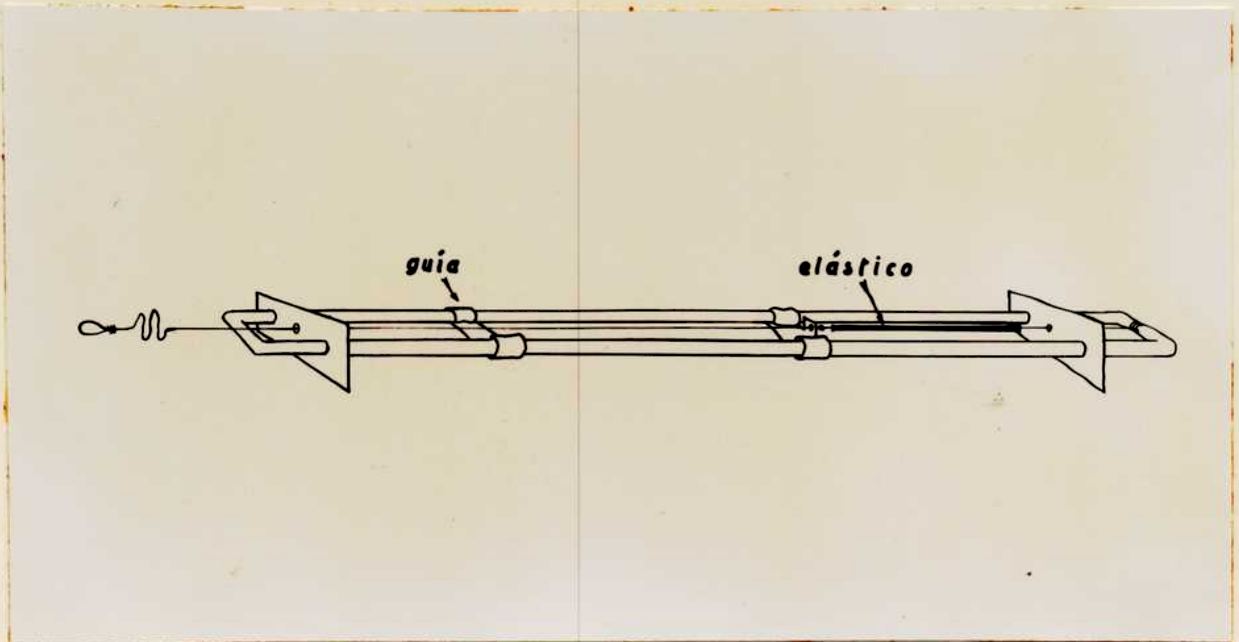


Figura 3. El dinamómetro empleado.

Se permitía al animal aferrarse sobre una malla de alambre, elegida como para que no pudiese quedar pasivamente enganchado por las uñas. Luego, con el hilo del dinamómetro enlazado en la cola se traccionaba el aparato hacia atrás hasta que el ratón cedía, vg., era arrastrado. Se determinó para cada animal la máxima elongación alcanzada por el elástico. Esta elongación del elástico traducida en gramos, después de calibrado el aparato, equivalía a la máxima fuerza muscular desplegada en la prueba. La experimentación demostró que las primeras trac-

siones provocan la mayor oposición del animal. Las fuerzas reducidas al peso vivo se dan en la tabla 4. En la tabla, 1, 3, 5-14 y 16 se refieren a un animal distintos; 2, 4 y 15, el promedio de dos animales cada uno. Los animales en cada pareja, p. ej., 1-2, 3-4, etc., en la mayoría de los casos son hermanos. En la mayoría de los casos se hizo más de una determinación por animal y los valores resultaban parecidos.

Tabla 4.

Vigor de vacillans y del normal
apreciado con el dinamómetro.

RATON	1	3	5	7	9	11	13	15
	2	4	6	8	10	12	14	16
FENOTIPO	vc	vc	vc	vc	vc	vc	vc	vc
	+	+	+	+	+	+	+	+
SEXO	♂	♂	♀	♂	♂	♀	♂	♀
EDAD (MESES)	2,5	3	3,5	3,5	5	8,5	9	12
GR. DIN. / GR. PESO	8,8 6,3	5,5 9,1	5,1 13,6	6,8 13	5,6 12,1	5,4 4,4	4 4,7	5,7 6

Se observa que en los adultos más jóvenes la fuerza muscular del vacillans es la inferior, excepto en el grupo de 2,5 meses. En los grupos adultos, 8,5 meses en adelante, la diferencia no es importante; sin embargo, en los normales de estos grupos cuentan dentro del peso vivo los muy desarrollados pániculos adiposos de los que vacillans casi carece (ver sección II f), y este hace que los valores determinados para

La fuerza de los adultos normales es inferior a los valores reales. Con los adultos normales más jóvenes (hasta 5 meses) no se crea la misma dificultad, e es de menor grado, por el menor desarrollo de los pániculos a esa edad. El conjunto de las determinaciones parece fundamentar la hipotonía observada.

La observación de las fibras musculares de vacillans y normales con el microscopio de fase contrastada no reveló diferencias apreciables. Las fibras vivas fueron observadas en solución isotónica de NaCl al 0,85%. Sin embargo, el estudio microscópico preliminar del músculo fijado parecería indicar diferencias entre vacillans y el normal. Se utilizaron los músculos de la pierna para el estudio.

El esqueleto de vacillans examinado radiográficamente no presenta diferencias mayores respecto de los normales. Los dientes también son normales. (El esqueleto y los dientes saben ser localización preferencial de la acción de muchas genes pleiotrópicos).

Tratando de reproducir experimentalmente el cuadro de consunción de vacillans se enflaquecieron varios adultos normales con la reducción del alimento. Los animales enflaquecidos presentaron la xifosis y el andar con el cuerpo levantado del suelo característicos de vacillans. También se produjo la drástica reducción de los pániculos adiposos, y los pániculos subcutáneos reducidos seguían a los campos amarillos.

Respecto de la modificación del aspecto externo de la vagina, descrito en la sección III, la condición del vacillans puede reproducirse

en un normal estirando hacia adelante la piel del abdomen. Lo acuerdo con las autopsias esta condición está relacionada con el hipodesarrollo del tejido mamario y grasa que rodea la vagina. Con todo, no se puede descartar que la piel abdominal ejerza también una tracción hacia adelante. En nuestra experiencia la condición no interfiere apreciablemente con el coito.

El pelaje de vacillans ha sido objeto de estudio debido a las alteraciones que se han descrito anteriormente. Para la descripción del pelaje nos basamos en Dry (9), Falconer et al. (13), Fraser (19) y Russell (41). La relación entre los tipos de pelos y las poblaciones foliculares que posiblemente las originan está especialmente tratada por Falconer et al. y Fraser.

El pelaje del ratón presenta cuatro tipos de pelos: pelos guardadores, lezna, auquénico y zigzaga * (figura 5). El criterio razonable para clasificarlos toma en cuenta el largo y número de torsiones de los pelos. Los pelos guardadores son los más largos y sobresalen sobre el resto del pelaje formado por los otros tres tipos. Los auquénicos presentan una torsión, y los zigzaga, de 3 a 5. Como existe toda la serie de transición entre los auquénicos y las leznas, y además en algunas muestras los auquénicos faltan del todo, es costumbre considerar

* Adaptación de la nomenclatura inglesa: "guard-hairs", "awls", "auquénicos" y "zigzaga". "Auquénico" probablemente es tomado de la voz griega "auquén", el cuello. Antes que usar, v.g., "ecoliformes" preferimos decidimos por adaptar al castellano la voz inglesa.

a estos pelos como de un mismo tipo. El hecho de que probablemente se formen a partir de una misma población folicular (ver más adelante) justifica esta reunión.

Se acostumbra estudiar el pelaje de una región determinada, *vg.*, las orejas, para evitar las variaciones propias del pelaje y de los

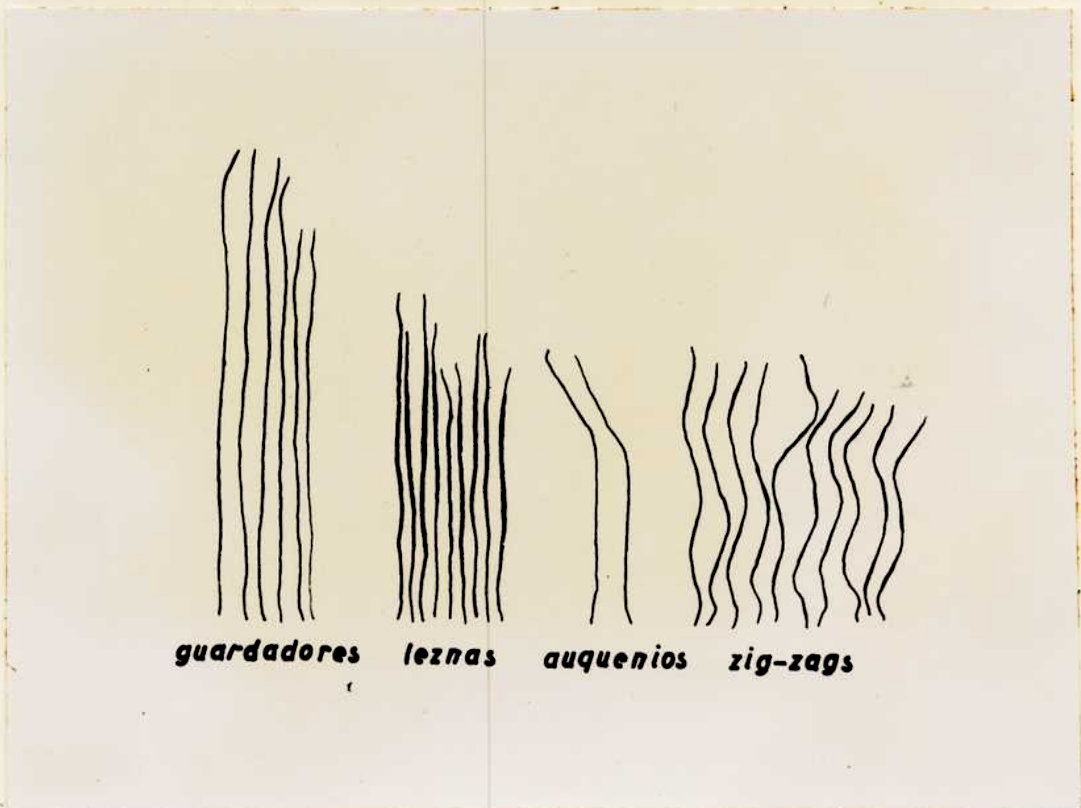


Figura 4. Típicas fibras del pelaje del ratón; clasificación en tipos usando la forma como principal criterio (tomado de Fraser [19]).

pelos en otras regiones. Los pelos guardadores constituyen un 2 % del total, las leznas + auquenos 28 %, y los zig-zags 70 %. La estructura interna del pelo presenta cámaras de aire separadas por células

medulares dispuestas en escalera (24; figura 5). Existen 2 series de células medulares en los pelos guardianes, 3 a 4 series en las leonas + suquetos y una serie en los zigzags. Las células medulares adoptan una estructura regular en la cana del pelo y faltan en los extremos y en las delgadas terminaciones, estos últimos formados exclusivamente por las células corticales y la cutícula. Los gránulos de pigmento se encuentran en las células medulares, y en menor cantidad en las células corticales. Existe evidencia para creer que la heterogénea población de pelos corresponde a una heterogénea población de folículos. Así, los pelos guardianes serían formados en los folículos que se inician en el embrión entre el 14^o - 15^o día de gestación; las leonas y suquetos, en los folículos que se inician al 17^o - 18^o día de gestación, y los zigzags, en los folículos que se inician después del nacimiento.

Fraser (19) ha agregado las siguientes observaciones: el porcentaje de los distintos pelos es el mismo aun en cepas de ratones de muy distinto peso (v.g., 13 y 26 g., a las 6 semanas); cada tipo de pelo es formado con la misma tasa de crecimiento en todas las cepas, pudiendo variar el momento en que comienza y termina el desarrollo en las distintas cepas. De esto infiere Fraser que, considerando una unidad hipotética de piel, en animales de distinto tamaño varía el número de unidades pero no el carácter de las mismas. Además, los pelos guardianes tienen la tasa más alta y junto con los zigzags son los últimos en completar su crecimiento.

En nuestro caso estudiamos un vacillans y un normal de 28 días de

edad. En este momento el primer pelaje ha alcanzado su máximo desarrollo. Se estudió el primer pelaje porque es el más normal, *vg.*, no infestado. Se arrancaron los pelos del dorso de la cadera de cada animal y se guardaron en la oscuridad hasta estudiarlos. El porcentaje de los distintos pelos figura en la fila superior de la tabla 5. De cada muestra se estudiaron 300 pelos en el microscopio estereoscópico. Se puede concluir que los valores son similares para ambos animales y concuerdan con los mencionados por otros autores. Si se tiene en cuenta que vacillans es menor que los hermanos normales, el estudio hasta aquí parece comprobar la aserción de Fraser (19) de que el porcentaje de los distintos pelos se mantiene aun para animales con pesos distintos. En la tercera fila de la tabla se observa que el coeficiente de variabilidad es mayor en los pelos de vacillans.

Para resolver sobre la apariencia más peluda de vacillans, mencionada en la sección III, se comparó el largo de los pelos en la misma pareja de animales, constando los valores en la segunda fila de la tabla 5. Se midieron 30 pelos guardadores, 50 lemas y anquenos y 50 zigzags de cada animal. Debido al abultamiento de los datos originales en la tabla sólo se transcriben los datos condensados. Los largos en milímetros de la tabla son algo mayores que los reales, especialmente en los pelos más largos, debido al error de paralaje al medir sobre una escala colocada debajo de la platina de vidrio del microscopio estereoscópico. La diferencia es de aproximadamente + 7% para los pelos guardadores y + 2% para los zigzags; de cualquier forma, este

error no perturba la distinción entre los diferentes pelos de un animal ni la comparación con los del otro. Con todo, a las medidas del largo se puede restarles el error de paralaje, sin afectar el error standard.

La diferencia entre los distintos pelos del mismo animal (vacillans e normal, respectivamente) es estadísticamente significativa. También es estadísticamente significativa la diferencia entre los mismos tipos de pelo de vacillans y del normal. El cociente diferencia/ error standard de la diferencia, es 3,1, 7,89, y 7,8 entre los pelos guardadores, lemas + cujucios y zigzags, respectivamente, del normal respecto del vacillans.

Las causas que pueden motivar la aparición más peluda son dos, *vg.*, un distinto ángulo de crecimiento de los pelos o una menor reducción de los pelos guardadores de vacillans. Sin considerar lo primero, que en todo caso no es muy obvio, es interesante examinar los datos en busca de algún asidore para lo segundo. La técnica estadística empleada fue la siguiente: como se trata de comparar porcentajes (de reducción) se reemplazaron las medidas del largo de los pelos por sus correspondientes logaritmos (y multiplicando los logaritmos por 100 para facilitar el cálculo) permitiendo así una comparación inmediata. La fila inferior de la tabla 5 representa la población logarítmica de pelos. En la tabla 6 se inscriben las diferencias entre las medias de esa población, y su variancia (que es la suma de las variancias de las medias). La tabla 7 analiza la significación de esas diferencias por medio de la prueba normal "t"; la obtención de los valores de la primera fila se ejemplifica al pie de la tabla para ilustrar el empleo de la prueba. La

Tabla 5. Estadística del pelaje en vacillans y en el normal.

PELOS	VACILLANS			NORMAL		
	GUARDADORES	LEZNAS + AQUENIS	ZICZACS	GUARDADORES	LEZNAS + AQUENIS	ZIGZACS
PORCENTAJE	1,3	19,7	79	2,6	21	76,3
MEDIA DEL LARGO (MM) ERROR STANDARD	9,80 ± 0,2125	5,44 ± 0,1174	4,72 ± 0,0728	10,45 ± 0,1439	6,13 ± 0,0742	5,29 ± 0,0067
COEFICIENTE DE VARIABILIDAD(MM)	11,06	15,20	10,90	7,02	8,0	8,88
MEDIA DEL LARGO (LOG x 100) VARIANCIA DE LA MEDIA	98,56 0,921	72,48 0,938	66,64 0,450	101,60 0,373	80,86 0,269	71,56 0,308

Tabla 6. Diferencias entre las medias en los distintos tipos de pelo (datos de la tabla 5).

	D DIFERENCIA	VARIANCIA DE LA DIFERENCIA	D/E.S.
Z ₊ - Z _{vc} (D _z)	4,92	0,758	7,8
L ₊ - L _{vc} (D _L)	8,38	1,207	7,89
G ₊ - G _{vc} (D _G)	3,04	1,294	3,1

Tabla 7. Significación de las diferencias de la tabla 6.

DIFERENCIA D		VARIANCIA DE LA DIFERENCIA	t ²	t	SIGNIFICACION
D _z - D _G	1,88	2,052	1,72	1,31	-
D _L - D _G	5,34	2,501	11,40	3,37	+

Ejemplo: significación de la diferencia entre D_z y D_G

$$t^2 = \frac{D^2}{V_D} = \frac{(4,92 - 3,04)^2}{0,758 + 1,294} = 1,72$$

última columna indica que la diferencia entre las lemas + surquinos del ratón normal y de vacillans es significativamente mayor (mayor reducción del largo) que la diferencia entre los pelos guardadores de los dos animales; en cambio, con estos datos la diferencia entre la reducción de los zigzags y de los pelos guardadores, no es significativa. Por el momento puede señalarse que el orden de las diferencias (tabla 6) apunta en el sentido propuesto -- menor diferencia de los pelos guardadores.

Por último, la diferencia de la reducción entre zigzags y pelos guardadores puede convertirse en significativa con una mayor cantidad de datos de la misma calidad; un menor denominador haría que t supere el valor 2. Conviene establecer el carácter muy preliminar de estas observaciones, basadas sólo en el estudio de un vacillans y de un ratón normal.

La forma de los pelos en los animales de la tabla 5 concuerda con la de los normales. Se hizo una medición preliminar del máximo grosor de los zigzags en la segunda porción recta a contar desde el ápice (ver figura 4), en preparados microscópicos según el método de Russell (41), resultando que en vacillans la distribución del grosor se desplaza hacia valores mayores. Esto en cambio parece no valer para los zigzags de animales jóvenes.

En el adulto vacillans están representados todos los tipos de pelo con la forma normal, aunque, debido a la deterioración del pelaje, no se determinaron las proporciones relativas. La estructura de las célu-

las medulares y de las cámaras de aire de vacillans es normal.

Los preparados microscópicos de pelo muestran un tinte más pardo que lo normal en los gránulos de pigmento en muchos zigzags. Esta es la causa del tinte pardo de vacillans.

Microscópicamente las glándulas sebáceas de los folículos pilosos de vacillans son normales.

En la F_2 obtenida del cruzamiento 5 (tabla 1) --vg., donde se ha producido la segregación del genotipo residual de las dos cepas distintas que originaron la F_1 -- se observó que los vacillans eran más rápidos y vigorosos que lo que son sobre el genotipo residual de DBA/1-vg. Esto implica un efecto de vigor híbrido. Aunque prematuramente se puede decir, sin embargo, que los síntomas neurológicos parecen no haber variado con el nuevo genotipo residual. El primer macho vacillans de este cruzamiento llegado a la madurez sexual ha sido fértil aproximadamente a la edad normal. En cuanto a la F_2 de genotipo $\frac{vg}{vg} \frac{sh-1}{sh-1}$ (cruzamiento 2), a la bien, pasados los tres meses de edad, se hace esta observación porque $sh-1$ produce sordera al estado homocigota y, en combinación con otros genes que también producen sordera (waltzing, 24), los doble heterocigotas ($\frac{+}{sh-1}; \frac{+}{y}$) progresivamente ensordecen. Por esto hubiera sido de interés continuar observando estos animales de la F_2 durante más tiempo.

Comparación con otras cepas: Casi todos los mutantes incoordinados (shaker-1 y shaker-2, waltzing, antiana, lark, pirouette, Varitint-waddler, fidcot y otros; 24 y 28) han perdido la habilidad de nadar.

La mayoría de estos mutantes tampoco sufren mareo rotacional. krinkled queda fija, como hínoptizada, cuando se lo coloca de lado o de espaldas.

waltzing se descompone torpemente sobre un puente delgado.

Regular es ya la lista de los mutantes neurológicos que presentan una anatómopatología del sistema nervioso condicente con sus perturbaciones. En la imposibilidad de comentar cada caso remitimos al lector a los capítulos VIII, IX y X de la obra de Grünsberg (24). En otros casos, vz., Trembling (21), dilute-lethal (44), no se ha observado ninguna lesión, paralelizando la situación en vacillans, sin que obviamente ello signifique que la lesión no existe.

En waltzing el vigor muscular por gramo de peso vivo del animal es inferior al normal. A pesar de que estas determinaciones generalmente no se hacen, es seguro que la situación se repite para muchos otros genes. exile presenta hipotonía.

Grünsberg (24) cita más de una docena de 'buenos' genes con acción mayor (de orden superior) sobre el esqueleto. Varios de ellos tienen acción sobre la dentadura.

Una oclusión vaginal semejante a la de vacillans pero más severa ocurre en ichthyosis (3).

krinkled parece tener sólo las lemas + suquenos y su estructura es anormal, pudiendo un mismo pelo tener 1, 2 o 3 series de células ne-

dulares en distintas partes, lo que modifica consecuentemente el diámetro de la fibra. Lo acuerdo con el dibujo presentado en ese trabajo (11, figura 4) nos parece que las células medulares están engrosadas y consecuentemente las cámaras aéreas están disminuídas. fuzzy (24) sería la contraparte de quigley porque parece tener sólo sigsaga. frizzy (15) tiene reducida la proporción de pelos guardianes y los sigsaga son más delgados. En rough (15) el pelo es más grueso, las células medulares son mayores y consecuentemente las cámaras aéreas están reducidas. En sex (24) los pelos guardianes están distribuídos irregularmente. En palmarig (24) los pelos tienen un diámetro menor. En casi todos estos genes hay una deformación de los pelos.

A los genes de color se ha hecho referencia en la sección III.

En drabar (14) descubierta en ratones silvestres los movimientos de valseo son más vivos que en los otros genes mímicos de este grupo descubiertos en cepas de laboratorio. En sucesivas generaciones la viveza de movimientos correspondía aproximadamente con la proporción de 'sangre silvestre' que llevaban los animales, pero la mayor viveza de movimientos es notoria aun descartando el efecto de heterosis (12).

VI. Discusión

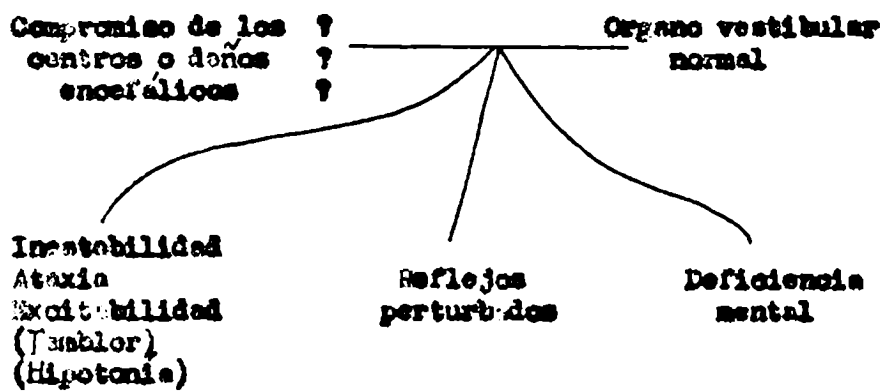
Parte de la discusión ha sido hecha conjuntamente con las observaciones, en las partes donde ayudaba a la interpretación. Aquí nos dedicaremos a la interrelación de las diferentes partes del síndrome, especialmente el nervioso -- el que en conjunto será comparado con los de

otros genes.

El órgano vestibular del equilibrio en vacillans es normal, como lo demuestra el que tengan una postura normal, anden bien, experimenten mareo rotacional y escasa hiperexcitabilidad (experimento del ascensor, sección V). La noción de posición, según lo describe en las secciones III y V, existe si bien disminuida. El compromiso debe entonces atribuirse a los centros del equilibrio en el cerebro o cerebello o a otros factores. Esta situación probablemente también ocurre en shaker-1 donde a pesar de la incoordinación el órgano vestibular es normal al examen histopatológico.

Un esquema provisional del pedigrís de causas nerviosas (el Neurofisiólogo preferiría llamarlo simplemente 'esquema de disfunciones' o algo así) es representado en la figura 3. La excitabilidad, manifiesta en el andar errabundo, etc., suele acompañar clínicamente a muchos

Figura 3. Pedigrís de los trastornos nerviosos.



desarreglos del equilibrio. En el esquema no se ha insertado la sordera que, como se verá seguidamente, es frecuente en muchos síndromes nerviosos. Su origen puede ser la alteración del laberinto (vg., el órgano de Corti) o de los centros cerebrales. En relación con el pedigrés debe señalarse la ausencia de anomalías estructurales señalada en la sección V. Sobre la relativa validez de esta verificación negativa caben las mismas calificaciones que se dan más adelante para este mismo estado de cosas en muchos otros genes neurológicos. El laberinto auditivo no se estudie histológicamente.

La tríada clásica de perturbaciones nerviosas asociadas en el ratón consiste en mence coreiforme de la cabeza, marcha circular y sordera total. Casi todos los genes que producen este síndrome son recesivos. El prototipo es waltzing y después se agregaron shaker-short, shaker-l, shaker-2, larker, microtia, krisalor, Veritint-wadler, shaker con sindactilia (24, capítulo I) y draker (14). Como señala Grünsberg (21) el hecho de haberse descubierto tantos genes mínimos en este grupo, hace suponer que todavía faltan muchos por descubrir. Otros genes 'incompletos' que carecen de algún aspecto de la tríada clásica, pero presentando los otros, son fidet, circle, Rusci y kinky. Dos genes, gray-lethal y microtia leia, presentan un síndrome semejante al del waltzing cuando se los separa del genotipo residual 'ordinario' en ciertas cruces. No mencionaremos otros genes cuyo síndrome nervioso se aleja del tipo waltzing. Grünsberg (24) observa que es dudoso hasta qué punto las pequeñas diferencias clínicas entre estos mutantes se mantendrán sobre un genotipo residual uniforme. Dejamos un poco de esta opinión, por nuestra experiencia mencionada en la sección V sobre el

mantenimiento de los síntomas neurológicos de vacillans sobre otro genotipo residual.

Para la neuropatología de esos genes, más o menos estudiada y condicionalmente con la condición, el lector es remitido al citado tratadista. En muchos casos la base patológica permanece todavía completamente oscura, sin que esto quiera decir necesariamente que la lesión no exista. Glucksstein-Waseloch (20) ha comentado esta circunstancia. A falta de alguna lesión después de un estudio morfológico exhaustivo podría pensarse en alguna deficiencia enzimática o metabólica no detectable al nivel morfológico, como es el caso en la aligofrenia fenilpirúvica del hombre (o enfermedad de Fölling) con herencia recesiva.

Grünberg dice en la introducción al capítulo X (24): "Enough is known to show that the shaker-syndrome (o síndrome waltzing, 3.) can be produced by very different pathological situations; it is thus a symptom rather than a pathological entity, and its use to define this group is no more than a matter of convenience". Este mismo síndrome, con una neuropatología semejante al ratón en las especies estudiadas, se ha observado en otros roedores como ~~PEROMYSUS~~, rata, cobayo y posiblemente conejo. Grünberg (21) considera esta tríada, característica de todos los roedores, como algo ~~del género~~ sin paralelo preciso en el hombre. Según esto, la contraparte del sordo-mutismo hereditario en el hombre falta ser descubierta en los roedores.

En contraste con el grupo anterior de genes, otro grupo distinto se caracteriza por determinar ataxia, temblor y parálisis, conjuntamente

o faltando alguna de estas perturbaciones. Estos genes son recesivos y son ducky (7), reeler (11), truncor (25), agitans (28) y ataxia (33, 36); el único cuya neuropatología ha sido publicada es agitans (34). Parece constituir un grupo con características propias distintas del grupo waltzing. Lo curioso es que este nuevo grupo se descubrió con bastante posterioridad al waltzing. Vacillans debe ser ubicado en este grupo; en este caso, como en los demás, la asimilación a uno u otro grupo es algo convencional y, como quiere Grünberg, casi un artículo de fe.

Vacillans se asemeja especialmente en varias características a reeler. Conciernen en un aflojamiento de las patas posteriores del lactante y en el andar con las patas apartadas; reeler también presenta temblor generalizado; el laberinto de ambos parece normal; ambos presentan deficiencia mental y ambos muestran perturbaciones reproductivas. Difieren en que reeler son hipoactivos, oyen bien y los machos son completamente estériles. En conjunto por las diferencias clínicas parece claro que los dos genes son distintos. Como reeler no está ligado con bragg -- pertenece al grupo de ligamiento III --, la no-identidad de ambos genes es segura.

El conjunto de genes mencionado nos hace creer que la aseveración de Gluecksohn-Walisch (20) sobre la escasez de mutaciones nerviosas observadas, va perdiendo su validez. También esa autora recalca como la existencia de tantos genes que afectan al mismo sistema (nervioso) es una prueba de la discreta cantidad, hasta ahora conocida, de genes

necesarios para su desarrollo y función normales.

Un análisis más profundo de los distintos aspectos del síndrome vacillans mostrará en qué forma este síndrome pueda asimilarse al principio de Grunberg (21, 22) de la 'unidad de la acción génica', al que quisieramos adherir por su valor heurístico y por lo económico en hipótesis. Este principio no se originó estadísticamente sino en la concepción del gen como una sustancia química simple, quizá una simple molécula, la cual es improbable que pueda cumplir más que una función específica en el cuerpo. El postulado fundamental es entonces que el producto primario del gen es una sustancia química simple. Otros postulados son: la acción génica es siempre celular-específica o textural-específica (se exceptúan algunas acciones antigénicas que comprenden todas las células del cuerpo), nunca es órgano-específica; una vez que la especificidad del gen se ha establecido para alguna célula o para algún tejido particular, se debe examinar si todos los representantes de este tejido están uniformemente afectados en todo el cuerpo, y si se encuentra que ciertas regiones del tejido son inmunes o están más afectadas que otras, las razones para estas diferencias locales del efecto génico deben ser elucidadas. Se puede así elaborar un pedigree de causa, partiendo del efecto mayor o de grado principal (No. 1) y siguiendo por los que se van originando consecutivamente a raíz de aquél (efectos menores o de menor grado, No. 2, 3..., n). El principio de la unidad de acción génica se robustece con el nuevo horizonte científico abierto por la genética bioquímica (1), que en muchos casos ha probado una relación causal entre la presencia de ciertos genes y la de

ciertas enzimas fundamentales para la economía del organismo.Cuál es el orden de relación de los trastornos nerviosos con los metabólicos en vacillans, cuál es la secuencia causal dentro de esas entidades y dónde está la acción primaria del gen, son los pasos necesarios para ver si vacillans concuerde con este principio.

Por de pronto vale especialmente para vacillans la sentencia de Grünberg (24): " ...in some cases the locomotor disturbances form part of very diverse and highly intriguing syndromes".

Las perspectivas que se ofrecen al Médico con el estudio de estas patologías hereditarias resulta auto-evidente. Aunque no se trate de síndromes paralelos a los del hombre, en último término han de encontrar aplicaciones en el entendimiento de las condiciones humanas (Grünberg, 21). Un aspecto que nos parece recomendable indicar es el efecto de la acción anti-grasa de vacillans sobre el cuadro oncológico. Estudios sobre dietas (Tannenbaum) y sobre el gen Yellow (A^Y), que favorece los depósitos grasos, han mostrado una relación entre el metabolismo graso y los tumores. También sería interesante la interacción de vacillans y obese (30), que determina un engorde mayúsculo.

Estamos tentados de finalizar esta discusión con algunas consideraciones sobre el valor evolutivo de vacillans. El concepto darwiniano de 'lucha por la existencia' ha adquirido finalmente dos acepciones distintas pero complementarias. Una es el combate franco e la disputa por los medios de subsistencia y otra acepción es la perpetuación del linaje que deja mayor descendencia. Está claro que en ambas acepcio-

nes vacillans se encuentra en inferioridad de condiciones frente a la selección natural. Tampoco se ve como, por su gran desventaja selectiva, se puedan acumular genes modificadores que neutralicen sus efectos perjudiciales, en el sentido de Schmalhausen (43). Esto implicaría un discreto número de generaciones y parece poco probable que el gen pueda subsistir en una población natural.

VIII. Conclusiones

El tema de esta investigación es una mutación espontáneamente ocurrida en la cepa pura de ratones ISA/1, designada vacillans (vg). Esta mutación se detectó por la aparición de un síndrome complejo, novel en la patología del ratón, que envuelve compromisos a: equilibrio, de la conducta y metabólicos. Vacillans se probó hereditaria y todos sus síntomas se hallan respecto a la mutación en la relación simple de efecto a causa.

Probablemente, vacillans es una mutación génica. Se hereda como un carácter recesivo simple, autosómico y sin limitación de sexo. El gen está ubicado en el grupo VIII de ligamiento y estrechamente ligado con el gen brony; el porcentaje de crossingover entre ambos genes, basado sólo en 40 gametas recombinantes, es de 0,06 - 13,92. Este valor está precisándose actualmente. Algunas segregaciones son anómalas y se interpretaron tentativamente las causas, que podrán ser analizadas con más ventaja en experimentos en continuación. En los experimentos genéticos se utilizaron, además de la cepa original, las cepas contenien-

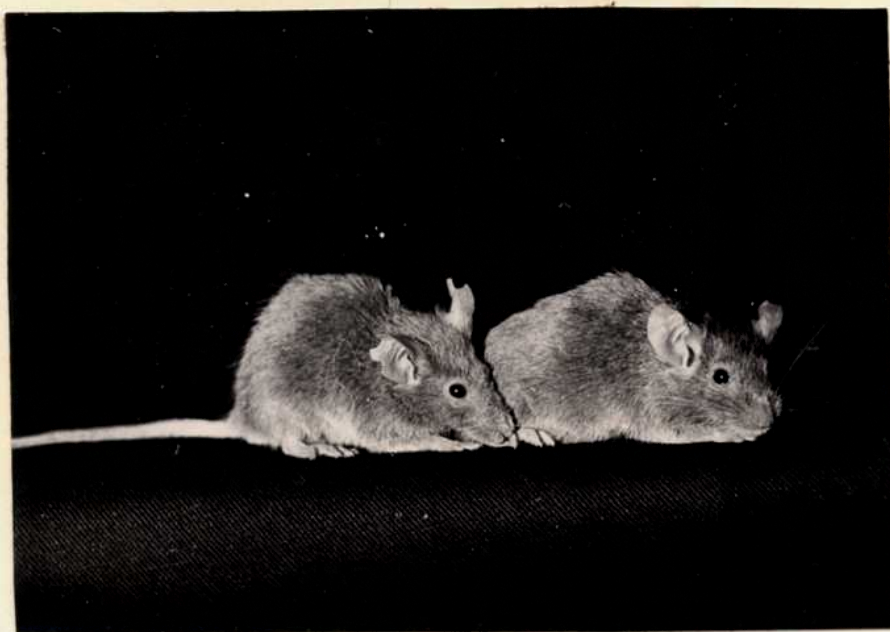
de chakeral y vacillans.

Se sintetizó la cepa isocórica DBA/1-vg, manteniendo el gen vacillans al estado heterocigota para obviar las dificultades reproductivas que acompañan a los ho. oigotas.

El síndrome vacillans ha sido caracterizado en DBA/1-vg, y su estabilidad fenotípica, e independencia respecto del genotipo residual, fue comprobada en la descendencia híbrida, de genotipo residual variable. Los mutantes han sido parcialmente estudiados en su anatomía, fisiología y conducta, en busca de la caracterización o de la aceleración de la secuencia causal del síndrome. Las inferencias conseguidas son de carácter preliminar debido a las limitaciones de distinto orden que pesaron sobre la investigación. El síndrome ha sido discutido, en el status presente de las observaciones, a la luz de lo adquirido en patología hereditaria de roedores. Algunos de los síntomas de vacillans son nuevos, otros son comunes con varios otros genes. Vacillans presenta la complejidad fenotípica que es la regla en la neuropatología hereditaria del ratón. Se señaló el aporte de esta patología en el estudio del mecanismo de la acción génica.

VIII. Bibliografía citada

1. BEADLE, G. W. 1951 "Chemical Genetics". En "Genetics in the 20th Century", L. C. DUNN, editor, The Macmillan Company, New York, 221-239.



Fotografía 1. Pareja de hermanos adultos, veillens a la izquierda y normal a la derecha. Las incisiones en las pinas sirven para la identificación. Aproximadamente $\frac{2}{3}$ del tamaño natural.

(Fotografía del Sr. R. Roi)



Fotografía 2. Actitud de vacillans cuando se lo cuelga de la cola. El labio ventral del ano muestra una úlcera. Aproximadamente tamaño natural.

(Fotografía del Sr. E. Roi)

2. CARTER, T.G. 1953 Comunicación personal.
3. ----- and R.S. PHILLIPS 1950 "Ichthyosis, a New Recessive Mutant in the House Mouse? Journal of Heredity, 41: 297 - 300.
4. CASTLE, W.E., H.D. KINS and A.I. DANIELS 1941 "Linkage Studies of the Rat (*Rattus norvegicus*). IV: Proceedings of the National Academy of Sciences, 27: 250 - 254.
5. COMITÉ de NOMENCLATURA ESTADARIZADA para CEPAS PURAS de RATONES (T.G. CARTER, L.C. DUNN, D.S. FALGOUTER, H. GRUNBERG, W.E. HESTON and G.D. SNELL) 1952 "Standardized Nomenclature for Inbred Strains of Mice? Cancer Research, 12: 602 - 613.
6. DORR, K.H. 1945 "A New Recessive Lethal Mutation in Mice? University of California Publications in Zoology, 53: 41 - 66.
7. DICKIE, M.M., D.S. KELSON, J.H. FIELDER, A.N. INGALLS and G.D. SNELL 1949 "New Mutations and Linkage Studies in the House Mouse (*Mus musculus*)? Anatomical Record, 105: 543 (recomen).
8. DICKIE, M.M., J. SCHNEIDER and P.J. HARMAN 1952 "A Juvenile Wab- bler-lethal in the House Mouse? Journal of Heredity, 43: 282 - 286.
9. IRY, F.H. 1926 "The Coat of the Mouse? Journal of Genetics, 16: 287 - 340.
10. DUNN, L.C., H. GRUNBERG and G.D. SNELL 1940 "Report of the Com- mittee on Mouse Genetics Nomenclature? Journal of Heredity, 31: 505 - 506.
11. FALGOUTER, D.S. 1951 "Two New Mutants 'Trembler' and 'Reeler' with Neurological Actions in the House Mouse (*Mus musculus* L.)? Journal of Genetics, 50: 198 - 201.
12. ----- 1953 Comunicación personal.

13. FALCONER, D.S., A.S. FRASER and J.W.B. KING 1951 "The Genetics and Development of 'Crinkled', a New Mutant in the House Mouse; Journal of Genetics, 50: 324 - 344.
14. ----- und U. SIERS-DOMI 1951 "Dreher, ein neues Gen der Farnengruppe bei der Hausmaus; Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre, 84: 71 - 73.
15. ----- and G.D. SNELL 1952 "Two New Hair Mutants, Rough and Frizzy (in the House Mouse); Journal of Heredity, 43: 55 - 57.
16. FIELDER, J.H. 1952 "The Tame Mouse; Journal of Heredity, 43: 74 - 76.
17. FISCHBERG, M. and R.A. BEATTY 1952 "Heteroploidy in Mammals. II. Induction of Triploidy in Pre-implantation Mouse Eggs; Journal of Genetics, 50: 459 - 470.
18. FISHER, R.A. and F. YATES 1948 "Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research; Oliver & Boyd, London & Edinburgh.
19. FRASER, A.S. 1951 "Growth of the Mouse Coat; Journal of Experimental Zoology, 117: 15 - 30.
20. GLIBCKOSCHN-WAELSCH, S. 1951 "Physiological Genetics of the Mouse; Advances in Genetics, 4: 1 - 51.
21. GRUNBERG, H. 1947 "Animal Genetics and Medicine; H. Hamilton Medical Books, London.
22. ----- 1948 "Genes and Pathological Development in Mammals; Symposium of the Society for Experimental Biology, 2: 155 - 176.
23. ----- 1952 "Genetical Studies on the Skeleton of the

- Mouse, IV, Quasi-continuous Variations; Journal of Genetics, 51: 95 - 114.
24. GRUBBERG, H. 1952 "The Genetics of the Mouse; M. Nijhoff, La Haya.
25. ----- 1953 Comunicación personal.
26. HASTON, W.H. 1949 "Development of Inbred Strains in the Mouse and Their Use in Cancer Research; R. B. Jackson Memorial Laboratory, 20th, Commemoration Lectures.
27. HOKZER, G. 1950 "Mutaciones Dominantes Reversivas en Muecico en la Cepa Pura de Ratones OSB Negra; Biología, 12 y 13: 25 - 37.
28. HOKZER, G., A. MARTINEZ, B. MAROVICH and O. PIZARRO "Agitans, a Mutation with Neurological Effects in the House Mouse; Journal of Heredity (en prensa).
29. HOLLANDER, W.F. and L. O. STROGO 1951 "Pintail, a Dominant Mutation (linked with Brown in the House Mouse); Journal of Heredity, 42: 179 - 182.
30. INGALLS, A.M., M.M. DICKIE and G.D. SNELL 1950 "Obese, a New Mutation in the House Mouse; Journal of Heredity, 41: 317 - 318.
31. LYON, M.F. 1951 "Hereditary Absence of Otoliths in the House Mouse; Journal of Physiology, 114: 410 - 418.
32. -----¹⁹⁵³ "Absence of Otoliths in the House Mouse: an Effect of the Pallid Mutant; Journal of Genetics, 51: 638 - 650.
33. ----- 1953 Comunicación personal.
34. MARTINEZ, A. and J.L. SIKLIE 1954 "Neurohistological Study of a Mutant Mouse (agitans); Journal of Comparative Neurology (en prensa).

35. HOUSE NEWS LETTER junio 1949. 1: 8.
36. ----- febrero 1950 2: 1.
37. ----- febrero 1953 8: 18.
38. ----- julio 1953 9.
39. -----, Research Supplement julio 1953 9: 14.
40. ----- febrero 1954 10: 4.
41. HANSELL, E.S. 1946 "A Quantitative Histological Study of the Pigment found in the Coat-color Mutants of the House Mouse. I. Variable Attributes of the Pigment Granules; Genetics, 31: 327 - 346.
42. HANSELL, E.S. 1941 "Inbred and Hybrid Animals and their Value in Research; En "Biology of the Laboratory Mouse; G.D. SNELL, editor, The Blakiston Company, Philadelphia, 325 - 342.
43. SCHMALHAUSEN, I.I. 1949 "Factors of Evolution (The Theory of Stabilizing Selection); The Blakiston Company, Philadelphia.
44. SEARLE, A.G. 1952 "A Lethal Allele of Dilute in the House Mouse; Heredity, 6: 395 - 401.
45. SIRLIN, J.L. 1954 "Yacillona, Nuevo Gen del Raton Domestico; Hoja Genetica (en prensa).
46. ----- y E.F. KIRSCHBAUM "Nuestra Experiencia al Frente de un Criadero de Copas Puras de Ratonos; Anales del Instituto de Medicina Experimental, Buenos Aires (presentado al Comité de Resolucion).

Alphand

K. Filici