

Libros de **Cátedra**

Elementos de genética

Para estudiantes de Ciencias Biológicas

Cecilia I. Catanesi y Egle E. Villegas Castagnasso
(coordinadoras)

n
naturales

FACULTAD DE
CIENCIAS NATURALES Y MUSEO


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

ELEMENTOS DE GENÉTICA
PARA ESTUDIANTES DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Cecilia I. Catanesi
Egle E. Villegas Castagnasso
(coordinadoras)

Facultad de Ciencias Naturales y Museo



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA


EDITORIAL DE LA UNLP

A mi familia materna por inculcarme el amor por la docencia, a mi compañero de vida, Alfredo, por ser mi sostén siempre y a mis hijos Auca e Inan por ser el motor que me impulsa.

Egle E. Villegas Castagnasso

A mi mamá que amorosamente me enseñó casi todo en la vida, a mi marido Marcelo que me nutre de energía, y a mis dos hijos, Ignacio e Iván, que son lo mejor de mi existencia.

Cecilia I. Catanesi

Agradecimientos

En primer lugar agradecemos al Dr. Alejandro del Palacio porque sin su tenacidad y su apoyo no hubiéramos siquiera encarado este proyecto.

A la Lic. Melisa Mantella por estar permanentemente dispuesta a dar una mano auxiliadora.

A los autores de cada uno de los capítulos que componen este libro, porque sin el compromiso y la dedicación de todos ellos no hubiéramos podido realizarlo.

A la Cátedra de Citología de la Facultad de Ciencias Naturales y Museo de la UNLP por la gentileza de cedernos material fotográfico.

A los estudiantes de cada año, que a través de sus consultas, sus inquietudes y apertura al diálogo nos han enseñado muchísimo en nuestra tarea docente.

Finalmente, agradecer al equipo de la Colección Libros Cátedra de la UNLP por el acompañamiento en la edición de este libro.

Índice

Capítulo 1

Genes, cromosomas y herencia. La transmisión de la información genética.....	9
El ADN y el ARN: las moléculas de la vida	10
Genes y genomas	11
Genoma extranuclear	13
Los cromosomas y la “RTT” (replicación, transcripción y traducción)	13
El Código Genético.....	17
Algunos conceptos sobre Herencia Mendeliana.....	18
Herencia ligada al sexo	21
Ampliaciones de la Genética Mendeliana	22
Variaciones de la dominancia.....	22
Genes ligados.....	23
Ejercicios	24
Referencias	26

Capítulo 2

Regulación de la Expresión Génica	27
Regulación de la expresión génica en Procariotas	27
Operón Lactosa	29
Operón triptófano.....	30
Regulación de la expresión génica en Eucariotas	32
Condensación de la cromatina	33
Metilación del ADN	34
Nivel transcripcional.....	34
Nivel post-transcripcional	36
Nivel traduccional	39
Nivel post-traduccional	41
Comparación de la regulación génica en Procariotas y Eucariotas	41

Ejercicios	42
Referencias	46

Capítulo 3

Introducción a la Citogenética	48
Estructura, función y comportamiento cromosómico	48
Un poco de historia	48
Cromatina y Cromosomas.....	50
Cromosoma: Estructura y función	52
Cariotipo	54
Idiograma.....	55
Bandeo cromosómico	56
Cromosomas politénicos	56
Cromosomas plumosos.....	58
Alteraciones del material genético	59
Cambios cromosómicos numéricos.....	60
Cambios cromosómicos estructurales.....	62
Mecanismos de determinación sexual	65
Ejercicios	67
Referencias	68

Capítulo 4

Citogenética Aplicada.....	69
La citogenética en el estudio evolutivo y aplicado del maíz y sus especies relacionadas	69
Análisis del cariotipo	69
Contenido de ADN. Variación del tamaño del genoma.....	70
Bandeo cromosómico con fluorocromos	71
Análisis del comportamiento meiótico	72
Citogenética molecular	72
Aplicación de la técnica de FISH para la identificación de aberraciones cromosómicas que involucran secuencias teloméricas	75
Tipos de sondas para FISH. Las sondas "PNA"	75
Telómeros y secuencias teloméricas intersticiales (STI)	76
Detección de secuencias teloméricas en los cromosomas de vertebrados y su utilidad para evaluar el daño cromosómico inducido por un mutágeno	78
Aplicabilidad de la técnica de FISH con sonda pantelomérica: conclusiones	82
Caracterización citogenética en primates en cautiverio.....	83
Aspectos generales	83

El caso del género <i>Saimiri</i>	84
Sistemas cromosómicos de determinación sexual y estudios meióticos.....	86
Referencias	88

Capítulo 5

Marcadores Genéticos: Introducción al análisis y su aplicación en diversas áreas biológicas .	90
Marcadores Genéticos: Un poco de historia	90
Marcadores moleculares	92
Acerca de su localización	92
Algunas técnicas empleadas en el análisis de marcadores moleculares	93
Algunas metodologías empleadas en la genotipificación de marcadores moleculares.....	97
Marcadores moleculares: algunas aplicaciones.....	103
Ejercicios	105
Referencias	108

Capítulo 6

Genética de poblaciones.....	109
Frecuencias alélicas y genotípicas.....	109
Ley de Hardy-Weinberg.....	110
Procesos Microevolutivos.....	114
Mutación	114
Selección natural	116
Selección artificial	121
Deriva génica.....	121
Flujo genético	123
Ligamiento y recombinación.....	126
Ejercicios	127
Referencias	132

Capítulo 7

Bioética y legislación sobre genética en Argentina.....	133
Investigación genética en seres humanos	133
Comités de ética y comunidades vulnerables	134
Bancos de material genético	136
Diagnóstico Genético.....	137
Farmacogenética.....	138
Confidencialidad de la información genética.....	139

Modificaciones genéticas	139
Terapia génica y edición de genes	140
Organismos Modificados Genéticamente (OMG)	141
Patentes.....	142
Clonación en animales: el problema de las mascotas	142
Clonado de especies extintas.....	144
Clonación humana.....	144
Investigación genética en animales	145
Diversidad genética y ambientes naturales	148
Cuestionario	148
Referencias	148
Capítulo 8	
Protocolos de trabajo de laboratorio	151
<i>Drosophila melanogaster</i> como modelo de estudio	151
Ciclo de vida	153
Medio de cultivo y técnica de observación	155
Dimorfismo sexual y obtención de hembras vírgenes.....	156
Extracción y Purificación de ADN.....	157
Colecta del Material	158
Extracción de ADN	160
Precipitación y cuantificación del ADN	161
Protocolos de Laboratorio	162
PCR.....	164
Protocolo de amplificación.....	165
Electroforesis.....	166
Protocolo para electroforesis de ADN en gel de agarosa	169
Referencias	169
Glosario	171
Los autores	175

CAPÍTULO 1

Genes, cromosomas y herencia. La transmisión de la información genética

M. Fernanda Alvarez, Anabela Mira y M. Luciana Villaverde

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es conocido como la molécula de la herencia y es la que contiene la información necesaria para la generación de todos los organismos vivos. Su descubrimiento, estudios y aplicaciones permitieron el salto a una nueva era, la era del ADN o de la Genómica.

El ADN fue aislado por primera vez por el biólogo suizo Friedrich Miescher en el año 1869, quien describió una sustancia rica en fosfatos, sin azufre y resistente a proteasas, con propiedades que no se corresponden con lípidos ni proteínas. A esta nueva molécula, presente en todos los núcleos celulares, se la llamó **nucleína**, y posteriormente se le asignó el nombre genérico de ácido nucleico.

Unos años antes, en 1843, el monje austríaco Gregor Mendel empezaba a estudiar la herencia, cuando todavía no se sabía de la existencia de los cromosomas, pero sí se observaba que las características pasaban de padres a hijos y que la determinación de las mismas estaba dada gracias a "factores". Años más tarde, algunos científicos redescubrieron los trabajos de Mendel, por mucho tiempo ignorados, y evaluaron este modelo en términos del comportamiento de los cromosomas. Fue a principios del siglo XX cuando comenzaron a realizarse las primeras vinculaciones entre la ubicación de los genes en sitios específicos en los cromosomas, la meiosis y la herencia de los genes; compilándose luego la **teoría cromosómica de la herencia**.

En la década de 1920 Phoebus Levene determinó la composición de la nucleína, que incentivó posteriores investigaciones como las de Oswald Theodore Avery y su colaborador Maclyn McCarty, quienes en 1944, determinaron que el ADN es el material que contiene la información genética y forma parte de los cromosomas. Anteriormente las proteínas eran consideradas como moléculas de la herencia, pero más tarde se comprobó que el ADN es la molécula responsable de la misma. Años después, Francis Crick y James Watson tomaron los datos antes hallados por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins (estudio de difracción por rayos X del ADN) y Erwin Chargaff (determinó las proporciones de bases nitrogenadas en el ADN) y, sumando los hallazgos propios, lograron dilucidar la estructura molecular de doble hélice del ADN. Por ello, en 1962 Watson, Crick y Wilkins recibieron el premio Nobel.

Ya en el siglo XXI, los avances en la tecnología aplicada al estudio del ADN, específicamente en los métodos de secuenciación, condujeron al conocimiento de la información genética de

una gran variedad de organismos, como el ser humano, el maíz y el ratón, posibilitando enormes avances en disciplinas tan diversas como la biomedicina, la paleontología, la agricultura y la medicina forense, entre otras.

El ADN y el ARN: las moléculas de la vida

El ADN es el material genético que compone el **genoma** de todas las formas de vida celular, mientras que algunos virus tienen genomas de ácido ribonucleico (ARN). Los ácidos nucleicos son macromoléculas poliméricas lineales, no ramificadas, formadas por cadenas de subunidades monoméricas que forman los **cromosomas**, los cuales están contenidos en el citoplasma de las células procariotas y en el núcleo de las células eucarióticas, sus mitocondrias y cloroplastos. Es en ellos donde se encuentra codificada la información genética de los organismos.

La molécula de ADN está formada por dos cadenas antiparalelas que se encuentran enrolladas alrededor de un eje central formando una doble hélice, mientras que la molécula de ARN generalmente se encuentra como cadena simple (Figura 1.1). Cada **nucleótido** está formado por tres componentes, recibiendo su denominación acorde a la base nitrogenada que lo compone:

- Base nitrogenada (adenina, citosina, timina, guanina y uracilo)
- Azúcar pentosa (ribosa o desoxirribosa)
- Grupo fosfato

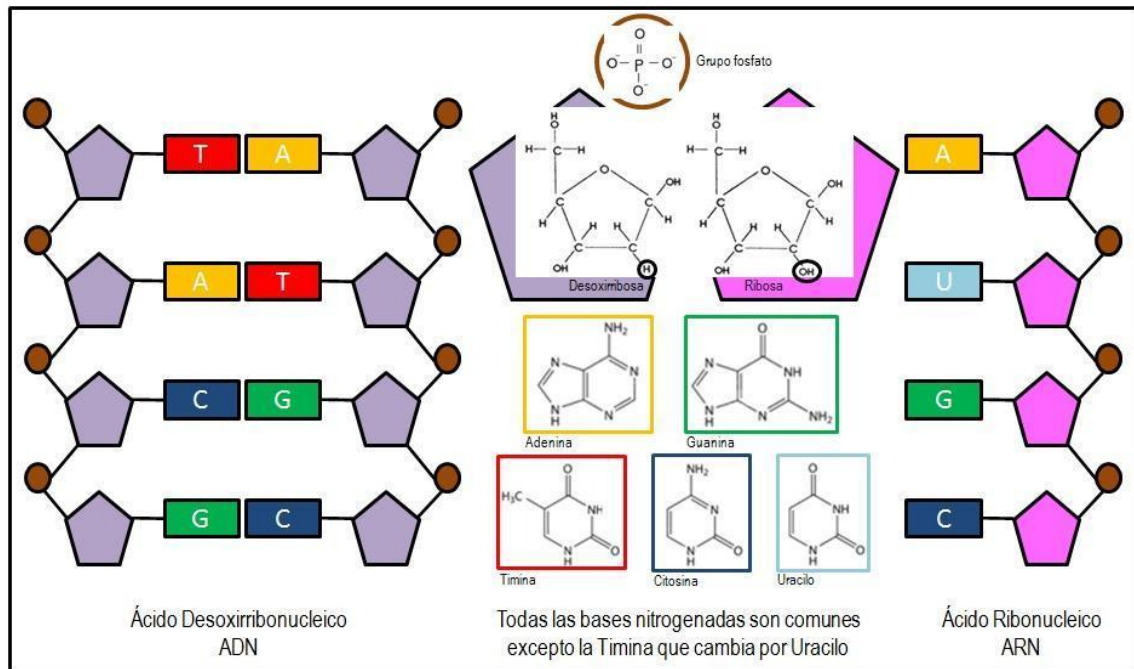


Figura 1.1. Estructura de los nucleótidos de ADN y ARN.

Genes y genomas

Como vimos previamente, la información genética de los organismos se encuentra codificada en las moléculas del ADN, cuya totalidad constituye el **genoma** de una especie en particular. El número de moléculas que posee cada organismo está en relación con el número de cromosomas que presenta cada especie, donde cada cromosoma está conformado por una única molécula de ADN. En los **organismos procariontes**, los genomas están formados casi totalmente por información que codifica productos finales. El cromosoma procarionte es una única molécula de ADN casi siempre circular, contenida en una región definida del citoplasma denominada nucleóide, sin estar separada del mismo por una membrana.

Por el contrario, en los organismos eucariotas la composición del genoma es más compleja, por ejemplo el genoma humano está constituido por aproximadamente 30.000 genes y en general cada célula del cuerpo contiene dos copias de cada uno de esos genes. En ellos están los códigos químicos con la información que controla y regula cómo funciona el cuerpo, cómo está constituido, qué aspecto tiene, la especificidad de los órganos y los tejidos. Un **gen** consiste en una secuencia específica de bases, es decir un segmento de ADN, que cuenta con elementos regulatorios y la información necesaria para determinar una cadena polipeptídica. En cada cromosoma de una especie, cada gen se presenta en un lugar determinado al que se denomina **locus** (en plural, **loci**). Estos genes pueden presentar variaciones, dando lugar a la existencia de formas alternativas o **alelos**. Si en un organismo diploide los alelos presentes para un gen o un locus determinado son iguales, lo denominamos **homocigota** y si los alelos son diferentes será **heterocigota** (Figura 1.2).

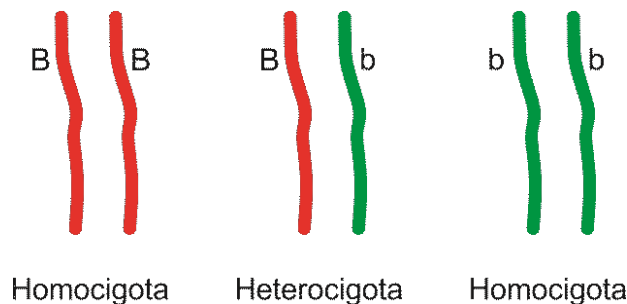


Figura 1.2. Un organismo diploide posee dos alelos (o variantes) para un locus (o lugar específico) en ambos cromosomas homólogos.

La composición del genoma eucariota es compleja, diferenciándose las distintas secuencias según su función. Por un lado, las moléculas de ADN están compuestas por secuencias que determinan la formación de proteínas o de diferentes ARNs; al conjunto de estas secuencias se lo denomina **ADN codificante**. El resto del ADN, que representa el mayor porcentaje, que en algunas especies puede ser más del 90%, está formado por secuencias no codificantes cuya función puede ser regulatoria, estructural o cumplir otras funciones que aún se desconocen (Tabla 1.1).

Tabla 1.1: Tamaño relativo del genoma y número de genes estimado en distintas especies

Especie	Tamaño del genoma (Mb)	Número de genes
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (bacteria)	2.2	2300
<i>Escherichia coli</i> (bacteria coliforme)	4.6	4400
<i>Euglena gracilis</i> (flagelado unicelular)	1.4	128
<i>Caenorhabditis elegans</i> (gusano nematode)	97	19000
<i>Drosophila melanogaster</i> (mosca de la fruta)	180	13700
<i>Oryza sativa</i> (arroz)	466	45000-55000
<i>Mus musculus</i> (ratón)	2500	29000
<i>Homo sapiens</i>	2900	30000

Fuente: Watson et al. (2004) y GenBank

Los genomas de las distintas especies presentan distintos tamaños. Se ha observado que esta variación no está relacionada con el nivel evolutivo, sino con la proporción de secuencias codificantes y no codificantes de los distintos grupos. Las bacterias contienen una molécula de ADN corta, generalmente circular y relativamente exenta de proteínas. Por su parte, las células eucariotas contienen mayores cantidades de ADN, que se encuentra organizado de manera compacta para formar las fibras de cromatina. Este incremento en complejidad está relacionado con el aumento de la información genética presente y con la mayor complejidad asociada a sus funciones genéticas. Una simplificación de las distintas secuencias que conforman un genoma eucariota se muestra en la siguiente figura. 1.3.

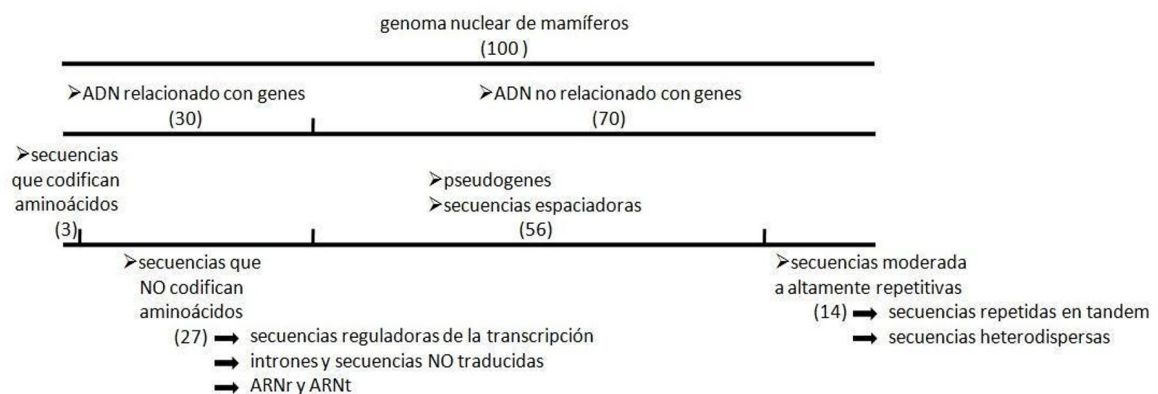


Figura 1.3. Distintas secuencias que conforman un genoma de mamíferos.

Las secuencias que no forman parte de los genes ocupan distintas regiones que pueden presentarse una sola vez o tener repeticiones, pudiendo estas últimas disponerse de manera contigua una de la otra (en tándem) o estar dispersas por el genoma. Al igual que la relación entre las se-

cuencias codificantes y no codificantes, el tamaño del genoma es muy variable entre especies, sin correlación con el grado de complejidad biológica (paradoja del valor C) (Figura 1.4).

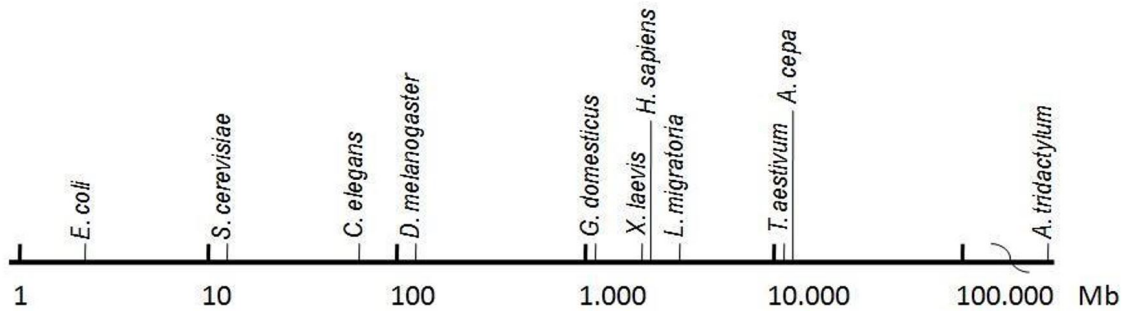


Figura 1.4: Tamaño del genoma de diferentes seres vivos. De izquierda a derecha: *Escherichia coli* (bacteria), *Saccharomyces cerevisiae* (hongo), *Caenorhabditis elegans* (nematode), *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), *Gallus domesticus* (gallina), *Xenopus laevis* (anuro), *Homo sapiens* (humano), *Locusta migratoria* (langosta), *Triticum aestivum* (trigo), *Allium cepa* (cebolla), *Amphiuma tridactylum* (salamandra)

Genoma extranuclear

Denominamos genoma extranuclear o **genes no-mendelianos** al ADN que está ubicado fuera del núcleo, presente en las mitocondrias de animales y vegetales y en los cloroplastos de estos últimos. Estas organelas poseen su propio ADN, el cual es transcrito y traducido dentro de ellas. Este material genético es generalmente de origen materno, ya que el citoplasma celular de una cigota procede del gameto femenino, por esta razón se dice que su herencia no es mendeliana.

La estructura tanto del genoma mitocondrial como de los cloroplastos es muy similar. Ambos presentan ADN circular (recuerdan al ADN bacteriano), dispuesto como una doble hélice superenrollada, cerrada y sin extremos. El ADNmt (ADN mitocondrial) fue descubierto en 1963 y tiene un tamaño reducido, en humanos con aproximadamente 16.569 pares de bases, conteniendo 37 genes que codifican ARN ribosómico y ARN de transferencia, además de las proteínas que participan en la fosforilación oxidativa. En tanto que el ADNcp (ADN de cloroplastos) es más grande, con un tamaño que varía entre 80 y 600 kb. Todos los genomas de los cloroplastos que se conocen hasta ahora tienen una proporción muy alta de ADN no codificante, y además alojan los genes que codifican las proteínas de los ribosomas, las subunidades de la ARN polimerasa y otras proteínas necesarias para la fotosíntesis.

Los cromosomas y la “RTT” (replicación, transcripción y traducción)

Los cromosomas son las estructuras donde están contenidos los genes y son los responsables de la transmisión de la información genética. Cada cromosoma es una cadena de ADN, asociada a otras proteínas y super condensada formando una estructura característica que

observamos durante la metafase (Figura.1.5). Cabe mencionar que durante la mayor parte del ciclo celular el ADN no está condensado, sino en forma laxa y solamente adquiere la configuración “compacta” al momento de la división celular.

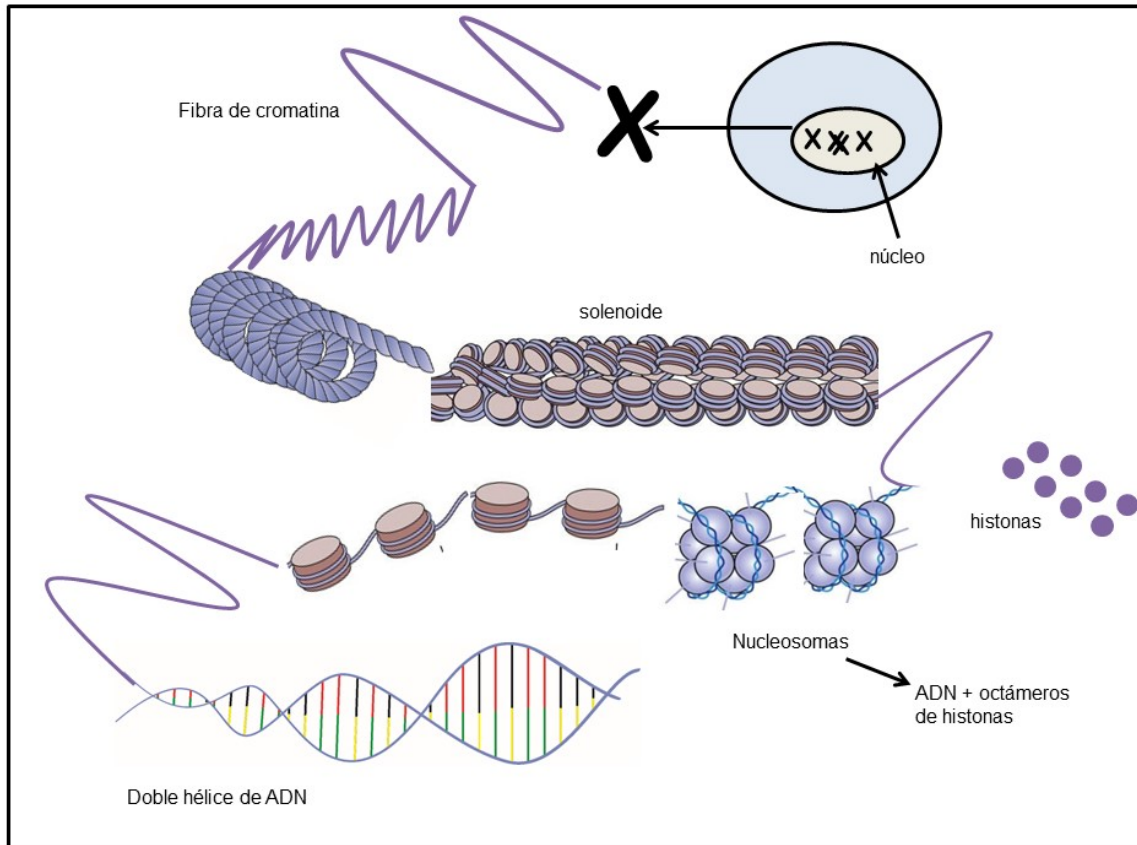


Figura 1.5. Modelo general de asociación entre histonas y ADN para formar desde el nucleosoma, hasta finalmente conformar el cromosoma metafásico.

En los organismos que presentan reproducción asexual, los hijos son idénticos a los padres puesto que son producidos como resultado de la división celular por mitosis. Como consecuencia, la descendencia tiene las mismas ventajas y desventajas que los padres para sobrevivir en el medio, es decir, no se produce variabilidad genética. La duplicación de la célula va precedida por la replicación de los cromosomas. Cuando las células que se originan comienzan a separarse, también lo hacen los cromosomas replicados. Luego de la separación, quedan como resultado dos células de idéntica composición genética (excepto por la posibilidad de una mutación espontánea).

En los organismos de reproducción sexual, la transmisión de la información genética de una generación a la siguiente se realiza mediante la producción de gametas, generadas a través del proceso de meiosis. En animales y plantas superiores, una célula diploide genera cuatro células haploides que formarán las células sexuales o gametas (Figura 1.6).

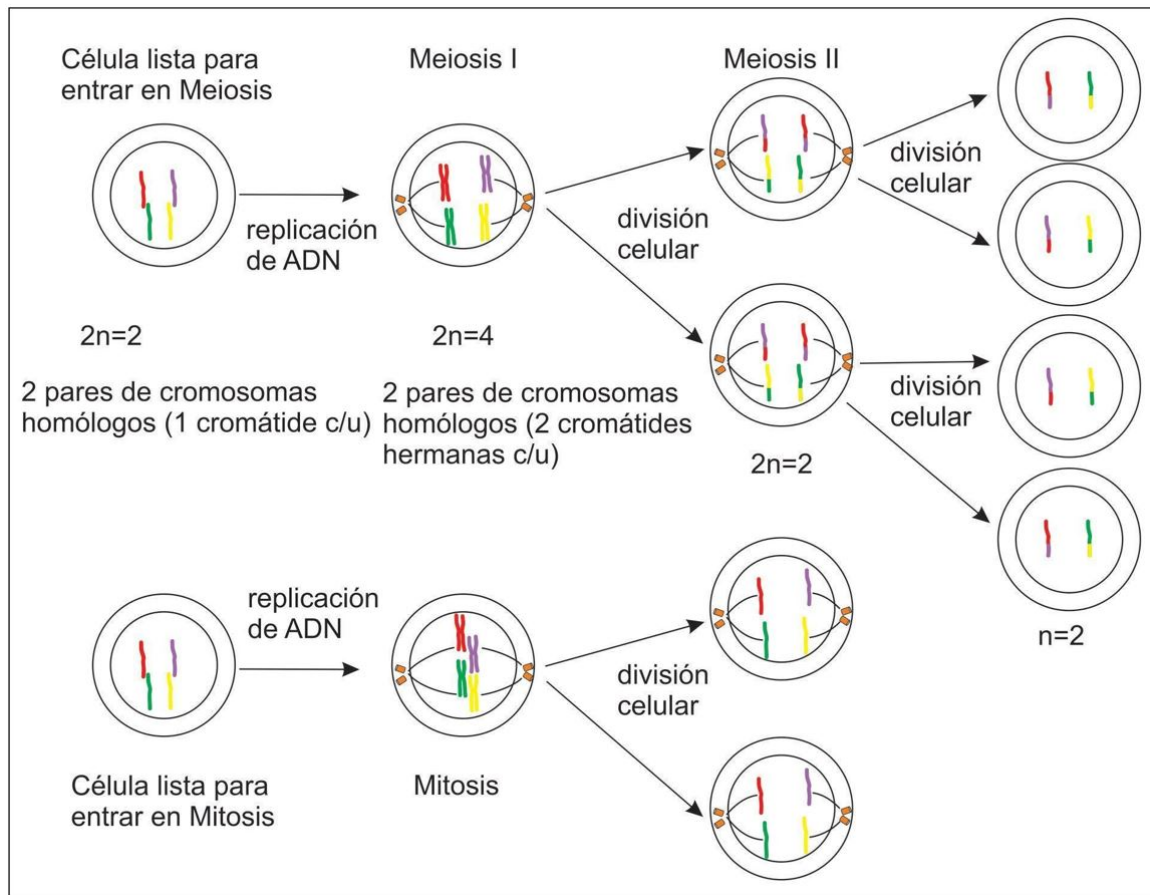


Figura 1.6. Principales sucesos y resultados en la meiosis y mitosis.

Para que pueda llevarse adelante el pasaje de la información entre las células progenitoras y sus descendientes, indefectiblemente el material genético (los cromosomas) debe replicarse. La replicación del ADN se produce de manera **semiconservativa**, donde cada cadena de la doble hélice progenitora sirve de molde para la producción de una nueva hebra que se forma por complementariedad de las bases. La cadena de ADN recién sintetizada queda conformada por una cadena vieja y una cadena nueva. Este proceso consta de tres etapas: iniciación, elongación y terminación y se basa en el apareamiento de bases entre nucleótidos complementarios.

La replicación en procariontes y eucariotes se desarrolla de manera similar, guardando relación con la distinta complejidad de los organismos. En los procariontes la replicación tiene un solo punto de inicio (Ori C) y la realiza una enzima ADN polimerasa particular, mientras que en los eucariotes existen múltiples orígenes de replicación, como así también múltiples formas de ADN polimerasas, y la replicación de los extremos (telómeros) de las moléculas lineales de ADN es llevada a cabo por una enzima especial denominada telomerasa.

La transcripción es el proceso a través del cual la información codificada en el ADN se transcribe a ARN. Cuando se inicia la transcripción, parte de la doble hélice de ADN se abre y se desenrolla en sitios específicos. Una de las hebras de ADN desenrollada actúa como un molde a partir del que se formará una hebra complementaria de ARN. Esta hebra complemen-

taria de ARN se denomina ARN mensajero (**ARNm**). En eucariotas, el ARNm se separa del ADN, abandona el núcleo, luego de sufrir un proceso de maduración, y se traslada hasta el citoplasma de la célula. Aquí el ARNm se adhiere a un ribosoma, donde se produce la síntesis de la proteína (Traducción).

El inicio de la transcripción depende de una región corriente arriba (hacia el extremo 5' del ADN) denominada promotor, que representa el sitio de unión a la ARN polimerasa. Los promotores contienen secuencias específicas de ADN (por ejemplo la caja TATA) que son esenciales para el reconocimiento y la unión de esta enzima. Al igual que la replicación, la transcripción es más compleja en eucariotas que en procariotas, ya que requiere la participación de factores de transcripción para su efectivo desarrollo. A su vez, el transcripto primario eucariótico es un pre-ARNm que debe modificarse de diversas maneras antes de traducirse. Este procesamiento incluye la adición de una caperuza de 7-metilguanosina (en extremo 3') y una cola de poli-A (en extremo 5'), la eliminación por corte enzimático de ciertas secuencias que no codifican aminoácidos llamadas intrones (proceso de *splicing*), y la edición de bases. Este procesamiento previo del transcripto primario en el núcleo es necesario para que éste pueda atravesar la membrana nuclear y dirigirse al citoplasma, donde será traducido a proteína por medio de los ribosomas (Figura 1.7). A diferencia de lo que sucede en procariotas donde los procesos de transcripción y traducción ocurren acoplados espacial y temporalmente, en eucariotas estas organelas, compuestas por **ARNr** y proteínas, son las estructuras donde ocurre la traducción, el proceso que consiste en interpretar el mensaje cifrado en el ARNm (que proviene del lenguaje del ADN, dado por la secuencia de nucleótidos) y traducirlo a un lenguaje de aminoácidos que conformarán una proteína específica. De aquí que este cambio de lenguaje se denomine traducción. Los aminoácidos llegan al ribosoma mediados por un tipo de ARN mucho más pequeño llamado ARN de transferencia (**ARNt**). Cada molécula de ARNt transporta e incorpora un aminoácido específico a la cadena de proteína que se está formando, la cual se pliega en una estructura tridimensional compleja con la ayuda de proteínas chaperonas que le dan estabilidad, mientras adquiere su conformación funcional correcta.

Este cambio de lenguaje es posible gracias a la existencia de un **código genético** (Tabla 1.2) que vincula la información en forma de tres nucleótidos seguidos (triplete o codón) con un aminoácido específico, a través del anticodón presente en el ARNt.

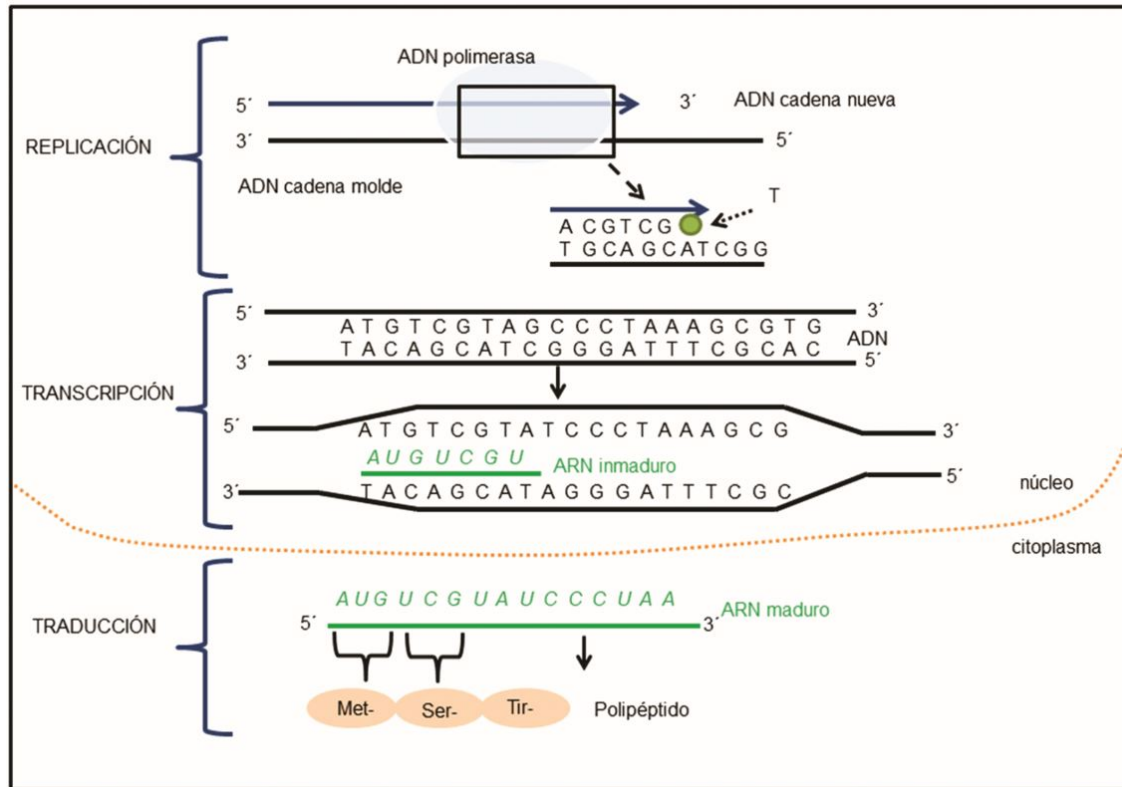


Figura 1.7. Diagrama que ilustra cómo se replica la información y a través de qué pasos se traduce a proteínas (esquema para células eucariotas).

El Código Genético

El **código genético** haciendo referencia a la definición de código, hace de nexo entre un lenguaje y otro. El cambio de lenguaje en este caso es desde la secuencia nucleotídica presente en el ARNm a una secuencia de aminoácidos que conformarán la proteína, la correspondencia entre estos “lenguajes” están plasmadas en el código genético. El mismo está organizado dando la equivalencia de tripletes o codones de nucleótidos ubicados en el ARNm y los equipara o relaciona con los 20 aminoácidos hallados en las proteínas. Sólo el triptófano y la metionina tienen un único codón cada uno, mientras que todos los demás aminoácidos son codificados por dos, tres, cuatro o seis codones (Tabla 1.2). Esta característica del código se denomina **redundancia**. Cabe destacar que existen tres codones que ningún aminoácido corresponde con ellos, destacado en rojo en la tabla 1.2, determinando el final de la traducción o codón de *stop*.

Tabla 1.2: El código genético consiste en 64 codones y los aminoácidos específicos para estos codones.

		Segunda base				
		U	C	A	G	
Primera base	U	UUU Fenilalanina	UCU	UAU Tirosina	UGU Cisteína	U
		UUC	UCC Serina	UAC	UGC	C
		UUA Leucina	UCA	UAA Finalización	UGA Finalización	A
		UUG	UCG	UAG Finalización	UGG Triptófano	G
	C	CUU	CCU	CAU Histidina	CGU	U
		CUC	CCC Prolina	CAC	CGC Arginina	C
		CUA Leucina	CCA	CAA Glutamina	CGA	A
		CUG	CCG	CAG	CGG	G
	A	AUU	ACU	AAU Asparagina	AGU Serina	U
		AUC Isoleucina	ACC Treonina	AAC	AGC	C
		AUA	ACA	AAA Glicina	AGA Arginina	A
		AUG Metionina	ACG	AAG	AGG	G
	G	GUU	GCU	GAU Ac. Aspártico	GGU	U
		GUC Valina	GCC Alanina	GAC	GGC Glicina	C
		GUA	GCA	GAA Ac. Glutámico	GGA	A
		GUG	GCG	GAG	GGG	G

Algunos conceptos sobre Herencia Mendeliana

Los primeros trabajos sobre genética fueron realizados por Gregor Mendel (1822-1884), a menudo llamado el "padre de la genética", quien estudió la herencia de siete características diferentes en las plantas de guisantes (altura, color de la flor, color y forma de la semilla, entre otros), trabajando con **líneas puras** (en este caso, plantas que se obtienen por autofecundación, manteniendo la homogeneidad de su composición genética, son homocigotas para las características analizadas). En uno de sus primeros experimentos utilizó polen de una planta de flores blancas para polinizar una planta de flores púrpuras. Estas plantas de líneas puras constituyen la generación parental (P). Todas las plantas resultantes de ese cruzamiento tenían flores de color púrpura. Esta generación de descendientes se denomina primera generación filial o filial 1 (F1). Mediante autofecundación de plantas de la F1 Mendel obtuvo una nueva generación filial o segunda filial (F2) de plantas de flores púrpuras y plantas de flores blancas. En este y otros experimentos, Mendel advirtió que al cruzar progenitores con variantes distintas (fenotipos blanco y púrpura) de un carácter (color de la flor) se obtiene una F1 que exhibe una de las variantes parentales o **fenotipo** (aparición o manifestación de una característica genética). Además, cuando se obtiene una F2 mediante autofecundación de la F1, se observan ambos fenotipos parentales con una frecuencia de $\frac{3}{4}$ para el fenotipo que dominó la F1 y de $\frac{1}{4}$ para el fenotipo ausente en la F1, que reaparece en la F2.

Todo ello condujo a Mendel a postular algunas conclusiones:

Concepto de Dominancia: cuando dos variantes distintas de un carácter se encuentran juntas, las mismas no se mezclan sino que una de ellas domina en la expresión fenotípica.

Principio de Uniformidad de los híbridos: hace referencia a la primera generación filial (F1) y explica que cuando se cruzan dos individuos de raza pura (homocigotos), la primera genera-

ción filial producto de ese cruzamiento entre dos líneas distintas, estará formada por individuos híbridos (heterocigotos), que serán iguales entre sí tanto en su composición genética (genotípicamente) como en la expresión del rasgo (fenotípicamente).

Principio de Segregación: cada individuo es portador de dos elementos heredables (alelos de un gen) que constituyen su genotipo. Los alelos segregan (se separan) en partes iguales durante la formación de gametas, cada gameta recibirá sólo un alelo de los dos que conforman el genotipo diploide de los progenitores.

Las conclusiones de Mendel pueden representarse gráficamente en la figura 1.8, siendo “**A**” el alelo dominante, dando arvejas de color amarilla y “**a**” el alelo recesivo, generando arvejas de color verde (cruzamiento monohíbrido teniendo en cuenta una única característica).

En la figura 1.8 la F1 proviene de un cruce Parental de genotipos homocigóticos AA y aa, generando la F1 con el genotipo heterocigótico Aa. La F2 se representa mediante un cuadro de Punnett, una grilla que ubica a las gametas de un progenitor en la primera fila y a las gametas del otro en la primera columna, donde se observan los genotipos y fenotipos. Dado que las gametas segregan en partes iguales, cada genotipo obtenido tiene una probabilidad de $\frac{1}{4}$. Las proporciones fenotípicas esperadas resultan entonces en $\frac{3}{4}$ de fenotipo dominante ($\frac{1}{4}$ AA más $\frac{2}{4}$ Aa, amarillas) y $\frac{1}{4}$ de recesivo aa (verdes).

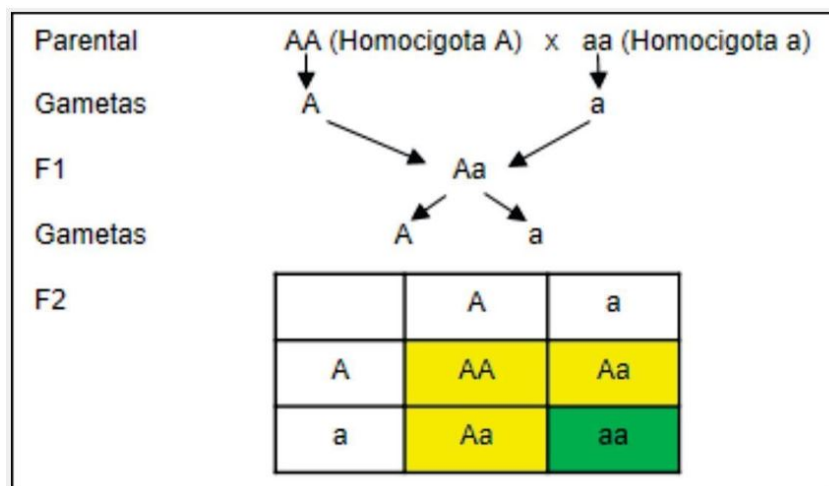


Figura 1.8: Cruce monohíbrido. Utilización de un cuadro de Punnett para generar la F2.

Posteriormente Mendel realizó experimentos con líneas de plantas que diferían en variantes para dos caracteres (cruzamiento dihíbrido) (Figura 1.9). Cruzando plantas que producían semillas lisas y amarillas (AABB) con plantas que producían semillas verdes y rugosas (aabb), obtuvo una F1 de plantas que producían semillas lisas y amarillas (AaBb). Mediante autofecundación de la F1 obtuvo una F2 con las siguientes proporciones genotípicas y fenotípicas:

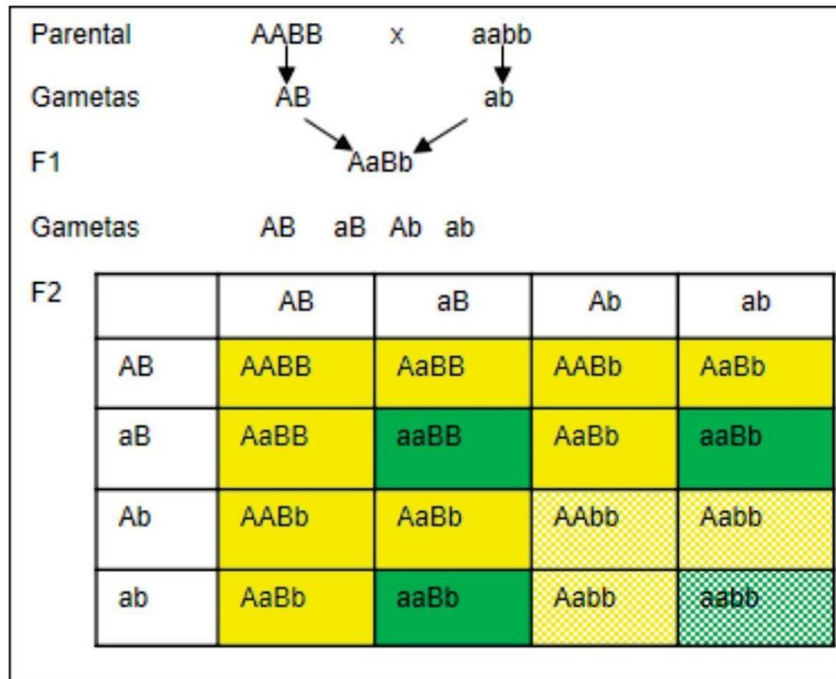


Figura 1.9. Cruce dihíbrido mendeliano. La F1 heterocigota se autofecunda y da lugar a la F2, que se calcula utilizando un cuadro de Punnett, donde se presentan las proporciones genotípicas y fenotípicas.

A partir de este y otros experimentos, Mendel postuló la **ley de distribución independiente**, que establece que los alelos de dos (o más) genes diferentes se reparten en los gametos de forma independiente uno del otro. En otras palabras, el alelo de un gen que recibe una gameta no influye en el alelo que recibe la misma gameta, de otro gen.

En 1902 y 1903, Walter Sutton y Theodor Boveri respectivamente publicaron trabajos independientes que propusieron lo que ahora llamamos la **teoría cromosómica de la herencia**. Esta teoría postula que los genes individuales se encuentran en lugares específicos (cada uno de ellos llamado locus) en cromosomas particulares. De esta manera, el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis puede explicar por qué los genes se heredan de acuerdo con las leyes de Mendel. La teoría cromosómica de la herencia fue propuesta antes de que hubiera cualquier evidencia directa de que los rasgos se portaban en los cromosomas, y al principio fue controversial. Al final, se confirmó por medio del trabajo del genetista Thomas Hunt Morgan y sus estudiantes, quienes estudiando la genética de las moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster*) observaron que algunos pares de genes no segregaban al azar, sino que tendían a heredarse juntos. Morgan sugirió que posiblemente los genes estuvieran ubicados en el mismo cromosoma y por lo tanto se trasladaban de manera conjunta durante la meiosis. Además propuso que los genes ligados (rara vez se separan cuando ocurre recombinación), se encuentran juntos en el mismo cromosoma.

Herencia ligada al sexo

La herencia ligada al sexo ocurre en organismos con determinación cromosómica del sexo, donde se presenta un par de cromosomas desiguales denominados heterocromosomas, como por ejemplo el par XY en mamíferos. Si bien estos cromosomas comparten regiones homólogas, muchos loci del cromosoma X no tienen su homólogo en el cromosoma Y. Esta situación se denomina **hemicigosis** y determina que los caracteres que responden a los loci ubicados en el cromosoma X se manifiesten ligados al sexo, mientras que los ubicados en el cromosoma Y se denominan holándricos.

El estudio de la herencia de genes localizados en cromosomas sexuales fue iniciado por Morgan y sus estudiantes en los inicios del siglo XX. Por ejemplo, en las moscas de la fruta el color de ojos salvaje es rojo. Morgan con su trabajo estableció que la herencia del color de ojos blancos, dada por un alelo mutado de carácter recesivo, estaba ligada al sexo y que ello podría explicarse asignando el color de ojos a un locus de la región no homóloga del cromosoma X.

Genealogías

En los seres humanos, animales domésticos y otros organismos el modo de herencia se analiza mediante genealogías o pedigrís, estudiando y construyendo árboles familiares, que indiquen la presencia o ausencia del fenotipo que se analiza. Existen convenios que los genetistas adoptan a la hora de construir genealogías (Figura 1.10).

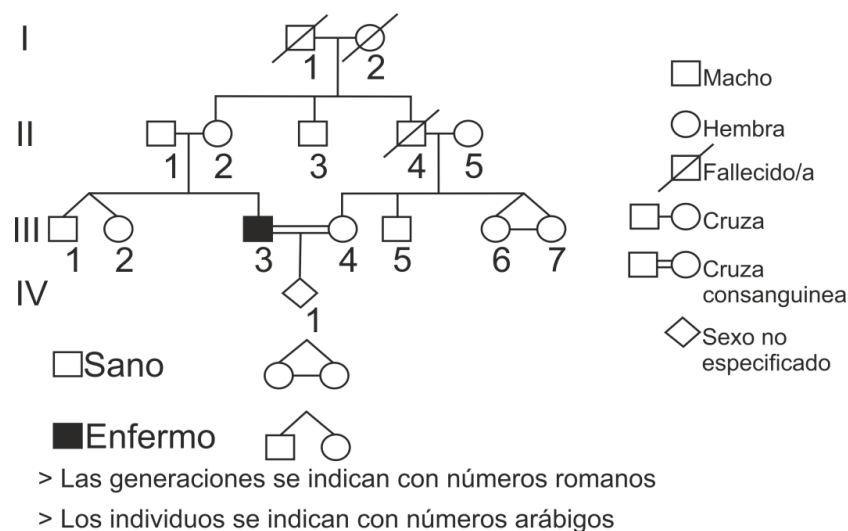


Figura 1.10. Convenios que se utilizan normalmente para genealogías.

Ya que hombres y mujeres difieren en sus cromosomas sexuales, los patrones de herencia ligados al sexo que se observan en humanos pueden explicarse aplicando el mismo principio genético, y se puede predecir cómo se hereda ese carácter. Por ejemplo, los genes que codifican el daltonismo y la hemofilia se encuentran localizados en el heterocromosoma X.

Ampliaciones de la Genética Mendeliana

Sabemos que los alelos se transmiten de padres a hijos, pero existen modos de herencia que generan modificaciones y ampliaciones de los principios básicos de Mendel. A menudo las variantes fenotípicas que se observan resultan de la interacción entre alelos del mismo locus o de loci distintos, estos modos de herencia más complejos se detallan a continuación.

Variaciones de la dominancia

Las siete características que Mendel estudió presentan dominancia completa y dos variantes alélicas en cada una de ellas (por ejemplo semillas lisas y rugosas) debido a que el fenotipo del heterocigota es igual al de uno de los homocigotas parentales. Pero él también observó que otras características no tenían rasgos que mostraran este tipo de dominancia. Cruzó dos variedades homocigotas que diferían en el tiempo de floración y observó que la F1 presentaba tiempos de floración intermedio entre los tiempos de floración de los individuos cruzados pertenecientes a la generación parental. Cuando el heterocigota presenta fenotipo cuya presentación es intermedia a la de los homocigotas, se habla de **dominancia incompleta**. Otro tipo de interacción entre los alelos de un mismo gen, es la **codominancia**, en la que el fenotipo del heterocigota no es intermedio entre los fenotipos de los homocigotas, sino que expresa simultáneamente ambas variantes alélicas.

Alelos letales

Muchos productos génicos son esenciales para la supervivencia de un organismo y las mutaciones ocurridas en las secuencias que los codifican pueden generar pérdida de función y afectar la síntesis de los mismos. Cuando un gen presenta tal tipo de mutación se comporta como **alelo letal**, causando la muerte en una etapa del desarrollo, por lo que algunos genotipos desaparecen en la progenie. Un ejemplo es el pelaje amarillo de los ratones que se obtiene por una mutación que resulta letal en homocigosis. Si se cruzan ratones amarillos heterocigotas ($A^Y A^y$), en condiciones normales se esperaría que este cruce produjera $\frac{1}{4} A^Y A^Y$, $\frac{1}{2} A^Y A^y$ y $\frac{1}{4} A^y A^y$, y resultará en $\frac{3}{4}$ de amarillos y $\frac{1}{4}$ de agutí. Sin embargo, los ratones homocigotas $A^Y A^Y$ son concebidos pero nunca completan el desarrollo, lo que deja una relación de 2:1 de ratones amarillos ($A^Y A^y$) y ratones agutí ($A^y A^y$).

Epistasis

La epistasis se produce cuando el carácter estudiado está gobernado por más de un locus. La situación más sencilla que podemos imaginar sería la de un carácter controlado por dos loci, y cada locus con un par de alelos: A, a y B, b. En este caso, además de las influencias entre alelos del mismo locus (influencia de A sobre a, e influencia de B sobre b), se producen influencias entre alelos de distintos loci (influencia de los alelos A y a sobre los alelos B y b, o viceversa). En la tabla 1.3 se muestran las proporciones fenotípicas mendelianas esperadas para la descendencia de un cruce dihíbrido, junto a algunas posibles alteraciones debidas a diferentes tipos de epistasis.

Tabla 1.3: Obtención de las proporciones dihíbridas modificadas a partir de los diferentes tipos de interacciones génicas.

Tipo de interacción génica	A-B-	A- bb	aa B-	aabb
Proporciones Mendelianas	9	3	3	1
Epistasis dominante simple de A sobre B/b ejemplo color en calabaza	12		3	1
Supresión dominante de A sobre B ejemplo color del plumaje en gallinas	13 (9+3+1)		3	
Epistasis recesiva simple de aa sobre B/b ejemplo color del pelaje en ratones	9	3	4	
Epistasis recesiva doble / Genes complementarios ejemplo color de la flor de la calabaza	9	7		
Interacción doble/ Efecto acumulativo ejemplo forma del fruto en calabazas	9	6		1
Epistasis dominante doble/ Genes duplicados ejemplo color del grano de trigo	15			1

Existen muchos caracteres morfológicos que están gobernados por más de un locus. En muchas especies vegetales el carácter coloración de la flor está controlado por, al menos, dos loci distintos. El carácter coloración del pelaje en muchas especies animales está determinado por tres o más loci distintos. Por tanto, las epistasis resultantes pueden ser bastante complejas.

Genes ligados

La segunda ley de Mendel postula la segregación independiente de alelos de diferentes genes ubicados en distintos loci. Sin embargo, no todos los genes obedecen estrictamente a esta ley ya que muchos pueden estar ubicados en un mismo cromosoma. Para poder comprender este fenómeno debe analizarse lo acontecido durante el proceso de meiosis: durante la Anafase I ocurre la separación de cromosomas homólogos en diferentes células hijas (la ploidía se reduce, por ello es denominada fase reduccional). Además, se debe tener en cuenta que cada cromosoma es portador de varios loci de diferentes genes, y concluir que durante la meiosis segregan independientemente los loci que se encuentran ubicados en diferentes cromosomas, pero aquellos que se encuentran dentro de un mismo cromosoma permanecen juntos. Cuando permanecen juntos, se los denomina **genes ligados**. Sin embargo, existe la posibilidad de que aún aquellos genes que se encuentran ligados dentro de un mismo cromosoma segreguen a diferentes gametas. Esto se debe a que durante la Profase I de la meiosis aparecen una o más estructuras en forma de cruz denominadas quiasmas, formadas por cromátidas no hermanas de cromosomas homólogos. Pueden ocurrir en distintas posi-

ciones a lo largo del brazo cromosómico, aunque su posición parece no ser azarosa. Representan un punto de entrecruzamiento o crossing-over que consiste en la rotura y unión entre cromátidas no hermanas con intercambio de segmentos entre las mismas. Este intercambio llamado **recombinación** permite que los cromosomas adquieran nuevas combinaciones alélicas, ausentes en la generación parental, rompiendo el ligamiento entre alelos de genes que se ubican a cada lado del punto de entrecruzamiento.

Ejercicios

1-a) A continuación se muestra un fragmento de ADN codificante. Complete la tabla agregando el ARNm y el péptido que se generará a partir de él.

ADN	5´	A	T	G	C	C	T	G	G	C	T	G	A	3´
ARNm	5´													3´
aa	Extremo N													Extremo C

b) ¿Cómo se llama el proceso que permite el paso de la información desde el ADN al ARNm? ¿Dónde ocurre en los organismos procariontes y en los eucariotes?

c) ¿Cómo se denomina el proceso que permite pasar el mensaje cifrado en el ARNm y pasarlo a una cadena de aminoácidos (aa)? ¿En qué sitio ocurre?

Resolución

a). ARNm: 5´ AUGCCUUGGUGA 3´

aa: metionina-prolina-triptofano-STOP

b) El proceso se denomina *transcripción* y ocurre en el *citoplasma de células procariontes* o en el *núcleo de células eucariotes*.

c) El proceso que permite pasar de un lenguaje de nucleótidos del ARN a aminoácidos de la cadena proteica se llama *traducción* y ocurre en el *nucleoplasma de células procariontes* y en el *citoplasma de células eucariotes*

2- En cierta especie de plantas el tallo largo (A) es dominante sobre el tallo corto (a) ¿Cómo podrán ser los descendientes del cruce de plantas de tallo largo con plantas de tallo corto, ambas homocigóticas? Realizar un esquema del cruzamiento.

Resolución: AA (planta homocigota de tallo alto) X aa (planta homocigota de tallo corto). Toda la descendencia (F1) va a ser Aa (heterocigota) de tallos altos si el carácter expresa dominancia completa.

3- Enumere los diferentes gametos producidos por los siguientes genotipos y en qué proporciones:

a) AA BB

b) aa Bb Cc

c) Aa Bb Dd

Resolución: a) Todos AB; b) $\frac{1}{4}aBC$ - $\frac{1}{4}aBc$ - $\frac{1}{4}abC$ - $\frac{1}{4}abc$; c) $\frac{1}{8} ABD$ - $\frac{1}{8} ABd$ - $\frac{1}{8} AbD$ - $\frac{1}{8} Abd$ - $\frac{1}{8} aBD$ - $\frac{1}{8} aBd$ - $\frac{1}{8} abD$ - $\frac{1}{8} abd$

4- En el hombre la falta de pigmentación, denominada albinismo, es el resultado de un alelo recesivo “a” y la pigmentación normal es consecuencia de su alelo dominante “A”. Dos progenitores normales tienen un hijo albino. Determine:

a) el genotipo de los progenitores

b) el genotipo de los hijos de un hombre albino con una mujer con pigmentación normal heterocigota (Aa).

Resolución: a) dos progenitores con pigmentación normal tienen un hijo albino, es porque ambos padres tienen que ser heterocigóticos: Aa x Aa.

b) el hombre albino (aa) con una mujer heterocigota (Aa): la descendencia es mitad de los hijos aa (albinos) y mitad de los hijos Aa (pigmentación normal).

5-Dos pares de alelos determinan el color de los bulbos de cebolla. Una variedad roja es cruzada con una variedad blanca y producen una F1 toda roja. La F2 resultante consiste en 46 cebollas blancas, 36 amarillas y 108 rojas.

a) ¿A qué proporción epistática se aproximan estos datos?

b) ¿Cómo se denomina esta interacción?

Resolución: a) Los datos se aproximan a una proporción 9:3:4. (Total de la F2 es 190, entonces $46 \times 16 / 190 = 4$, $36 \times 16 / 190 = 3$, $108 \times 16 / 190 = 9$).

b) Epistasis recesiva simple

6- Artrogriposis múltiple, síndrome que afecta a uno de cada 3000 nacimientos. Esta patología es causada por una mutación recesiva (a) que afecta el normal desarrollo del tejido nervioso y

muscular. Cuando se encuentra en condición homocigótica se observa muerte al nacer o fetos muertos. La heterocromía iridis u ojo blanco es una pigmentación ocular anormal que se debe al genotipo homocigótico para un gen autosómico recesivo, siendo normal el individuo BB. ¿Cuáles son los fenotipos esperados entre los descendientes de animales de ojos blancos y heterocigotas para la enfermedad de Artrogriposis?

Resolución: *los progenitores poseen los ojos blancos por lo tanto el genotipo es (bb), y son portadores de la enfermedad de Artrogriposis (Aa), por lo tanto el genotipo de los progenitores es Aabb. Las proporciones genotípicas y fenotípicas de este cruce (Aabb x Aabb): AA bb (1/4), Aabb (2/4) y aabb (1/4), esta proporción es letal, por lo tanto la proporción fenotípica es: 1/3 (AA bb) sanos para la enfermedad de Artrogriposis y ojos blancos, y 2/3 (Aabb), portadores de la enfermedad de Artrogriposis y ojos blancos.*

Referencias

- Brown, T. (2008). *Genomas*. 3ra Edición. Editorial Panamericana, Buenos Aires.
- Cooper, G. M. & Hausman, R. E. (2011). *La Célula*. Editorial Marbán, España.
- GenBank. www.ncbi.nlm.nih.gov Fecha de acceso: 5 de agosto de 2020.
- Griffiths, A. J. F., Lewontin, R. C., Carroll, S.B. & Wessler, S.R. (2008). *Genética*. 9na Edición. Editorial Mc Graw Hill, Madrid.
- Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A., Palladino, M. A. & Killian, D. (2019). *Concepts of genetics*. 12th edition. Pearson Education Limited, London.
- Pierce, B. A. (2005). *Genética: Un enfoque conceptual*. Editorial Médica Panamericana.
- Ross, M. H. & Pawlina, W. (2007). *Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. Editorial Médica Panamericana.
- Strickberger, M. W. (1988). *Genética*. Ediciones Omega, Barcelona.
- Suzuki D. T., Griffiths, A. J. F., Millar, J. H. & Lewontin, R. C. (1994). *Introducción al análisis genético*. Editorial Interamericana. McGraw-Hill, Madrid.
- Watson, J. D., Baker, T. A., Bell, S. P., Gann, A., Levine, M. & Losick R. (2004). "Ch9-10", *Molecular Biology of the Gene*. 5th Edition. Editorial Pearson Benjamin Cummings. CSHL Press, pp. 233-291.