

# TEMA 2: BASES CELULARES Y MOLECULARES DE LA HERENCIA

---

La **Genética** es la disciplina que estudia la transmisión, expresión y evolución de los genes (segmentos de ADN), que controlan el funcionamiento, el desarrollo, el aspecto y la conducta de los organismos.

**Mendel (1822-1884)** fue pionero en la investigación de la herencia biológica. El redescubrimiento de las leyes de Mendel dio significado a las observaciones citológicas realizadas hasta la época-> **teoría cromosómica de la herencia** (genes en los cromosomas).

## 2.1 LAS LEYES DE MENDEL

Base del éxito de sus experimentos de fecundación cruzada: selección de una planta y caracteres discretos y las plantas eran líneas puras en los caracteres estudiados

### 2.1.1 Ley de Uniformidad

*Cuando se cruzan dos líneas puras que difieren en las variantes de un determinado carácter, todos los individuos de la F1 presentan el mismo fenotipo, independientemente de la dirección del cruce: **fenotipo dominante vs. recesivo.***

Basada en el estudio de dos variantes (**fenotipos**) del color de la flor (Violeta o Blanco) de la planta del guisante. Para confirmar los resultados usó el **cruzamiento recíproco**.

### 2.1.2 Ley de Segregación

*Las variantes recesivas enmascaradas en la F1 heterocigota, resultante del cruce entre dos líneas puras (homocigotas) reaparecen en la segunda generación filial en una proporción 3:1, debido a que los miembros de la pareja alélica del heterocigoto se separan sin experimentar alteración alguna durante la formación de los gametos.*

Mendel señaló que durante la formación de los gametos, los alelos se segregan de tal forma que cada gameto recibe un solo alelo. La constitución genética en relación a un carácter o todos los caracteres se denomina **genotipo** y la manifestación externa del genotipo es el **fenotipo**.

### 2.1.3 Ley de Combinación Independiente

*Los miembros de parejas alélicas diferentes se segregan o combinan independientemente unos de otros cuando se forman los gametos. En la F2 habían aparecido combinaciones no presentes en la F1.*

## 2.1.4 Variación de la Dominancia e Interacciones Genéticas

### Codominancia

En algunos casos los híbridos de dos líneas puras pueden no heredar un fenotipo como dominante sino los dos simultáneamente, a este fenómeno se le conoce como **codominancia**.

Ejemplo: grupos sanguíneos humanos ABO. 4 fenotipos: A, B, AB y O. Los grupos sanguíneos están regulados por 3 alelos: A, B y O. Los alelos A y B son codominantes, mientras que el O es recesivo con respecto a los otros dos.

### Dominancia Intermedia

El cruce de dos líneas puras produce una F1 con un fenotipo intermedio entre el de los dos progenitores. Ejemplo: el color de las flores del dondiego de noche (*Mirabilis jalapa*). El color de la flor es consecuencia de dos alelos, A1 (pigmento rojo) y A2 (ningún pigmento). La cantidad de color de las flores está relacionada con la cantidad de alelos A1 que presente el genotipo de la planta.

### Pleiotropismo

Existen genotipos que afectan a más de un fenotipo. Ejemplo: gen responsable del albinismo en el ratón y la rata. J.C. De Fries (1966): el alelo responsable del albinismo no afectaba sólo a la coloración del animal, sino también al grado de emocionalidad del mismo.

### Epistasia

Fenómeno que consiste en la interacción entre genes de tal forma que un gen enmascara al efecto de otro (algunas veces no se cumple la tercera ley de Mendel). Ejemplo: sordera congénita humana. Dos genes involucrados: si uno aparece en homocigosis recesiva la sordera se manifestará (AAbb; Aabb; aabb; aaBB o aaBb); si aparece al menos un alelo dominante de cada gen, no se manifestará (AABB, AABb, AaBB o AaBb).

## 2.2 TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

Teoría que señala que los genes están ordenados de forma lineal sobre los cromosomas ocupando un determinado lugar. Cada miembro de la pareja cromosómica procede de un progenitor y se llaman **cromosomas homólogos** -> células diploides vs. células haploides (un solo juego de cromosomas, gametos).

Al conjunto de todos los cromosomas de una célula se le denomina **cariotipo**. El grado de divergencia no será otro que el grado de heterocigosis que presenten los loci (lugar que ocupan una serie de genes) del par cromosómico en cuestión.

### 2.2.1 Cromosomas Sexuales

Son una pareja que difieren morfológicamente y en su constitución genética: X e Y (XY varón, **sexo heterogamético** y XX hembra, **sexo homogamético**). El resto de cromosomas se denominan **autosomas** (en nuestra especie **22** de este tipo).

**Hemicigosis:** Los varones sólo pueden tener uno de los alelos posibles para los loci situados en los cromosomas sexuales-> presentan mayor incidencia de ciertas enfermedades relacionadas con los genes situados en el cromosoma X

### 2.2.2 Meiosis

Es la forma que tienen de reproducirse las células sexuales (gónadas). El resto se reproducen por **mitosis**. El objetivo es formar gametos y reducir la dotación cromosómica diploide a haploide. Se lleva a cabo en 2 etapas:

1. **Meiosis I:** Paso de diploide a haploide. Mismas etapas que la mitosis, pero no equivalentes:
  - **Profase I:** los cromosomas se duplican (dos **cromátidas** cada uno). Se aparean 2 a 2, punto por punto, formando **bivalentes** o **tétradas** -> recombinación genética mediante el **entrecruzamiento** (intercambio de genes entre cromosomas homólogos).
  - **Metafase I:** ordenación circular de los bivalentes sobre la placa ecuatorial (los centrómeros se insertan en las fibras del huso).
  - **Anafase I:** Se separan los cromosomas de los bivalentes
  - **Telofase I:** Los cromosomas se sitúan en ambos polos de la célula, se desespiralizan y se produce la **citogénesis-> división reduccional**
  
2. **Meiosis II:** Equivale a una mitosis, siendo la única diferencia el que la célula que entra en división es haploide.

### 2.2.3 Recombinación y Ligamento

Durante la **profase I** se producen intercambio de alelos entre los cromosomas de la pareja de homólogos-> **sobrecruzamiento o entrecruzamiento**. Produce la aparición de **quiasmas** (puntos de cruce).

El sobrecruzamiento hace que los loci de uno y otro cromosoma homólogo aparezcan con una combinación nueva de alelos-> **recombinación genética**, que genera variabilidad. En el ser humano se estima que en cada persona existen unos 3350 loci (pueden generar  $2^{3350}$  gametos diferentes).

El porcentaje de recombinación entre dos loci está directamente relacionado con la distancia física que los separa dentro del cromosoma. A más distancia, más porcentaje de recombinación.

## 2.3 TIPOS DE TRANSMISIÓN GENÉTICA

Los **caracteres mendelianos** son monogénicos. Para estudiar los genes involucrados en distintos rasgos en seres humanos, se emplea el **Patrón de transmisión de carácter** (Genealogía o Pedigrí). Los patrones de caracteres mendelianos dependen de:

- **Localización** del sitio que ocupa: autosómica o ligada a cromosomas sexuales
- La **expresión fenotípica**, fundamentalmente dominancia y recesividad

Tipos de patrones de transmisión en la herencia monogénica:

- **Transmisión Autosómica Dominante:** Homocigotos y heterocigotos manifestarán el carácter (Enfermedad de corea de Huntington).
- **Transmisión Autosómica Recesiva:** Sólo los homocigotos presentan el carácter. Los heterocigotos son portadores del alelo (enfermedad de Tay-Sachs).
- **Transmisión Ligada al Sexo:** Debido a la desigual distribución de los cromosomas sexuales en varones y mujeres. La peculiaridad de la transmisión de los alelos recesivos ligados al cromosoma X produce alternancia de generaciones: abuelo y nieto presentan la variante fenotípica, pero no los individuos de la generación intermedia, siempre que la abuela no la presentase ni fuese portadora (enfermedades Daltonismo y Hemofilia A).

## 2.4 LA NATURALEZA DEL MATERIAL HEREDITARIO

El ADN está formado por secuencias de **nucleótidos** formando 2 cadenas en espiral que constituyen una doble hélice. Los **nucleótidos** son sustancias compuestas por una molécula de ácido fosfórico más una de un hidrato de carbono (una **ribosa o desoxiribosa**, espiral) y más otra de una base nitrogenada (**base púrica o base pirimidínica**, en el interior).

La unión entre las 2 cadenas es mediante puentes de hidrógeno entre las bases púricas (A, G) de una cadena y las pirimídicas (C, T, U) de la otra. Los apareamientos posibles son (complementariedad de las cadenas, **modelo de Watson y Crick**:  $A + G = T + C$  ó  $A / T = C / G$ , la cantidad de bases púricas será siempre igual a la de pirimidínicas):

- **Adenina-timina** (A-T)
- **Citosina-guanina** (C-G)

## 2.5 LAS COPIAS PARA LA HERENCIA: DUPLICACIÓN DEL ADN

La replicación del ADN es **semiconservativa**: a partir de una molécula de ADN se obtienen dos, cada una de las cuales porta una hebra del ADN que se ha duplicado. Un conjunto de enzimas que forman el complejo enzimático de duplicación actúan como catalizadores. Una de ellas es el **ADN polimerasa** (utiliza como molde una hebra original y construye la otra siguiendo el principio de complementariedad). Cada molécula de ADN equiparada constituirá una de las **cromátidas** del cromosoma metafásico.

## 2.6 LA EXPRESIÓN GÉNICA: LA INFORMACIÓN EN ACCIÓN

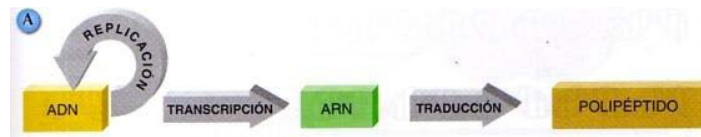
Varias teorías sucesivas sobre la conexión genotipo-fenotipo:

- Los genes son los encargados del metabolismo
- Hipótesis de un gen-una enzima, la cual fue confirmada

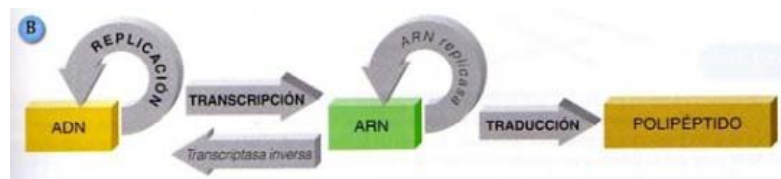
Esta última estableció que un gen (estructural) es la *secuencia de nucleótidos del ADN en que se halla codificada la naturaleza y el orden en que se ensamblan los aminoácidos de una enzima. Y también la de todos los polipéptidos que se sintetizan en una célula.*

Otras secuencias de ADN portan otro tipo de información: secuencia de nucleótidos de los ácidos ribonucleicos.

Francis Crick (1970): **Dogma central de la Biología**, que establece el flujo que sigue la información genética:



El flujo de información genética puede seguir otros caminos, caso de algunos **virus**:



La enzima **transcriptasa inversa** puede copiar la información desde el ARN a una molécula de ADN, y desde aquí seguir los pasos de A. otros virus son capaces de duplicar su ARN (a través de una **ARN replicasa**) y expresarlo sin necesidad de copiarlo en una molécula de ADN.

### 2.6.1 La Transcripción

En las células de los eucariotas, el ADN está en el núcleo, mientras que la maquinaria necesaria para la síntesis de proteínas (polipéptidos) se halla en el citoplasma. El vehículo es el **ARN mensajero (ARNm)**.

La transcripción la realiza un enzima perteneciente al grupo de las **ARN polimerasas**: en lugar de añadir un nucleótido de timina cuando aparece uno de adenina, se añade un nucleótido de uracilo en la cadena de ARN en crecimiento. La ARN polimerasa se une a una determinada región situada por delante del gen que se quiere transcribir, promotor, y se inicia la síntesis hasta que se alcanza la secuencia de fin.

**MADURACIÓN DEL ARN:** El ARNm que produce la ARN polimerasa se denomina **transcrito primario**. La secuencia del polipéptido está disgregada a lo largo de él y mezclada con **intrones** (separadores de los **exones**, secuencias codificantes). A través de un proceso de corte y empalme (**splicing**) denominado **maduración o procesamiento del transcrito primario**, se eliminan los intrones y se colocan secuencialmente los exones, obteniéndose un ARNm maduro que porta la secuencia lineal de un polipéptido funcional.

### 2.6.2 El Lenguaje de la Vida: El código Genético

El **código genético** es el *conjunto de reglas mediante las cuales se establece la relación entre la ordenación lineal de nucleótidos de la molécula de ADN y la ordenación lineal de aminoácidos de los polipéptidos*.

La base del código genético es el **triplete** (en el ADN) o el **codón** (en el ARNm). Está constituido por una secuencia cualquiera de los tres nucleótidos de los cuatro posibles (de adenina, guanina, citosina y timina, o uracilo, en codón) y especifica un aminoácido.

El código genético tiene las siguientes propiedades:

1. **Es redundante o degenerado:** Un aminoácido puede ser codificado por más de un codón/ triplete (la combinación de 3 en 3 de los cuatro diferentes nucleótidos que forman el ADN puede originar 64 tripletes distintos).
2. **Es un código sin superposición:** Un nucleótido solo pertenece a un codón.
3. **La lectura es lineal y sin comas:** Avanza de codón en codón sin separación entre ellos.
4. **Es universal** (para todos los seres vivos)

### 2.6.3 La Traducción

Es el proceso por el que la información del **ARNm** (alfabeto de 4 letras) pasa al alfabeto de los **polipéptidos** (20 letras):

La síntesis se inicia en los **ribosomas**. A través de un proceso enzimático los **ARNts** (ARN de transferencia) van incorporando los correspondientes aminoácidos especificados por la secuencia lineal de codones del **ARNm** (existen tantos ARNts como codones distintos en el ARNm). Participa también el **aparato enzimático**, que cataliza la formación del correspondiente polipéptido.

En uno de los bucles del ARNts se encuentra el **anticodón**, secuencia de 3 nucleótidos complementaria del codón de ARN.

## 2.2 LOS ERRORES QUE NOS MATAN Y NOS HACEN EVOLUCIONAR: LA MUTACIÓN

Una **mutación** se considera *cualquier cambio permanente en el material genético no debido a la segregación independiente de los cromosomas o la recombinación que ocurre durante el proceso de meiosis: uno de cada mil errores no es corregido. Se producen al azar y suelen ser perjudiciales. Generan la variabilidad necesaria para que la selección natural actúe.*

Una fuente de mutación es la propia replicación del ADN: se produce la inserción de un nucleótido erróneo una vez cada  $10^{10}$  pares de bases-> una nueva mutación por cada división celular.

La mutación se ve favorecida por la acción de agentes químicos y físicos, denominados **mutágenos**: **electromagnéticos** -radiaciones ionizantes (ej. rayos X y Gamma) y no ionizantes (ej. rayos ultravioletas)- y **químicos** (ej. ácido nitroso, gas mostaza, colorantes de acridina...).

Los seres vivos que se reproducen sexualmente, presentan dos tipos de **células**, las **somáticas** y las **germinales** (producen los gametos). Si afecta a las germinales el cambio se transmitirá a los

descendientes. Si afecta a las somáticas el cambio se transmitirá a las células hijas tras el proceso de mitosis y citogénesis. El grado de afectación dependerá del tejido y del momento de desarrollo ontogénico.

Las **mutaciones somáticas** son la causa del envejecimiento y del mosaicismo somático (aparecen dos líneas celulares que difieren genéticamente).

Las mutaciones pueden ser:

1. **Genómicas:** afectan a cromosomas completos-> cambia el número
2. **Cromosómicas:** en una parte del cromosoma, varios genes (cambios en la estructura)
3. **Génicas:** se modifica un solo gen. Explica 90% de la variabilidad genética en una raza. Los **polimorfismos de un único nucleótido** son consecuencia de dicha variabilidad (ej. grupos sanguíneos). Estas mutaciones se producen por cambios en las bases púricas y pirimidínicas. Deben darse en al menos el 1% de la población para que puedan catalogarse como polimórficos. 2/3 de éstos consisten en la sustitución de una timina por una citosina.

## 2.8 NIVELES DE ORGANIZACIÓN DEL ADN: EL CROMOSOMA EUCARIÓTICO

El ADN humano consta de **3 x 10<sup>9</sup> pares de bases** (pb) por célula, distribuidas en 23 pares de cromosomas. La longitud de todo el ADN de todas las células del cuerpo es de **2 x 10<sup>11</sup> km** (2 m en una sola célula). En el momento de la división celular esos 2 m tienen que compactarse en 200 micras.

El **cromosoma** es la molécula de ácido nucleico que actúa como portadora de la información hereditaria. En las eucariotas el aspecto del material hereditario varía desde la estructura sólida del cromosoma metafásico, a la estructura amorfa y disgregada durante la interfase celular llamada **cromatina**, que se puede presentar como **euromatina** (empaquetamiento menor) o **heterocromatina**, más condensada (niveles de organización relacionados con el grado de expresión génica).

Cada cromosoma está constituido por una sola molécula de ácido desoxirribonucleico unido a proteínas (**histonas**)-> favorecen la condensación ordenada. Niveles de condensación:

- 1 **Nucleosoma:** nivel más básico (ADN con longitud 7 veces menor)
- 2 **Cromosoma metafásico:** condensación 1.400 veces mayor que el nucleosoma

ADN del cromosoma eucariótico:

- 10% es ADN altamente repetitivo: función no conocida, sin pruebas de q se transcriba
- 20% ADN moderadamente repetitivo: enzimas, genes en ARNr o histonas y anticuerp.
- 70% son secuencias de copia única o escasamente repetitivas (genes estructurales). La mayor parte constituida por **intrones**, solo entre un 1-5% del ADN es transcrito y traducido a cadenas polipeptídicas.

El conjunto de todos los genes que portan los cromosomas de un individuo constituyen su **genoma** (humanos entre 25.000-30.000 genes). Las **secuencias reguladoras** son segmentos no codificantes relacionados con:

- el punto de comienzo de la replicación,
- los puntos de inicio de la recombinación del ADN,
- el inicio y final de la transcripción de los genes estructurales, y
- la regulación de la expresión génica

## 2.9 REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

La economía celular obliga a que la expresión génica no sea continua ni simultánea para todos los genes, sino que se active solo cuando los correspondientes polipéptidos se necesitan.

### 2.9.1 Regulación de la Expresión Génica a Corto Plazo

Relacionado con el control del metabolismo celular, alteraciones pasajeras. Están implicados los genes reguladores que codifican los **factores de transcripción** (secuencia de las **proteínas reguladoras**), los cuales impiden la expresión de los genes estructurales.

Los **correpresores** son *moléculas a las que necesitan acoplarse algunas proteínas reguladoras* para adoptar el espacio adecuado que les permita unirse a una secuencia reguladora concreta del ADN e impedir la expresión de un gen. Ej.: **ARN de interferencia** (regulación y expresión de la plasticidad neuronal).

Ejemplo de regulación: Modelo del Operón: gen regulador (cerca de los genes *lac*) codifica el repressor, que se une al operador (segmento de ADN con secuencia especificada de nucleótidos). La unión del repressor al operador impide que el ARN polimerasa pueda acoplarse al ADN, y, por tanto, que la transcripción de los genes *lac* se lleve a cabo. Los **inductores** cambian la estructura de las proteínas reguladoras y les impiden unirse al ADN (permite que el gen sea transcrito). Las beta-galactosidas actúan como inductor : se une al repressor rompiéndose la unión con el operador.

### 2.9.2 Regulación de la Expresión Génica a Largo Plazo

La distribución espacial adecuada de órganos y tejidos también está regulada por una familia de genes, los **homeogenes**, responsable del desarrollo y diferenciación del SN.

Otros mecanismos de inactivación génica permanente, como la **mentilación** y la **condensación del ADN**: permiten a las células que sólo se expresen determinados genes, permitiendo con ello su diferenciación y especialización en tareas concretas (procesamiento y transmisión de información, producción y secreción de hormonas, etc.):

- **Metilación**: reacción por la que se inserta un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) en la base nitrogenada (principalmente citosina)
- **Condensación**: impide que la ARN polimerasa pueda acceder a los promotores. La transcripción es inversamente proporcional al grado de condensación



## ENFERMEDADES

- Transmisión autosómica dominante: **corea de Huntington**
- Transmisión autosómica recesiva: **enfermedad de Tay-Sachs**
- Transmisión ligada al sexo: **daltonismo y hemofilia A**